



# BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo

Kalprotektino turbidimetrinis tyrimas  
profesionaliam naudojimui

## Reagentų rinkinys

B-KCAL-RSET  
Versija A4

*In Vitro* diagnostikai



Gamintojas

**BÜHLMANN Laboratories AG**

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch

Šveits

Tel.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

info@buhlmannlabs.ch

---

## PASKIRTIS

BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo yra automatinis *in vitro* diagnostinis testas, skirtas kiekybiniam kalprotektino kiekiui žmogaus išmatų mėginiuose nustatyti, skirtas žarnyno gleivinės uždegimui įvertinti (1-3 nuoroda). Tyrimo rezultatai gali būti naudojami kaip pagalbinė priemonė diagnostiškai atskirti organinę, uždegiminę virškinimo trakto ligą (uždegiminę žarnyno ligą, UŽL, ypač Krono ligą (KL) arba opinį kolitą (OK)) nuo funkcinės ligos (dirgliosios žarnos sindromo, DŽS)(4-10 nuoroda), pacientams, sergantiems lėtiniu pilvo skausmu ir kaip pagalbinė priemonė UŽL ligoms stebėti (10-22 nuoroda).

Tik laboratoriniam naudojimui.

## TYRIMO PRINCIPAS

BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo testas yra dalelių sustiprintas turbidimetrinis imuninis tyrimas (PETIA), leidžiantis klinikinės chemijos analizatoriuose automatiškai nustatyti kalprotektino kiekį išmatų ekstraktuose. Išmatų mėginiai išskiriami ekstrahavimo buferiu naudojant CALEX<sup>®</sup> Cap ekstrahavimo įrenginį arba rankinį ekstrahavimą ir naudojami galutiniu praskiedimu santykiu 1:500. Ekstraktai inkubuojami su reakcijos buferiu ir sumaišomi su polistireno nanodalelėmis, padengtomis kalprotektino specifiniais antikūnais (imunodalelėmis). Mėginyje esantis kalprotektinas tarpininkauja imunodalelių agliutinacijai. Mėginio drumstumas, išmatuotas pagal šviesos absorbciją, didėja formuojantis kalprotektino ir imunodalelių kompleksui ir yra proporcingas kalprotektino koncentracijai. Aptikta šviesos absorbcija leidžia kiekybiškai įvertinti kalprotektino koncentraciją interpoliuojant pagal nustatytą kalibravimo kreivę.

## PATEIKTI REAGENTAI

| Reagentai  | Kiekis          | Kodas     | Paruošimas           |
|--|-----------------|-----------|----------------------|
| <b>Reakcijos buferis (R1)</b><br>MOPS buferinis tirpalas   | 1 but.<br>35 mL | B-KCAL-R1 | Paruoštas naudojimui |
| <b>Imunodalelės (R2)</b><br>Polistireno karoliukai,<br>padengti paukščių antikūnais<br>prieš žmogaus kalprotektiną | 1 but.<br>7 mL  | B-KCAL-R2 | Paruoštas naudojimui |

1 lentelė: Pateikti reagentai

## REAGENTŲ LAIKYMAS IR STABILUMAS

|   |
|---|
| <b>Neatidaryti kalibratoriai</b>  |
| Laikyti 2-8 °C temperatūroje. Nenaudokite rinkinio pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės. |
| <b>Stabilumas naudojant</b>   |
| Laikyti iki 3 mėnesių 5-12 °C temperatūroje.  |

2 lentelė: Reagentų laikymas ir stabilumas

Neužšaldykite reagentų!

## REIKALINGOS, BET NEPATEIKIAMOS MEDŽIAGOS

| Reagentai  | Kiekis                                   | Kodas                                       |
|--|--|---|
| <b>BÜHLMANN fCAL® turbo Kalibratoriaus rinkinys</b><br>1-6 kalibratoriai šešių taškų kalibravimo kreivei nustatyti | 1 x 6 but.<br>1 mL/but.                  | B-KCAL-CASET                                |
| <b>BÜHLMANN fCAL® turbo Kontrolės rinkinys</b><br>Žemoji ir aukštoji kontrolės                                     | 3 x 2 but.<br>1 mL/but.                  | B-KCAL-CONSET                               |
| <b>CALEX® Cap įrenginys</b><br>Ištraukimo įrenginys, užpildytas ekstrahavimo buferiu                               | 50 mėgint.<br>200 mėgint.<br>500 mėgint. | B-CALEX-C50<br>B-CALEX-C200<br>B-CALEX-C500 |
| <b>Ekstrahavimo rinkinys</b><br>Ekstrahavimo buferis   | 3 but.<br>12 but.<br>125 mL/but.         | B-CAL-EX3<br>B-CAL-EX12                     |

3 lentelė: Reikalingos, bet nepateikiamos medžiagos

## ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS

- Šis testas skirtas tik *in vitro* diagnostikai.
- Imunodalelėse yra potencialiai užkrečiamų gyvūninės kilmės medžiagų, todėl jos turi būti tvarkomos laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP), taikant atitinkamas atsargumo priemones.
- R2 sudėtyje yra polistireno nanodalelių.
- Šiame rinkinyje yra komponentų, klasifikuojamų pagal Reglamentą (EB) Nr. 1272/2008: 2-metil-4-izotiazolin-3-ono hidrokloridas (konc.  $\geq 0,0015\%$ ), todėl reagentai gali sukelti alergines odos reakcijas (H317).
- Stenkitės, kad reagentai nepatektų ant odos, akių ar gleivinių. Jei kontaktas įvyksta, nedelsiant nuplaukite dideliu kiekiu vandens; kitu atveju gali atsirasti dirginimas / nudegimai.

