

DESCRIZIONE DEL PRODOTTO

Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent è una preparazione liofilizzata di fosfolipidi piastrinici arricchiti di fosfatidile.

UTILIZZO

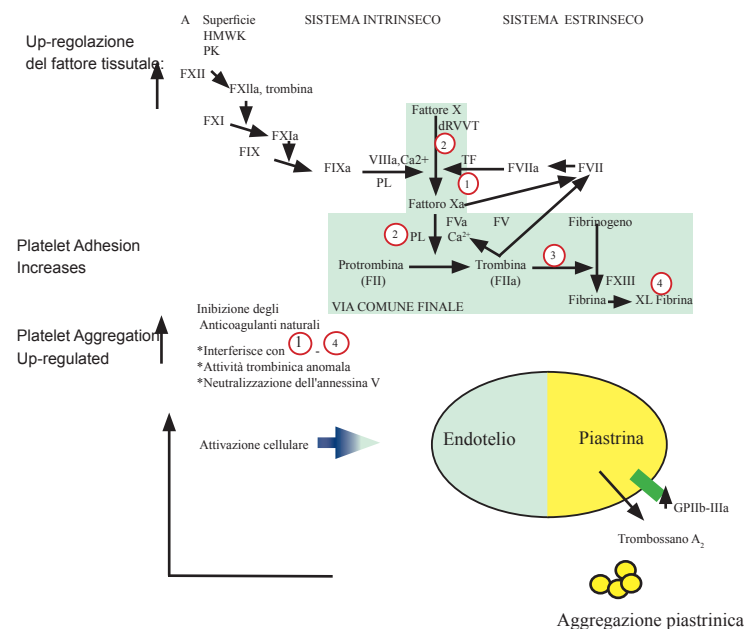
Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent è utilizzato nella procedura di neutralizzazione piastrinica (PNP) ai fini della valutazione del tempo prolungato di tromboplastina parziale attivata (APTT) nei casi in cui questo sia superiore di cinque secondi oltre il limite superiore del range di normalità. Il reagente è utilizzato per determinare i casi in cui tale prolungamento sia dovuto al lupus anti-coagulante.

PRINCIPIO

La causa più frequente di un APTT prolungato in modo indeterminato è la presenza nel plasma del lupus anti-coagulante. L'attività inibitoria è dimostrabile sulla base delle reazioni della coagulazione dipendenti da fosfolipidi, e tuttavia la si osserva con maggior frequenza nell'APTT piuttosto che nei tempi di Protrombina (PT). L'aggiunta del Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent accorcia l'APTT che è prolungato in presenza di lupus anti-coagulante. Pertanto, la procedura di neutralizzazione piastrinica costituisce il test diagnostico di maggior valore ai fini della differenziazione tra lupus anticoagulante ed uno specifico fattore inibitore (ad es. l'inibitore del Fattore VIII).⁵

PROCESSI DI COAGULAZIONE
FIGURA 1A

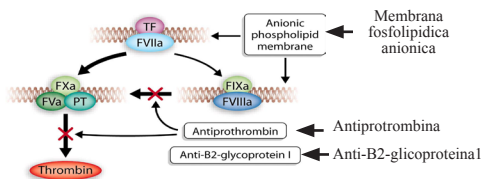
Interruzione della cascata coagulativa tradizionale da parte degli anticorpi-antifosfolipidi



*Figura 1A: Utz, VM e Tang, J. Ocular manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. Br. J. Ophthalmol. Doc. 10 1136/bjo.2010.182857

FIGURA 1B

Le reazioni dipendenti dai fosfolipidi vengono bloccate dall'azione degli anticorpi-antifosfolipidi in due punti chiave


FIGURA 1C

Factor Va inactivation (control regulation) by inhibition of Protein C mechanism.

