

Intended use

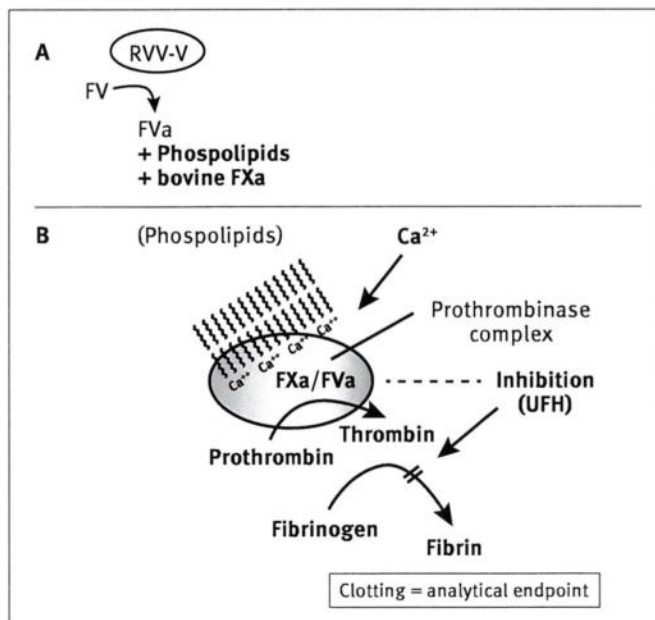
Pefaclot™ UFH is a plasma based functional assay for the quantitative determination of the anticoagulant activity of UFH, based on FXa and/or FIIa inhibition.

Introduction

UFH is an anticoagulant drug, which enhances the inhibitory action of the natural inhibitors antithrombin (AT) and partly heparin cofactor II on FXa and/or FIIa [1]. It is therefore referred to as an indirect inhibitor. The efficacy of this drug has been shown for the prevention and treatment of thromboembolic events [2]. However UFH can also induce bleeding complications. In patients with renal insufficiency, accumulation of the anticoagulant can occur following repeated application [3]. Before invasive procedures such as spinal anesthesia in anticoagulated patients, a control of the anticoagulant levels is recommended [4].

Principle of the Method

The plasma sample is mixed with Activator (R1) containing a combination of a defined amount of activated factorX (FXa), phospholipids and RVV-V, an enzyme from the venom of the snake Daboia russelli specifically activating factor V [5]. The mixture is incubated at 37°C for a defined period of time. Due to the factor V preactivation by means of RVV-V, prothrombinase formation is not dependent on endogenous thrombin mediated factor V activation. Upon recalcification with Start Reagent (R2) prothrombinase complex is formed and the time required for clot formation is measured. Therefore the principle of the assay has been named "Prothrombinase-induced Clotting Time" (PiCT®). Prolongation of clotting time is proportional to the anticoagulant effect of UFH.



Materials required but not provided

- Deionized water or equivalent [6]
- Calibrated pipettes (50-2000 µl)
- Automatic or semi-automatic coagulation instrument which employ mechanical or optical detection methods
- Controls (drug specific)

Reagent content

Reagent	Content
Activator (R1)	3 vials (lyophilisate) containing FXa, RW-V, PI, Hepes and Mannitol. Reconstitute in 2 mL of deionized water or equivalent [6] per vial. Incubate the reconstituted solution in closed vial for 30 minutes at room temperature. After 30 minutes incubation vortex vigorously for 5 seconds before use.
Start Reagent (R2)	3 vials containing 2 mL 25 mM CaCl ₂ . This reagent is ready to use.

Reagents Preparation, Storage and Stability

Unopened vials can be used up to the expiry date indicated on the label when stored at 2-8°C. Indications of reagents stability apply after reconstitution in the original glass vial as follows:

Reagent	Storage
Activator (R1)	-20°C: 4 weeks(a) 2-8°C: 3 days 15°C: 48 hours(b) 25°C: 12 hours(b)
Start Reagent (R2)	-20°C: 2 years 2-8°C: 2 years 15-25°C: 1 year

- a) Frozen reagents should be thawed at RT and mixed well before use. Freeze only once either in the original vial.
W On-board stability.

Warnings and Precautions



The Pefaclot™ UFH Activator (R1) contains products derived from animal blood and snake venom and has therefore to be handled as potentially infectious material.



Warning – Pefaclot™ UFH Start Reagent (R2) contains a mixture of:

5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one [EC no. 247-500-7] and 2-Methyl-2H-isothiazol-3-one [EC no. 220-239-6] (3:1).