### Techninės atsargumo priemonės

- Subalansuokite reagentus, kontrolę, kalibratorius ir mėginius, kaip aprašyta naudojimo apraše.
- Analizatoriaus kalibratorių ir kontrolių išgaravimas gali lemti neteisingus rezultatus. Atlikite tyrimą iš karto po analizatoriaus įdėjimo.
- Nemaišykite skirtingų reagentų partijų reagentų R1 ir R2 arba nekeiskite dangtelių tarp reagentų.

- Sušalęs reagentas R2 nebegali būti naudojamas.
- Tyrimas skirtas išmatų ekstrakto mėginiams, paruoštiems naudojant specifinį BÜHLMANN ekstrahavimo buferį.
- Prieš atlikdami tyrimą įsitikinkite, kad mėginiuose nėra burbuliukų.
- Mėginio perkėlimas priklauso nuo klinikinės chemijos analizatoriaus. Daugiau informacijos rasite konkretaus analizatoriaus taikymo apraše.

---

## **BAMDINIŲ ĖMIMAS IR LAIKYMAS**

Ekstrahavimo procedūrai reikia mažiau nei 1 g natūralių išmatų mėginio. Surinkite išmatų mėginius į paprastus mėgintuvėlius.

Svarbu: Mėginys turi būti paimtas be jokių cheminių ar biologinių priedų.

### **Mėginio transportavimas**

Išmatų mėginiai turi perduoti laboratorijai per 3 dienas nuo paėmimo. Mėginiai gali būti gabenami kambario temperatūroje arba atšaldyti.

### **Mėginio laikymas**

Išmatų mėginiai turi būti iki 2-8 °C temperatūros ir apdoroti per 3 dienas nuo patekimo į laboratoriją. Nelaikykite mėginių aukštesnėje temperatūroje.

---

## **IŠMATŲ MĖGINIO IŠSKYRIMAS IR EKSTRAKTO STABILUMAS**

### **CALEX<sup>®</sup> Cap**

Vadovaukitės naudojimo instrukcija, pateikta su CALEX<sup>®</sup> Cap įrenginio rinkiniu. Išmatų mėginių ekstraktai, paruošti naudojant CALEX<sup>®</sup> Cap prietaisą, bus galutinai praskiesti santykiu 1:500 ir yra paruošti naudoti.

Skystų išmatų mėginius galima pipete įpilti tiesiai į CALEX<sup>®</sup> Cap prietaisą. Atsukite mėlyną dangtelį ir pipete įpilkite 10 µL išmatų mėginio į prietaisą. Uždenkite CALEX<sup>®</sup> Cap įtaisą ir tęskite maišymą (Vortex maišyklėje) pagal ekstrahavimo procedūrą, aprašytą ir iliustruotą naudojimo instrukcijoje, pateiktoje su CALEX<sup>®</sup> Cap įtaisu.

Svarbu: Prieš paleisdami BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo procedūrą, CALEX<sup>®</sup> Cap prietaisą centrifuguokite 10 minučių 1000 – 3000 g greičiu.

Kalprotektinas išmatų ekstraktuose, gautuose naudojant BÜHLMANN CALEX<sup>®</sup> Cap, kambario temperatūroje (23 °C) išlieka stabilus 7 dienas, 2–8 °C temperatūroje 15 dienų ir -20 °C mažiausiai 23 mėn.

CALEX® Cap ekstraktai gali būti laikomi ir užšaldyti tiesiai CALEX® Cap įrenginyje. Ekstraktams gali būti taikomi keturi užšaldymo-atšildymo ciklai. Prieš matavimą leiskite užšaldytiems ekstraktams atšilti iki kambario temperatūros, 10 sekundžių gerai išmaišykite (Vortex maišyklėje) ir centrifuguokite pagal tyrimo naudojimo instrukciją.

## **Išskyrimo rinkinys**

Jei norite išskirti rankiniu būdu, vadovaukitės naudojimo instrukcija, pateikta su išskyrimo rinkiniu. Išmatų mėginių ekstraktai, paruošti naudojant Išskyrimo rinkinį, bus galutinai praskiesti 1:50. Prieš paleisdami BÜHLMANN fCAL® turbo procedūrą, išmatų ekstraktus praskieskite santykiu 1:10 su BÜHLMANN ekstrahavimo buferiu, pateiktu išskyrimo rinkinyje (pvz., 50 µL ekstrakto ir 450 µL ekstrahavimo buferio).

Išmatų kalprotektinas ekstraktuose (1:50), gautuose išskiriant rankiniu būdu, išlieka stabilus 2-8 °C temperatūroje 7 dienas arba -20 °C temperatūroje 36 mėnesius.

---

## **PROCEDŪRA**

### **Taikymo pastabos / Tyrimo diegimas**

BÜHLMANN fCAL® turbo tyrimo procedūra buvo nustatyta keliuose klinikinės chemijos analizatoriuose. Paprašius BÜHLMANN galite gauti patvirtintas taikymo pastabas, kuriose aprašomas konkrečių prietaisų įrengimas ir analizė. Prietaiso nustatymo, priežiūros, naudojimo ir atsargumo priemonių atveju reikia atsižvelgti į atitinkamus prietaiso vadovus.