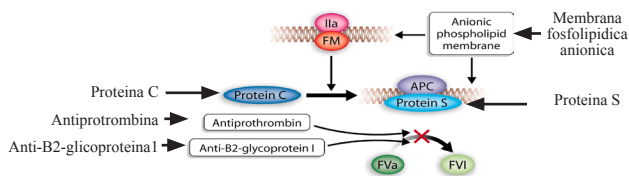


Figure 1B e 1C: Hill, GS e Nochy, D. Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. J Am Soc Neph. 18:2461 – 2464. 2007

Un anticoagulante che prolunga i tempi di tromboplastina parziale attivata (APTT) e occasionalmente anche i tempi di protrombina (PT) di un plasma altrimenti normale, e che tuttavia non influenza specificamente alcuno degli altri fattori conosciuti della coagulazione, è stato definito "lupus" anticoagulante (LA).⁶

La diagnosi di laboratorio del lupus anticoagulante si basa sul rilevamento nel plasma di un'attività inibitoria nei test di coagulazione dipendenti da fosfolipidi. Oltre al PT ed all'APTT, altri test per la determinazione del LA comprendono la procedura di inibizione della tromboplastina tissutale (TTI), il tempo di coagulazione col caolino (KCT), il tempo di coagulazione del plasma ricco di piastrine ricalcificato (PCT).⁹ Sono inoltre stati descritti l'uso di vipers Russell diluito (RVVT)¹⁰ e l'APTT con fosfolipidi diluiti.¹¹ Molte di queste procedure hanno condotto conseguentemente a definire meglio il ruolo dei fosfolipidi nell'accertamento della presenza di lupus anticoagulante nel plasma.¹²

A tale riguardo, Triplett et al.¹ introdussero la procedura di neutralizzazione delle piastrine (PNP) nel 1983. Notarono infatti che l'effetto inibitore del lupus anticoagulante sull'APTT viene neutralizzato da prodotti di lisi piastrinica. Inoltre, la procedura di neutralizzazione piastrinica si è mostrata utile nel differenziare il lupus anticoagulante dagli altri fattori inibitori specifici. L'APTT di un plasma con lupus risulta accorciato, mentre ciò non avviene nei plasmi con altri fattori inibitori specifici. Al riguardo infatti il test è altamente specifico e se ne è avuta conferma anche in studi apparsi in pubblicazioni recenti.^{8,12,13,14,15}

PRECAUZIONI D'USO

Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent è esclusivamente destinato all'uso DIAGNOSTICO IN VITRO E NON DEVE ESSERE INIETTATO NE' INGERITO. Le piastrine sono state analizzate e risultate negative all'HIV-1Ag, all'anti-HIV 1-2, all'antigene di superficie per l'Epatite B, agli anticorpi dell'Epatite C, per la Linfopatia Umana Tropic tipo I e tipo II (anti HLTV I/II) ed al test sierologico per la diagnosi della Sifilide. Tuttavia si ricorda che plasma e piastrine di origine umana devono essere maneggiati con cautela in quanto potenzialmente pericolosi.

MATERIALE FORNITO

Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent, 5 x 1.0mL. Conservare a temperatura compresa tra 2°-8° C, prima della ricostituzione.

MATERIALI RICHIESTI MA NON INCLUSI

1. Coagulimetro ottico, Automatico, Semi-Automatico o Manuale.
2. Acqua Purificata (distillata, deionizzata, di grado NCCLS di tipo 1) PH 5.3 – 7.2.
3. Pipette da 0.1mL, 0.6mL, 1.0mL.
4. Reagente tromboplastina parziale attivata (APTT).
5. Cloruro di calcio, 0.025 M
6. Plasma di controllo normale
7. Soluzione tampone tris, 0.06 M, pH 7.5 ovvero soluzione salina 0.85% (v/v).

STRUMENTAZIONE

La procedura di neutralizzazione piastrinica può essere eseguita manualmente ovvero con strumenti di coagulazione automatici o semi-automatici. Per l'operatività dello strumento in uso, seguire le istruzioni della ditta produttrice.