Hazard statements:

H317 May cause an allergic skin reaction.

Precautionary statements:

P280 Wear protective gloves.

P333+P313 If skin irritation or rash occurs:

Get medical advice/attention.

Blood Collection and Sample Preparation

The patient should be at rest for 10 min prior to sampling. Collect venous blood carefully in either 3.2% or 3.8% trisodium citrate. Mix gently blood and anticoagulant directly after sampling, avoid foam formation. Centrifuge immediately at no less than 2000x g for at least 20 min at room temperature. Take care to avoid contaminations from the platelet layer into plasma when the plasma is separated from the cells. Never use a hemolytic plasma sample.

For storage purposes, freeze undiluted plasma rapidly at -70°C in aliquots. Freeze only once. Avoid repeated freezing and thawing cycles. Thawing should be done rapidly (within 5 minutes) in a 37°C water bath. For further information about sample collection, handling and storage refer to document CLSI H21-A5 [7].

Stability of undiluted samples (plasma):

Storage and Stability		
Plasma	-80°C	2 years
	-20°C	2 months
	15-25°C	4 hours

Test Procedure

Reagents should be prepared as described above. Thaw frozen samples as described above to ensure negligible loss of activity of unstable coagulation factors and absence of cryoprecipitate. Invert thawed sample for homogenization before pipetting. Measure clotting times in an appropriate Coagulation System. When using ACL TOP®-series always refer to the manufacturer's operator manual and ask the manufacturer for a detailed adaptation protocol appropriate to your instrument.

When using a semi-automated coagulation analyzer (e.g. KC4/KC10™ micro) here is the suggested protocol:

		Volume
	Sample or control plasma	50 pl
R1	Activator	50 pl
	Incubation: 180s, 37°C	
R2	Start Reagent (37°C)	50 pl

Quality Control

It is recommended to run a complete quality control program making use of the dedicated controls (Pefaclot™ UFH Controls [REF 505-60]) for checking the performance of the system (instrument-reagents) [8].

For preparation and use of the controls refer to the instructions given in the corresponding control kit package inserts. A certificate with batch specific ranges of expected values is provided with each control kit 505-60.

Precision

Within-run and total precision was assessed over 20 days in duplicate with two runs separated by at least 2h each day making use of one lot of Pefaclot™ UFH Controls (REF 505-60) on an ACL TOP® instrument. [9]

Control	N	Mean (s)	Within-run (SD, CV%)	Between runs (SD, CV%)	Between days (SD, CV%)	Within-lab (SD, CV%)
CI	80	68,9	1,7; 2,5	0,0; 0,0	1,8; 2,7	2,5; 3,6
C2	80	135,3	2,3; 1,7	1,4; 1,1	2,1; 1,5	3,4; 2,5

Expected values

A normal range (seconds) study was performed on 121 healthy donors following protocols recommended by CLSI C28-A3: [10]

N	Min/Max [s]	95% Range Interval [s]	Mean [s]	Median [s]	SD	CV%
121	24,8/37,7	25,8-35,1	30,9	31,0	2,49	8,05

The table below presents UFH target therapeutic range (seconds), calculated using a mixed model analysis of a clinical study performed in 3 centers using ACL Top®, excluding extreme cases and narrowing data to values spanning 0.2-0.8 IU/mL range:

Centers	UFH therapeutic range (Pefaclot™ UFH [s]) with ACL Top®
Center 1	80,9-118,0
Center 2	70,8-123,3
Center 3	73,8-126,7

The clotting times corresponding to the therapeutic range may vary for different coagulation analyzers and the used trisodium citrate (3.2% or 3.8%) and should therefore be determined initially in each laboratory.

Limitations and Interferences

Most factor deficiencies have no influence on the determination of the anticoagulant activity. However, as a result of a combined effect of anticoagulant factors (antithrombin or protein S) deficiency and anticoagulant therapy, the measured clotting times might be shorter than expected under anticoagulant therapy.

Prolonged clotting times might be observed in patients with deficiencies in factors V, X, or severe deficiencies in factor II or fibrinogen (<25%) or in the presence of increased levels of ATIII or TFPI. The presence of lupus anticoagulant may lead to the determination of a false high anticoagulant activity in the assay. Shorter clotting times might be observed in patient samples with an increased fibrinogen concentration.

