BÜHLMANN fCAL® turbo

Θολοσιμετρική δοκιμασία καλπροτεκτίνης
για επαγγελματική χρήση

Κιτ αντιδραστηρίων

B-KCAL-RSET
Έκδοση A6

Για *In Vitro* Διαγνωστική Χρήση

Κατασκευαστής

BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch
Ελβετία
Τηλέφωνο.: +41 61 487 1212
Φαξ: +41 61 487 1234
info@buhlmannlabs.ch

ΠΡΟΒΛΕΠΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Το BÜHLMANN fCAL® turbo είναι μια αυτοματοποιημένη in vitro διαγνωστική δοκιμή για τον ποσοτικό προσδιορισμό της καλπροτεκτίνης σε δείγματα ανθρώπινων κοπράνων που προορίζεται ως βοήθημα στην αξιολόγηση της φλεγμονής του εντερικού βλεννογόνου (αναφ. 1-3). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βοήθημα στη διάγνωση της διάκρισης της οργανικής, φλεγμονώδους νόσου του γαστρεντερικού σωλήνα (φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, IBD, συγκεκριμένα νόσος του Crohn (CD) ή ελκώδης κολίτιδα (UC)) από λειτουργική νόσο (σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, IBS) (αναφ. 4-10), σε ασθενείς με χρόνιο κοιλιακό άλγος και ως βοήθημα στην παρακολούθηση της νόσου του ΙΦΝΕ (αναφ. 10-22). Η ανάλυση BÜHLMANN fCAL® turbo προορίζεται για εκτέλεση σε αναλυτές κλινικής χημείας. Μόνο για εργαστηριακή χρήση.

ΑΡΧΗ ΤΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ

Το τεστ BÜHLMANN fCAL® turbo είναι μια ενισχυμένη σωματιδιακή θολοσιμετρική ανοσοδοκιμασία (PETIA) που επιτρέπει την αυτοματοποιημένη ποσοτικοποίηση της καλπροτεκτίνης σε εκχυλίσματα κοπράνων σε αναλυτές κλινικής χημείας. Τα δείγματα κοπράνων εξάγονται με ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης χρησιμοποιώντας το CALEX® Cap ή χειροκίνητη εξαγωγή και εφαρμόζονται σε τελική αραίωση 1:500. Τα εκχυλίσματα επωάζονται με ρυθμιστικό διάλυμα αντίδρασης και αναμιγνύονται με νανοσωματίδια πολυστυρενίου επικαλυμμένα με ειδικά για την καλπροτεκτίνη αντισώματα (ανοσοσωματίδια). Η καλπροτεκτίνη που διατίθεται στο δείγμα μεσολαβεί στη συγκόλληση ανοσοσωματιδίων. Η θολότητα του δείγματος, μετρούμενη με την απορρόφηση φωτός, αυξάνεται με το σχηματισμό συμπλόκου καλπροτεκτίνης-ανοσοσωματιδίων και είναι ανάλογη της συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης. Η ανιχνευόμενη απορρόφηση φωτός επιτρέπει τον ποσοτικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης μέσω παρεμβολής σε μια καθιερωμένη καμπύλη βαθμονόμησης.

ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΉΡΙΑ

Αντιδραστήρια	Ποσότητα	Κωδικός	Μορφή
Ρυθμιστικό διάλυμα αντίδρασης (R1) ρυθμισμένο αλατούχο διάλυμα MOPS	1 φιαλίδιο 35 mL	B-KCAL-R1	Έτοιμο προς χρήση
Ανοσοσωματίδια (R2) Σφαιρίδια πολυστυρενίου επικαλυμμένα με αντισώματα πτηνών κατά της ανθρώπινης καλπροτεκτίνης	1 φιαλίδιο 7 mL	B-KCAL-R2	Έτοιμο προς χρήση

Πίνακας 1: Παρεχόμενα αντιδραστήρια

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥ

Μη ανοιγμένα αντιδραστήρια
Φυλάσσεται στους 2-8 °C. Μη χρησιμοποιείτε το κιτ μετά την ημερομηνία λήξης που είναι τυπωμένη στις ετικέτες.
Σταθερότητα μετά την χρήση
Φυλάσσετε για έως 90 ημέρες στους 2-15 °C.

Πίνακας 2: Αποθήκευση και σταθερότητα αντιδραστηρίων

Μην καταψύχετε τα αντιδραστήρια!