In particolare il protocollo di validazione è stato eseguito sugli analizzatori automatici della linea STA (STA Rack Evolution e STA Compact).

PRELIEVO DEI CAMPIONI E PREPARAZIONE DEL TEST

Il prelievo dei campioni, l'etichettatura, il trasporto e l'elaborazione dei campioni sono fasi critiche nei test di coagulazione. I campioni per la coagulazione devono essere prelevati, trasportati e preparati in ottemperanza alle disposizioni del CLSI. Utilizzare provette per la raccolta del campione (vacutainer) possibilmente di plastica o silconate. Si possono anche utilizzare siringhe, purché in plastica.

1. PREPARAZIONE DEL PAZIENTE:

Per la definizione della linea di base, i pazienti devono essere a digiuno ed evitare l'assunzione di cibi grassi nelle 12 ore precedenti il prelievo. Non occorre invece che siano a digiuno nel caso di raccolta di campioni successivi.

2. PRELIEVO DEI CAMPIONI:

Il prelievo dei campioni di sangue deve essere eseguito con cura per evitare stasi, emolisi e contaminazione da fluidi tissutali. Il plasma di riferimento per il test deve essere preparato da campioni di sangue integro, raccolti con anticoagulante citrato a concentrazione di 0.11.M.⁴

TECNICA PER IL PRELIEVO SOTTOVUOTO

1. Utilizzare un ago a farfalla per la venopuntura.
2. Estrarre il sangue utilizzando provette (in plastica) contenenti l'anticoagulante Sodio Citrato alla concentrazione di 0.11M. Mantenere la provetta col tappo sino a che il procedimento di centrifugazione non sia stato completato
3. Per mescolare, capovolgere gentilmente il campione con l'anti-coagulante 4-5 volte.

Nel caso l'ematocrito del paziente sia < 30% ovvero > 50%, il rapporto tra il campione di sangue e l'anticoagulante deve essere aggiustato. Contattare il laboratorio per le relative istruzioni.⁴

Nel caso il test venga ritardato, refrigerare il plasma (temperatura compresa tra 2° - 8°C per massimo 2 ore). Oltre le 2 ore, congelare il plasma alla temperatura di -20° C o a temperatura inferiore (il plasma congelato potrebbe non essere stabile per tutti i fattori di coagulazione).⁴

Il colore del tappino della provetta di prelievo non tiene conto delle concentrazioni dell'anticoagulante. Controllare quindi l'etichetta per verificare che sia stata utilizzata la concentrazione giusta.

PROCEDIMENTO PER L'USO DELLA SIRINGA

1. Utilizzare un ago a farfalla per venopuntura.
2. Prelevare 9.0mL di sangue con una siringa in plastica. Evitare di prelevare sangue in eccesso.
3. Rimuovere l'ago dalla siringa ed immediatamente e con cautela trasferire il campione di sangue in una provetta di plastica contenente anticoagulante Sodio Citrato (0.11 M). Il rapporto tra la quantità di sangue e la quantità di anticoagulante deve corrispondere a 9 parti di sangue e 1 parte di anticoagulante.
4. Tappare la provetta e capovolgerla delicatamente 3-4 volte per mescolarne il contenuto.

Osservare le precauzioni standard previste per la raccolta dei campioni, la preparazione degli stessi e per i processi analitici.^{2,3} Devono essere disponibili appositi contenitori per lo smaltimento di prodotti biologici, in conformità alle regole del laboratorio.

PREPARAZIONE DEL PLASMA PRIVO PIASTRINE (PFP)

1. Preparare il plasma privo di piastrine (PFP) centrifugando il restante campione di sangue a 2500 x g per 20 minuti. Il conteggio piastrinico residuo deve risultare inferiore a 5,000/mm.³
2. Separare il plasma dalla parte corpuscolata utilizzando una pipetta di trasferimento in plastica, facendo

attenzione a non entrare in contatto con le parte sottostante del campione. Trasferire il plasma in una provetta di plastica e chiuderla con il tappo. Il plasma per il test non deve contenere piastrine né globuli rossi.