Pefaclot™ UFH results are not affected by hemoglobin up to 500 mg/dl, triglycerides up to 320 mg/dl, bilirubin up to 40 mg/dl and presence of platelets up to 287 x 10³/pl.

Drug interactions: Pefaclot™ UFH is sensitive to both anti-Xa and anti-IIa activities. In the case of a therapy change from an heparin or heparinoid to an anti-FIIa anticoagulant like hirudin or argatroban a residual anti-FIIa activity of heparin or heparinoid will lead to additional prolongation of the measured clotting time.

Aprotinin in the plasma up to a concentration of 800 KIU/ml has no influence on the test result. In contrast, protamine interferes with the test at a concentration of 1 IU/ml and higher. In order to make sure that the test is not disturbed by interference the plasma should be completely free of protamin.

Bibliographic

1. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. Chest 2001; 119(1 Suppl.): 64S-94S.
2. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R, Prins MH, Levi M, Buller HR. Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82 (Suppl. I):139-47.
3. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. Pharmacotherapy 2000; 20(7):771-5.
4. Horlocker TT. Thromboprophylaxis and neuraxial anesthesia. Orthopedics 2003; 26 (2 Suppl.): 243-9.
5. Calatzis A, Spannagl M, Gempeler-Messina P, Koide HI, Schramm W, Haas S. The prothrombinase induced clotting test: A new technique for the monitoring of anticoagulants. Haemostasis 2000; 30 (Suppl. 2): 172-174.
6. Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory; approved guideline-Fourth edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document C3-A4.
7. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and performance of coagulation assays. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document H21-A5; Vol. 28 No 05.
8. Westgard JO, and Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Process. AACC Press 1986.
9. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods - Approved guideline - Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): EP5-A2; Vol.24 No. 25.
10. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory – Approved guideline – Third Edition. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI): C28-A3C, Vol. 28 No. 30.

Trademarks

ACLTOP® is a registered Trademark of Instrumentation Laboratory



Pentapharm AG, Dornacherstrasse 112
CH-4147 Aesch BL/Switzerland
Tel. +41 61 706 48 48, Fax +41 61 706 48 00
www.pentapharm.com

Einsatzbereich und Verwendungszweck

PefacloTM UFH 1st ein plasmabasierter Gerinnungsfunktions-test zur quantitativen Bestimmung der antikoagulatorischen Aktivität von unfraktioniertem Heparin (UFH), die auf der Hemmung der Faktoren Xa und/oder IIa beruht.

Einleitung

UFH ist ein Gerinnungshemmer, der gegen FXa und/oder FIIa gerichtete gerinnungshemmende Wirkung der natürlichen Gerinnungshemmer Antithrombin (AT) und teilweise Heparin-Kofaktor II unterstützt [1]. Deshalb wird er als „indirekter Hemmer“ bezeichnet. Dieses Präparat hat sich bei der Prevention und Therapie thrombotischer Ereignisse als wirksam erwiesen [2]. UFH kann jedoch auch Blutungskomplikationen induzieren. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann nach wiederholter Gabe eine Gerinnungshemmer-Akkumulation eintreten [3]. Vor der Durchführung invasiver Verfahren, wie z. B. Spinalanesthesien, empfiehlt sich bei mit Gerinnungshemmern behandelten Patienten die Kontrolle des Gerinnungswerts [4].

Messprinzip

Die Plasmaprobe wird mit Aktivator (RI) gemischt; dieser enthält eine definierte Menge von aktiviertem Faktor X (FXa), Phospholipiden und RVV-V, einem Enzym das aus dem Gift der Schlangenart Daboia russelii gewonnen wird und den Faktor V spezifisch aktiviert [5]. Das Gemisch wird über einen definierten Zeitraum bei 37°C inkubiert. Da Faktor V durch RVV-V praaktiviert wird, ist die Prothrombinase-Bildung nicht von der Aktivierung des endogenen Thrombin-vermittelten Faktors V abhängig. Nach Rekalkifizierung mit dem Startreagenz (R2) bildet sich der Prothrombinase-Komplex und es wird die benötigte Zeit bis zur Gerinnungsbildung gemessen. Aus diesem Grund wird das Prinzip des Assays als „Prothrombinase-induzierte Gerinnungszeit“ (PiCT®) bezeichnet. Die Gerinnungszeit verlängert sich proportional zur gerinnungshemmenden Wirkung von UFH.