### **Reagento paruošimas**

Tiekiami reagentai yra paruošti naudoti. Prieš įdėdami į instrumentą, švelniai sumaišykite. Reagento buteliai gali tilpti tiesiai į prietaisą, nebent naudojimo pastaboje nurodyta kitaip.

### **Kalibravimo kreivės nustatymas**

BÜHLMANN fCAL® turbo kalibratoriaus rinkinys naudojamas šešių taškų kalibravimo kreivei nustatyti pagal prietaiso vadovą. Kalibratoriaus vertės priklauso nuo partijos. Kiekvienai naujai kalibratoriaus ir reagento partijai turi būti atliktas naujas kalibravimas. Kitu atveju kalibravimas turėtų būti atliekamas kas vieną ar du mėnesius, atsižvelgiant į konkrečius prietaiso naudojimo nurodymus. Priskirtas BÜHLMANN fCAL® turbo kalibratoriaus vertes rasite pridedamame QC duomenų lape. Jei kalibravimo neina atlikti be klaidų, susisieki su BÜHLMANN techninės priežiūros centru.

## QC kontrolės

BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo kontrolės rinkinys turi būti ištirtas kiekvieną dieną prieš paleidžiant paciento išmatų mėginių ekstraktus, kad būtų patvirtinta kalibravimo kreivė. Kontrolės turi priskirtus verčių diapazonus, nurodytus QC duomenų lape, tiekiami su kiekviena BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo kontrolės rinkinio partija. Norint gauti tinkamus paciento išmatų mėginių ekstraktų rezultatus, kontroliniai matavimai turi būti nurodytose verčių ribose.

Jei kontrolinės vertės netinkamos, pakartokite matavimą su naujais kontroliniais elementais. Jei kontrolinės vertės netinkamos, pakartokite matavimą su naujomis kontrolėmis. Jei kontrolinės vertės lieka netinkamos, kalibruokite prietaisą iš naujo. Jei negalite atkurti tinkamų kontrolinių verčių, atlikę aukščiau aprašytus veiksmus, susisieki su BÜHLMANN techninės priežiūros centru.

## Paciento išmatų mėginio ekstrakto matavimas

Nustačius ir su kontroline medžiaga patvirtinus kalibravimo kreivę, galima išmatuoti paciento išmatų ekstraktus. Atlikite paciento išmatų ekstrakto matavimą pagal taikymo aprašą ir prietaiso vadovą.

## Rezultatai

Rezultatai apskaičiuojami automatiškai klinikinės chemijos analizatoriuje ir pateikiami µg/g, nebent atitinkamose klinikinės chemijos analizatoriaus taikymo pastabose nurodyta kitaip.

---

## STANDARTIZAVIMAS IR METROLOGINIS ATSEKAMUMAS

Tarptautiniu ar nacionaliniu mastu pripažintų etaloninių medžiagų ar etaloninių matavimo procedūrų kalprotektino analizės išmatų mėginiuose nėra. BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo yra standartizuotas pagal nustatytą vidinę etaloninę medžiagą, o kontrolių ir kalibratorių vertės priskiriamos pagal vertės perdavimo protokolą (23, 24 nuoroda), kad būtų užtikrintas metrologinis atsekamumas. Produkto kalibratorių jungtinės neapibrėžties 95% pasikliautinis intervalas buvo nustatytas kaip mažesnis nei 3,7%, bendroji kontrolinių elementų neapibrėžtis mažesnė nei 6,9%.

---

## APRIBOJIMAI

- Tyrimo rezultatai turi būti interpretuojami kartu su informacija, gauta iš klinikinio paciento įvertinimo ir kitų diagnostinių procedūrų.

- Buvo pasiūlyta, kad UŽL ligai stebėti, daugkartiniai išmatų kalprotektino matavimai, atliekami kas 4 savaites, turi geriausią diagnostinį tikslumą numatant klinikinį pacientų atkrytį (25–26 nuoroda).
- Pacientams, kurie reguliariai vartoja nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU), išmatose gali padidėti kalprotektino kiekis.
- Rezultatai gali būti kliniškai nepritaikomi jaunesniems nei 4 metų vaikams, kuriems šiek tiek padidėjo kalprotektino kiekis išmatose (27-30 nuoroda).

## REZULTATŲ INTERPRETAVIMAS

### I. Organinės ligos atskyrimas nuo funkcinų virškinimo trakto ligų

Išmatų kalprotektino kiekio nustatymas gali būti naudojamas kaip patikima ir paprasta pagalbinė priemonė atskiriant organines virškinimo trakto ligas nuo funkcinų ligų (4-10 nuoroda). BÜHLMANN rekomenduoja taikyti tas pačias ribines vertes kaip ir BÜHLMANN fCAL® ELISA:

#### Klinikiniai slenksčiai

| Kalprotektino koncentracija | Interpretavimas         | Sekimas                    |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| < 80 µg/g                   | Normalus                | nėra                       |
| 80 - 160 µg/g               | Pilka zona/ ribinė zona | Stebėjimas po 4–6 savaitių |
| > 160 µg/g                  | Paaukštintas            | Kartojama pagal poreikį    |

4 lentelė: BÜHLMANN fCAL® turbo diagnostiniai diapazonai.