NOTA: il plasma da testare con conteggio piastrinico superiore a 5,000/mm³ potrebbe rendere normali alcuni risultati d'analisi e quindi va ricentrifugato prima di effettuare l'analisi o conservato.

RICOSTITUZIONE

NOTA: Prima della ricostituzione i reagenti devono essere portati a temperatura ambiente (15°- 28° C). Anche i reagenti conservati in frigo devono essere riportati a temperatura ambiente prima dell'utilizzo.

Ricostituire un boccettino di Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent con 1.0 mL di acqua purificata.

CONSERVAZIONE

Il reattivo Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent ricostituito rimane stabile per 30 giorni quando viene conservato ad una temperatura compresa tra 2°-8° C nel suo contenitore originale sigillato.

PROCEDURA

La procedura di neutralizzazione piastrinica (PNP) si basa sulla tecnica del test della tromboplastina parziale attivata (APTT). E' NECESSARIO TENERE PRESENTE CHE LA VARIABILITA' DEI REAGENTI APTT DI PRODUTTORI DIVERSI PUO' AVERE EFFETTO SULLA PNP.¹⁶⁻²² Si raccomanda di seguire la metodologia per l'APTT in uso presso il laboratorio dove si esegue l'analisi.

PARTE 1: APTT DI ROUTINE ("baseline")

1. Introdurre per mezzo di una pipetta 0.1 mL di plasma di controllo normale in una provetta d'analisi.
2. Aggiungere 0.1 mL di reagente APTT al plasma di controllo normale. Miscelare bene.
3. Incubare la miscela plasma - reagente APTT per il tempo di attivazione raccomandato dal produttore del reattivo.
4. Aggiungere 0.1 mL di calcio cloruro preriscaldato e contestualmente azionare il timer.
5. Registrare il tempo di coagulazione.
6. Ripetere i passaggi 1-5 per ottenere un duplicato del campione. I risultati del campione duplicato dovrebbero attestarsi entro $\pm 5\%$.
7. Registrare i risultati per la valutazione finale.
8. Ripetere i passaggi 1-7 per ciascuna delle analisi.

PARTE 2: PROCEDURA DI NEUTRALIZZAZIONE DELLE PIASTRINE

1. Trasferire per mezzo di una pipetta 0.1 mL di plasma di controllo normale all'interno di una provetta d'analisi.
2. Come diluizione del controllo, aggiungere 0.1 mL di Soluzione Tampone Tris, 0,06 m Ph 7.5 o di soluzione salina (0.85% (v/v)).
3. Aggiungere 0.1 mL di reagente APTT, mescolare bene.
4. Incubare per il tempo di attivazione raccomandato, come descritto nella Parte 1, punto 3.
5. Aggiungere 0.1 mL di calcio cloruro pre-riscaldato e contestualmente azionare il timer.
6. Ripetere i passaggi 1-5 per ottenere un duplicato del campione. I risultati del campione duplicato dovrebbero attestarsi entro $\pm 5\%$. Registrare i risultati relativi alla soluzione diluente/plasma di controllo normale per la valutazione finale.
7. Ripetere i passaggi 1-6 per ciascun campione d'analisi. Registrare i valori ottenuti del controllo diluito per ciascuno dei plasmi in analisi.
8. Trasferire per mezzo di una pipetta 0.1 mL di plasma di controllo normale all'interno di una provetta d'analisi.
9. Aggiungere 0.1 mL di Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent ricostituito.
10. Aggiungere 0.1 mL di reagente APTT. Mescolare bene.
11. Incubare per il tempo di attivazione raccomandato.
12. Aggiungere 0.1 mL di calcio cloruro pre-riscaldato e contestualmente azionare il timer.
13. Ripetere i passaggi 8-12 per ottenere un duplicato del campione da testare. I risultati del campione duplicato dovrebbero attestarsi entro $\pm 5\%$. Registrare i risultati di ciascun Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent/plasma di controllo normale per le valutazioni finali.
14. Ripetere i passaggi 8-13 per ciascun campione in analisi. Registrare i risultati di ciascun test Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent/plasma di controllo normale per le valutazioni finali.