Folgende Hilfsmittel werden benötigt, sind jedoch nicht im Kit enthalten

- deionisiertes Wasser [6]
- kalibrierte Pipetten (50-2000 µl)
- automatische oder halbautomatische Gerinnungsmessgeräte mit mechanischer oder optischer Detektionsmessung
- Kontrollsubstanzen (präparatspezifisch)

Reagenzien und Inhaltsstoffe

Reagenz	Inhaltsstoffe
Aktivator (RI)	3 Flaschen (Lyophilisat) mit FXa, RVV-V, PL, Heparin und Mannitol. In 2 ml deionisiertem Wasser oder Äquivalent [6] pro Ampulle rekonstituieren. Rekonstituierte Lösung in der geschlossenen Ampulle 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubieren. Nach 30 Minuten Inkubationszeit vor Verwendung 5 Sekunden lang kräftig schütteln.
Startreagenz (R2)	3 Flaschen mit 2 ml 25 mM CaCl ₂ . Dieses Reagenz ist gebrauchsfertig.

Aufbereitung der Reagenzien, Lagerung und Stabilität

Ungeöffnete Flaschen können bis zum Ablaufdatum auf dem Etikett angegebenen Haltbarkeitsdatums verwendet werden, sofern eine Lagerungstemperatur von 2-8°C eingehalten wird. Zur Stabilität der Reagenzien nach Rekonstitution in der Original-Glasampulle werden folgende Angaben gemacht:

Reagenz	Lagerung und Stabilität
Aktivator (RI)	-20°C: 4 Wochen(a) 2-8°C: 3 Tage 15°C: 48 Stunden(b) 25°C: 12 Stunden(b)
Startreagenz (R2)	-20°C: 2 Jahre 2-8°C: 2 Jahre 15-25°C: 1 Jahr

- a) Eingefrorene Reagenzien sind bei Raumtemperatur aufzutauen und vor Verwendung gut zu vermischen. Nicht mehrfach und nur in der Originalampulle einfrieren.
b) Stabilität im Gerät

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen



PefacloTM UFH Aktivator (RI) enthält Produkte, die aus Tierblut und Schlangengift gewonnen wurden und ist deshalb als potenziell infektiöses Material zu behandeln.



Warnhinweis – PefacloTM UFH Startreagenz (R2) enthält ein Gemisch aus:
5-Chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on [EC-Nr. 247-500-7] und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on [EC-Nr. 220-239-6] (3:1).

Gefahrenhinweise:

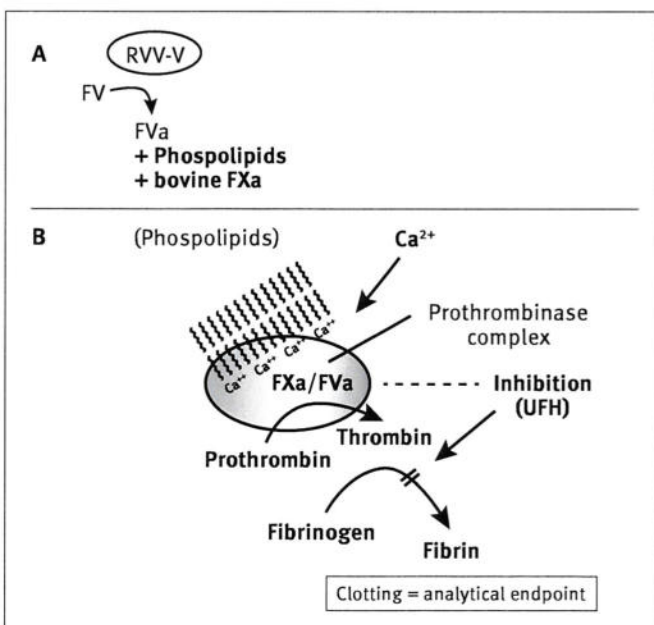
H317 Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Sicherheitshinweise:

P280 Schutzhandschuhe tragen.

P333+P313 Bei Hautreizung oder -ausschlag:

Ärztlichen Rat einholen.



Entnahme und Aufbereitung der Blutproben

Der Patient sollte vor der Blutentnahme 10 Minuten ruhen. Das venöse Blut ist sorgfältig mit Trinatriumcitrat 3,2% oder 3,8% zu versetzen. Sofort nach der Blutentnahme sind Blut und Antikoagulans vorsichtig zu mischen, dabei ist Schaumbildung zu vermeiden. Danach sofort bei Raumtemperatur mit mindestens 2000x g mindestens 20 Minuten zentrifugieren. Darauf achten, dass bei der Trennung des Plasmas von den Zellen keine Kontaminationen aus der Thrombozytenschicht in das Plasma gelangen. Keinesfalls hamolytische Plasma-proben verwenden.