Rezultatų kategorijos yra pagrįstos BÜHLMANN atliktų klinikinių tyrimų duomenimis ir yra BÜHLMANN rekomendacijos. Visi tyrimo rezultatai turi būti interpretuojami kartu su informacija, gauta iš paciento klinikinių simptomų, ligos istorijos ir kitų klinikinių bei laboratorinių tyrimų rezultatų:

#### **Kalprotektino vertės žemiau 80 µg/g**

Išmatų kalprotektino vertės <80 µg/g nerodo virškinimo trakto uždegimo. Pacientams, kurių kalprotektino kiekis yra mažas, greičiausiai nereikės invazinių procedūrų uždegimo priežasčiai nustatyti (4 nuoroda).

#### **Kalprotektino vertės tarp arba lygios 80 ir 160 µg/g**

Vidurio išmatose esantis kalprotektino kiekis tarp arba lygus nuo 80 iki 160 µg/g, taip pat vadinamas pilkosios zonos lygiu, tiesiogiai nerodo aktyvaus uždegimo, dėl kurio reikia nedelsiant atlikti invazinius tyrimus. Tačiau negalima atmesti ir uždegimo buvimo. Norint nustatyti uždegiminę

būklę, rekomenduojama po 4–6 savaitių iš naujo įvertinti kalprotektino kiekį išmatose.

### Kalprotektino vertės viršija 160 µg/g

Išmatų kalprotektino vertės >160 µg/g rodo neutrofilų infiltraciją virškinimo trakte, todėl tai gali reikšti aktyvios uždegiminės ligos buvimą. Norint nustatyti bendrą klinikinę diagnozę, specialistai siūlo atitinkamas tolesnės tyrimo procedūras.

### Klinikinis įvertinimas

Quantum Blue® fCAL turbo testo gebėjimas atskirti pacientus, sergančius UŽL ir kitais neuždegiminiais virškinimo trakto sutrikimais, įskaitant IBS, buvo įvertintas naudojant klininius mėginius, paimtus iš 295 pacientų ir išskirtų naudojant CALEX® Cap įrenginį. Šimtui dvidešimt septyniems (127) pacientams buvo galutinai diagnozuota UŽL (Krono liga, opinis kolitas arba neapibrėžtas kolitas), 103 pacientai sirgo DŽS ir 65 pacientai patyrė pilvo skausmą ir (arba) viduriavimą ar kitas su virškinamuoju traktu susijusias neuždegiminės ligas. Galutinę diagnozę patvirtino endoskopiniai ir kiti klininiai radiniai.

Optimalus šių pacientų grupių ribinės vertės derinys gali būti apibrėžtas atliekant ROC analizę esant 80 µg/g ir 160 µg/g kalprotektino (6 ir 8 lentelės), kuri yra šiek tiek griežtesnė nei jautresnės ir mažesnės 50 µg/g ribos derinys su mažesniu specifiškumu bei viršutinės 200 µg/g ribos su šiek tiek mažesniu jautrumu (7 ir 9 lentelės).

| Galutinė diagnozė | Pacientų rezultatų pasiskirstymas skaičiais (procentais) Quantum Blue® fCAL turbo diagnostikos diapazonuose. |               |             |            |
|-------------------|--|---------------|-------------|------------|
|                   | < 80 µg/g  | 80 - 160 µg/g | > 160 µg/g  | Total      |
| UŽL               | 11 (8.7%)  | 8 (6.3%)      | 108 (85.0%) | 127 (100%) |
| DŽS               | 75 (72.8%)   | 11 (10.7%)    | 17 (16.5%)  | 103 (100%) |
| Kitos VTL         | 42 (64.6%)   | 8 (12.3%)     | 15 (23.1%)  | 65 (100%)  |

5 lentelė: Pacientų rezultatų pasiskirstymas BÜHLMANN fCAL® turbo diagnostikos diapazonuose

| UŽL prieš ne UŽL       | Klinikinio sprendimo taškas |                      |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                        | 80 µg/g                     | 160 µg/g             |
| Jautrumas (95% CI)     | 91.3% (85.0%, 95.6%)        | 85.0% (77.6%, 90.7%) |
| Specifiškumas (95% CI) | 69.6% (62.1%, 76.5%)        | 81.0% (74.2%, 86.6%) |
| PPV (95% CI)           | 69.5% (61.9%, 76.3%)        | 77.1% (69.3%, 83.8%) |
| NPV (95% CI)           | 91.4% (85.1%, 95.6%)        | 87.7% (81.5%, 92.5%) |
| ROC AUC (95% CI)       | 0.912 (0.878, 0.946)        |                      |

6 lentelė: Klinikinės BÜHLMANN fCAL® turbo charakteristikos skiriant UŽL nuo ne UŽL – DŽS ir kitų su VTL susijusių sutrikimų, esant 80 µg/g ir 160 µg/g klinikinio sprendimo taškams



| UŽL prieš ne UŽL       | Klinikinio sprendimo taškas |                      |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                        | 50 µg/g                     | 200 µg/g             |
| Jautrumas (95% CI)     | 94.5% (89.0%, 97.8%)        | 80.3% (72.3%, 86.8%) |
| Specifiškumas (95% CI) | 62.5% (54.7%, 69.8%)        | 85.7% (79.5%, 90.6%) |
| PPV (95% CI)           | 65.6% (58.2%, 72.4%)        | 81.0% (73.0%, 87.4%) |
| NPV (95% CI)           | 93.8% (87.5%, 97.5%)        | 85.2% (78.9%, 90.2%) |