CONTROLLO QUALITA'

La procedura di neutralizzazione piastrinica sul plasma di controllo normale è necessaria per avere un punto di riferimento per l'interpretazione delle analisi effettuate sul paziente. Il controllo deve essere analizzato esattamente come è analizzato il plasma in esame. I valori APTT vanno eseguiti sulla base di una diluizione 1 : 1 di soluzione salina/plasma di controllo normale e di una diluizione 1 : 1 di Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent/plasma di controllo normale.

RISULTATI E VALUTAZIONI CONCLUSIVE

Il tempo di coagulazione della miscela Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent/plasma in esame va confrontato con quello della soluzione salina/plasma in esame. Una correzione del tempo di APTT di 5 secondi o più per la miscela Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent/plasma in esame rispetto alla miscela di soluzione salina/plasma in esame, è da considerarsi un risultato positivo.

VALORI ATTESI

I range attesi per i test di coagulazione sono stabiliti da ciascun laboratorio.

Qui di seguito è illustrato un esempio di tre possibili correzioni:

Paziente	APTT di base (sec)	APTT (sec) LA Conf. Rgt./Plasma in esame	APTT (sec) Plasma test diluito/Plasma di controllo	Differenze APTT/LA Conf Rgt & APTT/Plasma controllo diluito	Risultato
1	49	43	44	1	Neg.
2	50	52	53	1	Neg.
3	75	41	53	12	Pos.

I pazienti 1 e 2 risultano negativi al lupus anticoagulante. I risultati del paziente 1 sono indicativi di un fattore inibitore specifico piuttosto che di lupus anticoagulante perché l'APTT diluito con Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent e l'APTT diluito con soluzione salina mostrano ENTRAMBI la stessa entità di correzione dell'APTT di base. In tali casi la correzione è attribuita alla diluizione dell'inibitore. I risultati pertinenti al paziente 2 non implicano correzioni con l'aggiunta del Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent o di soluzione salina. La mancanza di correzione è interpretata come negativa per il lupus anti-coagulante e per lo più indicativa della carenza di un fattore piuttosto che di un inibitore. I risultati pertinenti al paziente 3 sono indicativi della presenza di un lupus anti-coagulante. Fare riferimento al diagramma di flusso tradizionale per la valutazione di un APTT prolungato.

E' da sottolineare il fatto che i risultati attesi possono variare da laboratorio a laboratorio a causa dell'eterogeneità dei risultati ottenibili in pazienti con lupus anti-coagulante.¹⁶ Inoltre, le differenze nei test di coagulazione sono spesso attribuibili alla sensibilità e reattività del reagente tromboplastina parziale attivato.^{17,18,19,20} Pertanto i parametri per i valori attesi devono essere stabiliti da ciascun laboratorio.

LIMITAZIONI

Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent è un fosfolipide piastrinico addizionato con fosfatidile utilizzato per determinare se un APTT prolungato sia causato ad un lupus inibitore o da carenza di un altro fattore della coagulazione.¹⁹ I lupus anticoagulanti si dimostrano molto eterogenei e possono manifestare differenze in rapporto alla sensibilità e reattività del reagente APTT. Sensibilità e reattività possono anche variare a seconda dei lotti di reagente APTT. La qualità di un risultato è direttamente proporzionale anche alla qualità del campione da testare. Al fine di evitare risultati erronei, il campione deve essere privo di piastrine e di emolisi.