Wenn Plasma gelagert werden soll, ist das unverdünnte Plasma in Aliquots rasch bei -70°C einzufrieren. Plasma nicht mehrfach einfrieren. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen ist zu vermeiden. Das Auftauen muss rasch (innerhalb von 5 Minuten) im 37°C-Wasserbad erfolgen. Weitere Informationen zur Entnahme, Aufbereitung und Lagerung von Blutproben sind CLSI H21-A5 zu entnehmen [7].

Stabilität unverdünnter Proben (Plasma):

Lagerung und Stabilität		
Plasma	-80°C	2 Jahre
	-20°C	2 Monate
	15-25°C	4 Stunden

Testverfahren

Die Reagenzien sind wie oben beschrieben aufzubereiten. Eingefrorene Proben sind wie oben beschrieben aufzutauen, um Wirksamkeitsverluste instabiler Gerinnungsfaktoren so gering wie möglich zu halten und Kryoprazipitat zu vermeiden. Vor dem Pipettieren ist die Probe auf den Kopf zu stellen, um eine gleichmässige Durchmischung zu erreichen. Die Messung der Gerinnungszeiten erfolgt in einem geeigneten Gerinnungsmesssystem. Bei Verwendung der ACL TOP®-Reihe ist die Bedienungsanleitung des Herstellers stets einzuhalten. Detaillierte Hinweise zur Anpassung des Protokolls an das von Ihnen verwendete Gerät sind beim Hersteller zu erfragen.

Bei Verwendung eines halbautomatischen Gerinnungsanalyzers (z. B. KC4/KC10TM micro) wird folgendes Protokoll vorgeschlagen:

		Volumen
R1	Probe oder Kontrollplasma	50 pl
	Aktivator	50 pl
	Inkubation: 180s, 37°C	
R2	Startreagenz (37°C)	50 pl

Qualitätskontrolle

Es empfiehlt sich, unter Verwendung der speziellen Kontrollreagenzien (PefacloTM UFH Kontroll-Kit [REF 505-60]) ein vollständiges Qualitätskontrollprogramm durchzuführen, um die Systemleistung (Instrument/Reagenzien) zu prüfen [8]. Hinweise zur Aufbereitung und Verwendung der Kontrollreagenzien sind den Anleitungen zu entnehmen, die sich in den Packungen der entsprechenden Kontroll-Kits befinden. Jedem Kontroll-Kit ist ein Zertifikat mit den chargenspezifischen Erwartungswertebereichen beigelegt 505-60.

Prazision

Die Prazision in der Serie und die Gesamtprazision wurden über einen Zeitraum von 20 Tagen in jeweils zwei Durchläufen pro Tag bestimmt, die im Abstand von mindestens 2 Stunden unter Verwendung einer Charge PefacloTM UFH Kontroll-Kit (REF 505-60) und eines ACL TOP®-Gerinnungsmessers durchgeführt wurden. [9]

Kontrollreagenz	Anz.	Mittelwert (s)	In der Serie (SD, CV%)	Zwischen den einzelnen Durchläufen (SD, CV%)	Zwischen den einzelnen Tagen (SD, CV%)	Im Labor (SD, CV%)
CI	80	68,9	1,7; 2,5	0,0; 0,0	1,8; 2,7	2,5; 3,6
C2	80	135,3	2,3; 1,7	1,4; 1,1	2,1; 1,5	3,4; 2,5

Erwartungswerte

Gemäss den in CLSI C28-A3 empfohlenen Protokollen wurde eine Normbereichsstudie (im Sekundenbereich) mit 121 gesunden Spendern durchgeführt: [10]

Anz.	Min/Max [s]	95 % Bereich Intervall [s]	Mittel [s]	Median [s]	SD	CV%
121	24,8/37,7	25,8-35,1	30,9	31,0	2,49	8,05

In untenstehender Tabelle sind die für den therapeutischen Zielbereich von UFH ermittelten Werte (in Sekunden) angegeben. Dieser wurde mithilfe eines Mixed-Model-Ansatzes aus einer klinischen Studie berechnet, die in 3 Prüfstellen unter Verwendung von ACL TOP® durchgeführt wurde, wobei Extremwerte eliminiert und die Daten auf einen Wertebereich von 0,2-0,8 IE/ml eingegrenzt wurden:

Zentren	Therapeutischer Bereich für UFH (Pefaclo TM UFH [s]) mit ACL TOP®
Zentrum 1	80,9-118,0
Zentrum 2	70,8-123,3
Zentrum 3	73,8-126,7

Die dem therapeutischen Bereich entsprechenden Gerinnungszeiten können in Abhängigkeit vom verwendeten Gerinnungsanalyzer und Trinatriumcitrat (3,2% oder 3,8%) variieren und sollten deshalb in jedem Labor vorab bestimmt werden.