7 lentelė: Klinikinės BÜHLMANN fCAL® turbo charakteristikos skiriant UŽL nuo ne UŽL – DŽS ir kitų su VTL susijusių sutrikimų, esant 50 µg/g ir 200 µg/g klinikinio sprendimo taškams

| UŽL prie DŽS           | Klinikinio sprendimo taškas |                      |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                        | 80 µg/g                     | 160 µg/g             |
| Jautrumas (95% CI)     | 91.3% (85.0%, 95.6%)        | 85.0% (77.6%, 90.7%) |
| Specifiškumas (95% CI) | 72.8% (63.2%, 81.1%)        | 83.5% (74.9%, 90.1%) |
| PPV (95% CI)           | 80.6% (73.1%, 86.7%)        | 86.4% (79.1%, 91.9%) |
| NPV (95% CI)           | 87.2% (78.3%, 93.4%)        | 81.9% (73.2%, 88.7%) |
| ROC AUC (95% CI)       | 0.925 (0.892, 0.958)        |                      |

8 lentelė: Klinikinės BÜHLMANN fCAL® turbo charakteristikos atskiriant UŽL nuo DŽS esant 80 µg/g ir 160 µg/g klinikinio sprendimo taškams

| UŽL prie DŽS           | Klinikinio sprendimo taškas |                      |
|------------------------|-----------------------------|----------------------|
|                        | 50 µg/g                     | 200 µg/g             |
| Jautrumas (95% CI)     | 94.5% (89.0%, 97.8%)        | 80.3% (72.3%, 86.8%) |
| Specifiškumas (95% CI) | 67.0% (57.0%, 75.9%)        | 88.3% (80.5%, 93.8%) |
| PPV (95% CI)           | 77.9% (70.5%, 84.2%)        | 89.5% (82.3%, 94.4%) |
| NPV (95% CI)           | 90.8% (81.9%, 96.2%)        | 78.4% (69.9%, 85.5%) |

9 lentelė: Klinikinės BÜHLMANN fCAL® turbo charakteristikos atskiriant UŽL nuo DLS esant 50 µg/g ir 200 µg/g klinikinio sprendimo taškams

CI – patikimumo intervalas

PPV – teigiama nuspėjamoji vertė

NPV – neigiama nuspėjamoji vertė

ROC AUC – plotas po imtuvo veikimo charakteristikos kreive

## II. UŽL stebėjimas

### Klinikiniai slenksčiai ir įvertinimas

Kalprotektino nustatymas išmatose taip pat yra patikimas ir paprastas būdas, padedantis stebėti UŽL sergančius pacientus (10-22 nuoroda).

Kalprotektino kiekio ir paciento žarnyno gleivinės uždegiminės būklės koreliacija, remiantis endoskopiniais vertinimais, buvo nustatyta trijuose nepriklausomuose tyrimuose, naudojant BÜHLMANN kalprotektino testus (10 lentelė). Kalprotektino diagnostinė reikšmė prognozuojant klinikinę remisiją ir atkrytį, atsižvelgiant į paciento simptomus, klinikinio aktyvumo rodiklius, neplanuotą terapijos eskalavimo poreikį, hospitalizavimą ar skubią

pagalbą, buvo nustatyta trijuose tyrimuose, naudojant BÜHLMANN kalprotektino testus. (11 lentelė).

| Kalprotektinas 1 prieš endoskopinius radinius nustatytas UŽL aktyvumas | Tyrimas 1 Ispanija (12 nuoroda)                    | Tyrimas 2 Ispanija (13 nuoroda)                       | Tyrimas 3 Australija, Naujoji Zelandija (14 nuoroda)              |
|--|--|---|---|
| <b>Pacientų skaičius ir demografija</b>                                | 89 (CD <sup>2</sup> )<br>Amžius: 32-58<br>44% vyrų | 123 (UC <sup>3</sup> )<br>Amžius: 18-85<br>66.4% vyrų | 99 (CD <sup>2</sup> po rezekcijos)<br>Amžius: 29-47<br>46.5% vyrų |
| <b>Riba</b>  | 272 µg/g   | 280 µg/g  | 100 µg/g  |
| <b>NPV</b>   | 98%  | 86%   | 91%   |
| <b>PPV</b>   | 76%  | 80.3%   | 53%   |

10 lentelė: Kalprotektino kiekio koreliacija su UŽL ligos aktyvumu, nustatyta endoskopiniais vertinimais.

<sup>1</sup> 1 ir 2 tyrimų rezultatai buvo gauti naudojant BÜHLMANN šoninio srauto tyrimus (Quantum Blue<sup>®</sup> fCAL ir Quantum Blue<sup>®</sup> fCAL high range). 3 tyrimo rezultatai buvo gauti naudojant BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> ELISA).

<sup>2</sup> CD = Krono liga sergantys pacientai

<sup>3</sup> UC = Opiniu kolitu sergantys pacientai

| Kalprotektinas <sup>1</sup> prieš būsima klinikinė remisija arba atkrytis | Tyrimas 4 GB (nuoroda 15)         | Tyrimas 5 Ispanija (nuoroda 16)   | Tyrimas 6 Ispanija (nuoroda 17)   |
|---|-----------------------------------|---|---|
| <b>Pacientų skaičius ir demografija</b>                                   | 92 (CD <sup>2</sup> )<br>38% vyrų | 30 (CD <sup>2</sup> )<br>gydymas adalimumabu<br>Amžius: 24-64<br>43.3% vyrų | 33 (CD <sup>2</sup> )<br>20 (UC <sup>3</sup> )<br>gydymas infliksimabu<br>Amžius: 18-68<br>47.2% vyrų |
| <b>Stebėjimo laikas po kalprotektino matavimo</b>                         | 12 mėnesių                        | 4 mėnesiai  | 12 mėnesių  |
| <b>Pacientai, kuriems pasireiškė klinikinis atkrytis po stebėjimo</b>     | 11%                               | 30%   | 23%   |
| <b>Riba</b>   | 240 µg/g                          | 204 µg/g  | 160 µg/g  |
| <b>NPV</b>  | 96.8%                             | 100%  | 96.1%   |
| <b>PPV</b>  | 27.6%                             | 75%   | 68.7%   |

11 lentelė: Kalprotektino diagnostinės vertės nustatymas prognozuojant klinikinę UŽL ligos remisiją ir atkrytį.