Ai fini di un'accurata interpretazione dei risultati dell'analisi è necessario conoscere la storia clinica del paziente. Ai pazienti devono essere poste domande circa la recente ingestione di medicine, anche da banco, e ciò in considerazione del fatto che alcune di esse possono interferire con i processi di coagulazione. Nel caso di pazienti in terapia con Coumadin® si deve tenere conto dei tempi di assunzione e del dosaggio.

PERFORMANCE

Il Lupus Anticoagulant Confirmation Reagent è stato valutato su plasmi di pazienti affetti da lupus anticoagulante. Gli studi hanno dimostrato che l'accorciamento dell'APTT può subire variazioni a seconda dell'iter seguito dall'inibitore nel plasma in esame. Gli studi hanno dimostrato che questo prodotto riproduce i risultati descritti quando sono seguite le procedure e le istruzioni per la corretta conservazione.

LINEARITA'

La chimica complessa e la natura delle misurazioni del Tempo di Protrombina (PT) e del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) non sono in rapporto lineare tra loro. I tempi di coagulazione non subiscono variazioni in modo lineare rispetto al fattore (I) di coagulazione per i quali si effettua l'analisi. La linearità del test è anche influenzata dalle limitazioni dello strumento e della metodica seguita.

ACCURATEZZA, PRECISIONE E RIPRODUCIBILITA'

L'accuratezza, precisione e riproducibilità dei test di coagulazione dipendono dalla tecnica e dallo strumento utilizzati. Il Laboratorio è tenuto a stabilire i propri limiti di accettabilità che devono essere basati su protocolli scritti di laboratorio e sugli standard di laboratorio accettati.