Einschränkungen und Interferenzen

In den meisten Fällen hat eine Faktoren-Defizienz keinen Einfluss auf die Bestimmung der Gerinnungsaktivität. Aufgrund des kombinierten Effekts von Gerinnungsfaktoren-Defizienz (Antithrombin oder Protein S) und Gerinnungshemmertherapie konnten die unter einer Gerinnungstherapie gemessenen Gerinnungszeiten kürzer als erwartet sein.

Bei Patienten mit Faktor-V-, Faktor-X- oder schwerer Faktor-II- oder Fibrinogen-Defizienz (<25%) oder beim Vorliegen erhöhter ATIII- oder TFPI-Spiegel könnten längere Gerinnungszeiten beobachtet werden. Beim Vorliegen eines Lupus-Antikoagulans könnte der Assay fälschlicherweise eine hohe Gerinnungsaktivität anzeigen. Kürzere Gerinnungszeiten könnten sich bei Patientenproben mit erhöhter Fibrinogen-Konzentration ergeben.

Die Ergebnisse des Pefaclot™ UFH werden von Hämoglobin-Spiegeln bis 500 mg/dl, Triglycerid-Spiegeln bis 320 mg/dl, Bilirubin-Spiegeln bis 40 mg/dl und bei Vorliegen von 287×10^3 /pl Thrombozyten nicht beeinträchtigt.

Arzneimittelwechselwirkungen: Pefaclot™ UFH ist sowohl für Anti-Xa- als auch Anti-IIa-Wirkungen sensitiv. Im Falle einer Therapieumstellung von einem Heparin oder Heparinoid auf einen Anti-IIa-Gerinnungshemmer, wie z. B. Hirudin oder Argatroban, kann sich die gemessene Gerinnungszeit infolge einer Anti-IIa-Restaktivität von Heparin oder Heparinoid weiter verlängern.

Das Vorhandensein von Aprotinin im Plasma hat bis zu einer Konzentration von 800 KIE/ml keinen Einfluss auf das Testergebnis. Im Gegensatz dazu beeinträchtigt Protamin den Test bereits in Konzentrationen von 1 IE/ml und höher. Um sicherzustellen, dass der Test nicht durch Interferenzen beeinträchtigt wird, muss das Plasma vollkommen frei von Protamin sein.

Literaturangaben

1. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119(1 Suppl.): 64S-94S.
2. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R, Prins MH, Levi M, Buller HR. Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82 (Suppl. 1):139-47.
3. Gerlach AT, Pickworth KK, Seth SK, Tanna SB, Barnes JF. Enoxaparin and bleeding complications: a review in patients with and without renal insufficiency. *Pharmacotherapy* 2000; 20(7):771-5.
4. Horlocker TT. Thromboprophylaxis and neuraxial anesthesia. *Orthopedics* 2003; 26 (2 Suppl.): 243-9.
5. Calatzis A, Spannagl M, Gempeler-Messina P, Koide HJ, Schramm W, Haas S. The prothrombinase induced clotting test: A new technique for the monitoring of anticoagulants. *Haemostasis* 2000; 30 (Suppl. 2): 172-174.
6. Preparation and testing of reagent water in the clinical laboratory; approved guideline-Fourth edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document C3-A4.
7. Collection, transport and processing of blood specimens for coagulation testing and performance of coagulation assays. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document H21-A5; Vol. 28 No 05.
8. Westgard JO, and Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Process. AACC Press 1986.
9. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods - Approved guideline - Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): EP5-A2; Vol.24 No. 25.
10. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory - Approved guideline - Third Edition. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI): C28-A3C, Vol. 28 No. 30.

Warenzeichen

ACL TOP® ist ein eingetragenes Warenzeichen von Instrumentation Laboratory



Pentapharm AG, Dornacherstrasse 112
CH-4147 Aesch BL/Switzerland
Tel. +41 61 706 48 48, Fax +41 61 706 48 00
www.pentapharm.com