<sup>1</sup> 4 tyrimo rezultatai buvo gauti naudojant BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> ELISA. 5 ir 6 tyrimų rezultatai buvo gauti naudojant BÜHLMANN šoninio srauto tyrimus (Quantum Blue<sup>®</sup> fCAL ir Quantum Blue<sup>®</sup> fCAL high range).

<sup>2</sup> CD = Krono liga sergantys pacientai

<sup>3</sup> UC = Opiniu kolitu sergantys pacientai

Rodomas rezultatų kategorijos yra rekomendacijos, o jų nustatymas pagrįstas sutrumpintomis žiniomis apie paskelbtas ribas ir klinikinio efektyvumo tyrimus. Patariama, kad sveikatos priežiūros specialistai patys nustatytų individualias paciento ribas, nustatydami pradinį paciento kalprotektino lygį ligos remisijos metu.

### **Kalprotektino vertės mažesnės nei 100 µg/g**

Mažesnis nei 100 µg/g kalprotektino kiekis išmatose gali patikimai rodyti endoskopinės remisijos pacientus, kuriems yra maža klinikinio atkryčio rizika ir kuriems galima išvengti invazinių endoskopinių procedūrų (10-22 nuoroda).

### **Kalprotektino vertės nuo 100 iki 300 µg/g**

Kalprotektino kiekis išmatose tarp 100-300 µg/g gali reikšti, kad būtina griežtesnė kontrolė, siekiant įvertinti ligos vystymosi tendencijas.

### **Kalprotektino vertės viršija 300 µg/g**

Išmatų kalprotektino koncentracija, viršijanti 300 µg/g, turi būti kartojama ir, jei pasitvirtins padidėjęs lygis, skubiai reikia imtis tolesnių tyrimo procedūrų (10-22 nuoroda).

---

## **VEIKIMO CHARAKTERISTIKOS**

Pateiktos veikimo charakteristikos buvo nustatytos naudojant Roche cobas<sup>®</sup> 6000 c501 instrumentą. Dėl veikimo charakteristikų žiūrėkite klinikinės chemijos analizatoriaus taikymo aprašus kituose klinikinės chemijos analizatoriuose.

### **Metodų palyginimas – fCAL<sup>®</sup> turbo CALEX<sup>®</sup> Cap ir fCAL<sup>®</sup> ELISA CALEX<sup>®</sup> Cap**

Metodų palyginimo tyrimas atliktas pagal CLSI gairę EP09-A3. Šimtas devyniasdešimt devyni (199) klinikiniai mėginiai buvo išmatuoti naudojant vieną BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo partiją per 18 dienų vieno kalibravimo ciklo metu. Etaloninės vertės, kurių galutinis kalprotektino koncentracijos intervalas yra 30,3 – 1672,5 µg/g, buvo nustatytos naudojant BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> ELISA. Mėginiai buvo išgauti naudojant CALEX<sup>®</sup> Cap įrenginį. Abiem metodais buvo atlikti pavieniai CALEX<sup>®</sup> Cap ekstraktų nustatymai. Poslinkis buvo nustatytas naudojant Passing-Bablok tiesinę regresiją ir Bland-Altman analizę.

| Blando-Altmano analizė         |                            |                           | „Pasing-Bablok“ regresijos analizė |                            |                                  |                                   |           |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------|
| Vidutinis šališkumas (95 % CI) | Žemutinis LoA (95 % CI)    | Aukštutinis LoA (95 % CI) | Polinkis (95% CI)                  | Sulaikymas [µg/g] (95% CI) | Šališkumas ties 80 µg/g (95% CI) | Šališkumas ties 100 µg/g (95% CI) | r         |
| 0.68%<br>(-2.6%, 4.0%)         | -46.0%<br>(-51.6%, -40.3%) | 47.3%<br>(41.6%, 53.0%)   | 1.139<br>(1.104, 1.172)            | -18.3<br>(-24.4, -13.2)    | -9.0%<br>(-15.1%, -3.1%)         | 2.4%<br>(-1.2%, 5.4%)             | 0.98<br>2 |

## Metodų palyginimas – fCAL® turbo CALEX® Cap vs fCAL® ELISA rankinis išskyrimas

Metodų palyginimo tyrimas atliktas pagal CLSI gairę EP09-A3. Šimtas šešiasdešimt aštuoni (168) klinikiniai mėginiai buvo išgauti naudojant tris CALEX® Cap prietaiso partijas ir išmatuoti naudojant vieną BÜHLMANN fCAL® turbo partiją per 18 dienų vieno kalibravimo ciklo metu. Etaloninės vertės su galutiniu kalprotektino koncentracijos intervalu 30,5 - 1573,8 µg/g, buvo nustatyti naudojant rankinį ekstrahavimo metodą ir ekstrakto matavimą naudojant BÜHLMANN fCAL® ELISA. Ekstraktai buvo matuojami vienu nustatymu abiem metodais. Poslinkis buvo nustatytas naudojant Passing-Bablok tiesinę regresiją ir Bland-Altman analizę.