BIBLIOGRAFIA

1. Nygaard, KK. Hemorrhagic Diseases: Photo-Electric Study of Blood Coagulation. C.V. Mosby Company, St. Louis. 1941. p17-21.
2. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guidelines for Isolation Precautions; Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <http://cdc.gov/nccid/pdf/dhnp/pdf/isolation2007.pdf>
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline- Third Edition. CLSI document M29-A3 (ISBN 1-56238-567-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, Transport and processing of blood Specimens for testing Plasma-Based Coagulation assays and Molecular Hemostasis Assays. Approved Guideline- Fifth Edition. CLSI document H21 - A5. (ISBN 1-56238-657-3). Clinical and Laboratory Standards Institute 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2008.
5. Triplett DA, Brandt JT, Kaczor D, Schaeffer JS: Laboratory diagnosis of lupus inhibitors: A comparison of the tissue thromboplastin inhibition procedure with a new platelet neutralization procedure. Am J Clin Path 1982; 79: 678-682.
6. Green D, et al: Report of the working party on acquired inhibitors of coagulation studies of the "lupus" anticoagulant: Thromb Haemost 1983; 49: 144-146.
7. Schleider M, et al: A clinical study of the lupus anticoagulant. Blood 1976; 48: 499-509.
8. Exner T, Richard KA, Kronenberg H: A sensitive test demonstrating lupus anticoagulant and its behavioral pattern. Br J Haematol 1978; 40: 143-151.
9. Gastineau DA, et al: Lupus anticoagulant: an analysis of the clinical laboratory features of 219 cases. Am J Hematol 1985; 19: 265-275.
10. Thaiparajan P, Pengo V, Shapiro SS: The use of the Russell viper venom time for the diagnosis of lupus anticoagulant. Blood 1986; 68: 869-874.
11. Alving BM, et al: The dilute phospholipid APTT: a sensitive assay for verification of lupus anticoagulants. Thromb Haemost 1985; 54: 709-712.
12. Kelsey PR: The diagnosis of LA by the activated partial thromboplastin time: The central role of phosphatidyl serine. Thromb Haemost 1984; 52: 172-175.
13. Espinoza LR: Significance of the lupus anticoagulant. Am J Hematol 1986; 22: 331-337.
14. Rosove MH, et al: Lupus anticoagulants: Improved diagnosis with a kaolin clotting time using rabbit brain phospholipid in standard and high concentrations. Blood 1986; 68: 472-478.
15. Kelsey PR, Stevenson KJ: lupus anticoagulant and phosphatidyl serine: demonstration of the interrelationship and a possible simple diagnostic test. (Abstract) Br J Haematol 1984; 56: 671.
16. Triplett DA, Brandt JT, Maas RL: The laboratory heterogeneity of lupus anticoagulants. Arch Path Lab Med 1985; 109: 946-951.
17. Mannucci PM, Canciani MT, Mari D, et al: The varied sensitivity of partial thromboplastin and prothrombin reagents in the demonstration of the lupus-like anticoagulant. Scand J Haematol 1979; 22: 423-432.
18. Brandt JT, Triplett DA, Musgrave K, Orr C: The sensitivity of different coagulation reagents in the presence of lupus anticoagulants. Arch Patol Lab Med 1987; 111: 120-124.
19. Brandt JT, Triplett DA, Rock WA, Bovill EG, Arkin CF: Effect of lupus anticoagulants on the activated partial thromboplastin time: results of coll of Amer Path Survey Program. Arch Path and Lab Med 1991; 115: 109-114.
20. Malia RG, Cooper SM, Hill FE, Preston M: Identification of lupus anticoagulant in patients receiving oral anticoagulants. Abstract XIII Congress of Int Soc on Thrombosis and Hemostasis. Amsterdam June 1991.
21. Triplett DA, Hannah D, Barna L: Comparison of platelet extracts for in-vitro neutralization of lupus anticoagulant. Abstract XIII Congress of Int Soc on Thrombosis and Hemostasis. Amsterdam June 1991.
22. Brian JT, Shaus K, Cooper K, Shaus M, O'Keefe B: Evaluation of platelet neutralization procedure using different APTT reagents. Abstract XIII Congress of Int Soc on Thrombosis and Hemostasis. Amsterdam June 1991.
23. Harmening D. Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis, 3rd edition, 543-546, FA Davis Company, Phila, 1997.
24. Diagnosis of Hemophilia and Other Bleeding Disorder: A LABORATORY MANUAL, Second Edition. World Federation of Hemophilia, Montreal, Quebec, CANADA (2010).
25. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand, JH, Ortel, TL, Galli, M, and DeGroot, PG. Update of the Guidelines for Lupus Anticoagulant Detection. Official Communication of the SSC. J Thromb Haemost, 7: 1737 - 1740, 2009.
26. Utz, VM and Tang, J. Ocular Manifestations of the Antiphospholipid Syndrome. Br J Ophthalmol. Doc 10.1136/bjo.182857, 2010
27. Hill, GS and Nochy, D. Antiphospholipid Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus. J AM Soc Neph. 18: 2461 - 2464, 2007

Per una lista completa dei prodotti disponibili consultare il sito www.biodatacorp.com

QUESTO PRODOTTO E' GARANTITO PER L'UTILIZZO DESCRITTO NELLE ETICHETTE E NELLE PUBBLICAZIONI DI BIO/DATA CORPORATION E BIO/DATA CORPORATION NON RICONOSCE ALCUNA GARANZIA IMPLICITA DI COMMERCIALIZZABILITA' O IDONEITA' PER ALTRI SCOPI ED IN NESSUN CASO BIO/DATA E' DA RITENERSI RESPONSABILE PER QUALSIVOGLIA DANNO CHE POSSA DERIVARE AL DI FUORI DELLA SUDETTA GARANZIA ESPRESSA.



155 Gibraltar Road, Horsham, PA 19044 EE.UU.
(800) 257-3282 EE.UU. (215) 441-4000 Internazionale
Fax: (215) 443-8820 Internazionale
Email: customer.service@biodatacorp.com
Internet: www.biodatacorp.com



EMERGO EUROPE, Molenstraat 15, 2513 BH La Haya, Los Paises Bajos