| Blando-Altmano analizė         |                            |                           | „Pasing-Bablok“ regresijos analizė |                            |                                  |                                   |       |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------|
| Vidutinis šališkumas (95 % CI) | Žemutinis LoA (95 % CI)    | Aukštutinis LoA (95 % CI) | Polinkis (95% CI)                  | Sulaikymas [µg/g] (95% CI) | Šališkumas ties 80 µg/g (95% CI) | Šališkumas ties 100 µg/g (95% CI) | r     |
| 11.1%<br>(5.5%, 16.6%)         | -60.7%<br>(-70.3%, -51.2%) | 82.8%<br>(73.3%, 92.4%)   | 1.336<br>(1.265, 1.429)            | -31.7<br>(-44.1, -19.4)    | -6.0%<br>(-16.4%, 7.1%)          | 13.8%<br>(8.1%, 23.2%)            | 0.955 |

## Atkuriamumas (daugialypio tikslumo įvertinimo tyrimas): 3.2 - 9.1% CV

Atkuriamumas buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP05-A3, naudojant 3 laboratorijų vietų x 5 dienų x 5 pakartojimų tyrimo planą. Buvo ištirti aštuoni sujungti išmatų mėginių ekstraktai, kurių kalprotektino koncentracija svyravo nuo 47,2 iki 5475,6 µg/g.

## Tikslumas tarp partijų: 2.4 – 8.2% CV

Tikslumas tarp partijų buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP05-A3, naudojant 3 partijų x 5 dienų x 5 pakartojimų tyrimo planą. Buvo ištirti aštuoni sujungti išmatų mėginių ekstraktai, kurių kalprotektino koncentracija svyravo nuo 45,2 iki 5303,1 µg/g.

### **Atkartojamumas: 0.7 – 8.3% CV**

### **Laboratorinis tikslumas: 1.4 - 9.1% CV**

Pakartojamumas ir tikslumas laboratorijoje buvo nustatyti pagal CLSI gaires EP05-A3, naudojant standartizuotą 20 dienų × 2 bandymų × 2 pakartojimų tyrimo planą. Buvo ištirti aštuoni sujungti išmatų mėginių ekstraktai, kurių kalprotektino koncentracija svyravo nuo 42,9 iki 5405,6 µg/g.

### **Išskyrimo atkuriamumas – CALEX® Cap: 8.1% – 19.7% CV**

Ekstrahavimo atkuriamumas buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP05-A3, naudojant 2 dienų x 2 operatorių x 3 CALEX® Cap partijų x 2 ekstrahavimų x 3 pakartojimų tyrimo planą. Buvo ištirta dvylika klinikinių išmatų mėginių, įskaitant kietos, pusiau kietos ir skystos konsistencijos mėginius, kurių kalprotektino koncentracija svyravo nuo 42,7 iki 3440,0 µg/g.

### **Tikslumas/atkūrimas: 93.6 – 102% CV**

Septyni išmatų mėginių ekstraktai iš klinikinių mėginių, kurių kalprotektino koncentracija svyravo nuo 44,1 iki 1076,3 µg/g, buvo papildyti 56,9 µg/g arba 227,8 µg/g kalprotektino kalibravimo medžiagoje. Pikai buvo matuoti esant 10% mėginio ekstrakto tūrio. „Ribiniai“ mėginiai buvo papildyti atitinkamu tūriu mėginio be analitės. „Ribinis“ ir „bazinis + šerdinis“ mėginiai buvo išmatuoti pakartotinai keturios kartus.

### **Mėginio perkėlimas**

Mėginio perkėlimas nustatytas pagal CLSI gaires EP10-A2. Nebuvo aptiktas statistiškai reikšmingas perkėlimas naudojant BÜHLMANN fCAL® turbo testą su Roche cobas® 6000 c501 prietaisu.

### **Aptikimo riba (LoD): 23.7 µg/g**

LoD buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP17-A2 ir klaidingai teigiamų ( $\alpha$ ) proporcija mažesne nei 5%, o klaidingai neigiamų ( $\beta$ ) mažesne nei 5%, remiantis 120 nustatymų, 60 tuščiųjų ir 60 žemo lygio pakartojimų; ir **LoB 16,7 µg/g**.

### **Kiekybinio nustatymo riba (LoQ): 23.7 µg/g**

LoQ buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP17-A2, remiantis 90 nustatymų ir 20% CV tikslumu. LoQ įvertis buvo mažesnis už LoD, todėl nurodomas kaip lygus apskaičiuotam LoD.

## **Tiesiškumas: 9.13 – 13'339 µg/g**

Linijinis BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo diapazonas buvo nustatytas pagal CLSI gaires EP06-A. Mėginiai, kurių koncentracija viršija 2000 µg/g, analizatoriumi buvo atskiesti automatiškai santykiu 1:10. Leidžiamas maksimalus 10% nuokrypis nuo tiesiškumo. Esant mažesnėms nei 75 µg/g vertėms, absoliutus skirtumas buvo mažesnis nei 7,5 µg/g.

## **Didelės dozės “kablo” efektas**

Mėginiai, kurių teorinė koncentracija yra iki 45'715 µg/g, gali būti matuojami neribojant tyrimo matavimo diapazono.

## **Trukdančios medžiagos**

BÜHLMANN fCAL<sup>®</sup> turbo tyrimo jautrumas geriamiems vaistams, maisto papildams, hemoglobinei, taip pat enteropatologiniams mikroorganizmams buvo įvertintas pagal CLSI gaires EP07-A2. Rezultatų poslinkis, viršijantis 10%, buvo laikomas trukdžiu.

Nebuvo nustatyta jokių trukdžių su šiomis medžiagomis [Koncentracija mg/50 mg išmatose]; gyno-Tardyferon (0,11), Prednizonas (0,31), Imurek (0,19); Salofalk (5,21), Asacol (2,50), Agopton (0,18), Vancocin (2,00), Sulfametoksazolas (1,6), Trimetoprimas (0,35), Ciproksinas (1,25), Vitaminas E (0,30), Bionas 3 (1,06), Hemoglobinas (1,25).

Nebuvo aptikta jokių trukdžių su šiais enteropatologiniais mikroorganizmais [Koncentracija kolonijas formuojančiuose vienetuose (CFU) / ml išmatų ekstrakto]; *Escherichia coli* ( $3.3 \times 10^7$ ), *Salmonella enterica subsp. Enterica* ( $9.0 \times 10^7$ ), *Klebsiella pneumoniae subsp. Pneumoniae* ( $5.3 \times 10^7$ ), *Citrobacter freundii* ( $12.9 \times 10^7$ ), *Shigella flexneri* ( $5.0 \times 10^7$ ), *Yersinia enterocolitica subsp. Enterocolitica* ( $9.8 \times 10^7$ ).

---

## NUORODOS

1. Nilsen T et al.: J Clin Lab Anal 2017 ; 31(4). doi: 10.1002/jcla.22061
2. Mandic-Havelka A et al.: Clin Lab. 2017 ; 63(5):907-913.
3. Noebauer B et al. : Biochem Med (Zagreb) 2017 ; 27(3):030710.
4. Fagerhol MK: Lancet 2000; 356, 1783-4.
5. Tibble JA et al.: Gut 2000; 47, 506-13.
6. Tibble JA et al.: Gastroenterol 2002; 123, 450-60.
7. Jahnsen J et al.: Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129(8), 743-5.
8. Manz M. et al.: BMC Gastroenterology 2012; 12, 5.
9. Pavlidis P. et al. Scand J Gastroenterol. 2013; 48(9), 1048-54.
10. Konikoff MR and Denson LA: Inflamm Bowel Dis 2006; 12(6), 524-34.
11. Lin et al.: Inflamm Bowel Dis 2014; 20: 1407-15.
12. Lobatón T et al.: J Crohns Colitis 2013, 641-51.
13. Lobatón T et al.: Inflamm Bowel Dis 2013; 19(5), 1034-42.
14. Wright et al.: Gastroenterology 2015; 148(5), 938-947.
15. Naismith GD et al.: J Crohns Colitis 2014; 8, 1022-9.
16. Ferreira-Iglesias R et al.: Scand J Gastroenterol 2015, 23, 1-6.
17. Ferreira-Iglesias R1 et al. : J Clin Gastroenterol 2015; 50(2),147-51.
18. Guardiola J. et al. Clinical Gastroenterology & Hepatology 2014; 12(11) 1865-70.
19. Lason A et al.: United European Gastroenterol J 2015, 3(1) 72-9.
20. Bressler B et al.: Can J Gastroenterol Hepatol 2015, 29(7), 369-72.
21. Peyrin-BL et al.: Am J Gastroenterol 2015, 110, 1324-38.
22. Ricciuto A et al.: Crit Rev Clin Lab Sci. 2019; 56(5):307-320.
23. Blirup-Jensen et al.: Clin Chem Lab Med 2001; 39, 1110-22
24. Blirup-Jensen et al.: Clin Chem Lab Med 2008; 46, 1470-9
25. Molander P et al.: Journal of Crohn's and Colitis 2015, 33-40.
26. De Vos M et al.: Inflamm Bowel Dis. 2013; 19, 2111-2117.
27. Fagerberg UL et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40, 450-5.
28. Li F. et al.: PLoS ONE 10(3) (2015).
29. Zhu Q. et al. PLoS ONE 11 (3) (2016).
30. Peura S. et al.: Scand J Clin Lab Invest 2018; 78(1-2): 120-124.

## PAKEITIMAI

| Data       | Versija | Pakeitimas  |
|------------|---------|---|
| 2022-02-28 | A4      | Skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“ atnaujinimas, Skyriaus „Simboliai“ peržiūra, skyriaus „Standartizacija ir metrologinis atsekamumas“ įvade, notifikuojančios įstaigos numerio įtraukimas į CE ženklą – atitikties įvertinimo procedūra pagal IVDR 2017/746 |

## PRANEŠIMAS APIE ĮVYKIUS

Jei įvyko rimtų incidentų, susijusių su šiuo įrenginiu, nedelsdami praneškite gamintojui ir savo valstybės narės kompetentingai institucijai.

## PRISTATYMO ŽALA

Praneškite savo platintojui, jei gavote šį produktą sugadintą.

## SIMBOLIŲ RAKTAS

BÜHLMANN naudoja simbolius ir ženklus, išvardytus ir aprašytus ISO 15223-1.