ΥΛΙΚΑ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ ΑΛΛΑ ΔΕΝ ΠΑΡΕΧΟΝΤΑΙ

- Τα αντιδραστήρια που περιγράφονται παρακάτω δεν παραδίδονται μαζί με το κιτ και πρέπει να παραγγελθούν ξεχωριστά:

Αντιδραστήρια	Ποσότητα	Κωδικός
BÜHLMANN fCAL® turbo **Κιτ βαθμονομητή** Βαθμονομητές 1-6 για δημιουργία καμπύλης βαθμονόμησης έξι σημείων	1 x 6 φιαλίδια 1 mL/φιαλίδιο	B-KCAL-CASET
BÜHLMANN fCAL® turbo **Κιτ ελέγχου** Χαμηλός και υψηλός μάρτυρας	3 x 2 φιαλίδια 1 mL/φιαλίδιο	B-KCAL-CONSET
CALEX® Cap Συσκευή εκχύλισης που περιέχει ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης	50 σωληνάρια 200 σωληνάρια 500 σωληνάρια	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Κιτ εξαγωγής Ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης	3 μπουκάλια 12 μπουκάλια 125 mL/φιάλη	B-CAL-EX3 B-CAL-EX12

Πίνακας 3: Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται με το κιτ

- Γενικός εξοπλισμός εργαστηρίου
- Αναλυτής κλινικής χημείας
- Φυγόκεντρος

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΉΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΆΞΕΙΣ

- Αυτή η δοκιμή προορίζεται μόνο για *in vitro* διαγνωστική χρήση.
- Τα ανοσοσωματίδια περιέχουν δυνητικά μολυσματικές ουσίες ζωικής προέλευσης και θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την Ορθή Εργαστηριακή Πρακτική (GLP) χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες προφυλάξεις.
- Το R2 περιέχει νανοσωματίδια πολυστυρενίου.
- Αυτό το κιτ περιέχει συστατικά ταξινομημένα σύμφωνα με τον Κανονισμό (ΕΚ No. 1272/2008: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one hydrochloride (συγκ. ≥ 0,0015%). Οπότε τα αντιδραστήρια μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές δερματικές αντιδράσεις (H317).
- Αποφύγετε την επαφή των αντιδραστηρίων με το δέρμα, τα μάτια ή τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση επαφής, πλύντε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού. Διαφορετικά, μπορεί να προκληθεί ερεθισμός.

Τεχνικές προφυλάξεις

- Εξισορροπήστε τα αντιδραστήρια, τους μάρτυρες, τους βαθμονομητές και τα δείγματα όπως περιγράφεται στην σημείωση της εφαρμογής.
- Η εξάτμιση των βαθμονομητών και των μαρτύρων στον αναλυτή μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένα αποτελέσματα. Εκτελέστε την ανάλυση αμέσως μετά τη φόρτωση του αναλυτή.
- Μην αναμιγνύετε αντιδραστήρια R1 και R2 διαφορετικών παρτίδων αντιδραστηρίων και μην αλλάζετε καπάκια μεταξύ αντιδραστηρίων.
- Το αντιδραστήριο R2, αφού παγώσει, δεν μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί.
- Η ανάλυση έχει σχεδιαστεί για δείγματα εκχυλίσματος κοπράνων που προετοιμάζονται με χρήση του ειδικού ρυθμιστικού διαλύματος εκχύλισης BÜHLMANN.
- Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα δεν έχουν φυσαλίδες πριν από την εκτέλεση της δοκιμής.
- Η μεταφορά δείγματος εξαρτάται από τον αναλυτή κλινικής χημείας. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στη σημείωση εφαρμογής για τον αναλυτή.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

Για τη διαδικασία εκχύλισης, απαιτείται λιγότερο από 1 g δείγματος κοπράνων. Συλλέξτε το δείγμα κοπράνων σε απλά σωληνάρια.
Σημαντικό: Το δείγμα πρέπει να συλλέγεται χωρίς χημικά ή βιολογικά πρόσθετα.

Μεταφορά δείγματος

Τα δείγματα κοπράνων πρέπει να παραληφθούν για επεξεργασία από το εργαστήριο εντός 3 ημερών από τη συλλογή. Τα δείγματα κοπράνων μπορούν να αποσταλούν σε θερμοκρασία δωματίου ή να διατηρηθούν στο ψυγείο.

Αποθήκευση δειγμάτων

Τα δείγματα κοπράνων πρέπει να ψύχονται στους 2-8 °C και να εξάγονται εντός 3 ημερών από την παραλαβή τους στο εργαστήριο. Μην αποθηκεύετε τα δείγματα σε υψηλές θερμοκρασίες.

ΕΞΑΓΩΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ ΚΟΠΡΑΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΕΚΧΥΛΙΣΜΑΤΟΣ

CALEX® Cap

Ακολουθήστε τις οδηγίες χρήσης που παρέχονται με το κιτ CALEX® Cap. Τα εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων που προετοιμάζονται με τη χρήση του CALEX® Cap θα έχουν τελική αραίωση 1:500 και είναι έτοιμα προς χρήση.

Τα δείγματα υγρών κοπράνων μπορούν να μεταφερθούν απευθείας στο CALEX® Cap. Ξεβιδώστε το μπλε καπάκι και μεταφέρετε 10 µL δείγματος κοπράνων στη συσκευή. Ξανακλείστε το CALEX® Cap και προχωρήστε στο βήμα ανάδευσης σύμφωνα με τη διαδικασία εξαγωγής που περιγράφεται και απεικονίζεται στις οδηγίες χρήσης που παρέχονται με το CALEX® Cap.

Σημαντικό: Φυγοκεντρήστε το CALEX® Cap για 10 λεπτά στα 1000 – 3000 x g πριν από την εκτέλεση της διαδικασίας BÜHLMANN fCAL® turbo.

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων σε εκχυλίσματα που λαμβάνονται με το CALEX® Cap είναι σταθερή σε θερμοκρασία δωματίου (23 °C) για 7 ημέρες, στους 2-8 °C για 15 ημέρες και στους -20 °C για έως και 23 μήνες.
Τα εκχυλίσματα CALEX® Cap μπορούν να καταψυχθούν απευθείας και να αποθηκευτούν στο CALEX® Cap.Τα εκχυλίσματα μπορούν να υποβληθούν σε τέσσερις κύκλους κατάψυξης-απόψυξης. Πριν από τη μέτρηση, αφήστε τα κατεψυγμένα εκχυλίσματα να εξισορροπηθούν σε θερμοκρασία δωματίου, αναδεύστε καλά για 10 δευτερόλεπτα και φυγοκεντρήστε σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του προσδιορισμού.

Κιτ εξαγωγής

Για χειροκίνητη εξαγωγή ακολουθήστε τις οδηγίες χρήσης που παρέχονται με το κιτ εξαγωγής. Τα εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων που προετοιμάζονται με χρήση του κιτ εξαγωγής θα έχουν τελική αραίωση 1:50. Αραιώστε τα εκχυλίσματα κοπράνων σε αναλογία 1:10 σε ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης BÜHLMANN, που παρέχεται στο κιτ εκχύλισης, (π.χ. 50 µL εκχύλισμα και 450 µL ρυθμιστικό διάλυμα εκχύλισης) πριν από την εκτέλεση της διαδικασίας BÜHLMANN fCAL® turbo.

Η καλπροτεκτίνη κοπράνων σε εκχυλίσματα (1:50) που λαμβάνονται με χειροκίνητη εκχύλιση είναι σταθερή στους 2-8 °C για 7 ημέρες ή στους -20 °C για έως και 36 μήνες.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Σημειώσεις εφαρμογής / εγκατάσταση δοκιμασίας

Οι διαδικασίες ανάλυσης για το BÜHLMANN fCAL® turbo έχουν καθιερωθεί σε αρκετούς αναλυτές κλινικής χημείας. Επικυρωμένες σημειώσεις εφαρμογής που περιγράφουν την εγκατάσταση και την ανάλυση σε συγκεκριμένα όργανα διατίθενται από την BÜHLMANN κατόπιν αιτήματος. Τα αντίστοιχα εγχειρίδια οργάνων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη ρύθμιση, τη συντήρηση, τη λειτουργία και τις προφυλάξεις του οργάνου.

Προετοιμασία αντιδραστηρίου

Τα αντιδραστήρια που παρέχονται είναι έτοιμα προς χρήση. Ανακατέψτε απαλά πριν το τοποθετήσετε στο όργανο. Οι φιάλες αντιδραστηρίων μπορούν να χωρέσουν απευθείας στο όργανο, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά στη σημείωση εφαρμογής.

Καθιέρωση της καμπύλης βαθμονόμησης
Το κιτ βαθμονόμησης BÜHLMANN fCAL® turbo χρησιμοποιείται για τη δημιουργία καμπύλης βαθμονόμησης έξι σημείων σύμφωνα με το εγχειρίδιο του οργάνου. Οι τιμές του βαθμονομητή είναι συγκεκριμένες για την παρτίδα. Πρέπει να εκτελείται νέα βαθμονόμηση για κάθε νέο βαθμονομητή και παρτίδα αντιδραστηρίου. Διαφορετικά, η βαθμονόμηση θα πρέπει να εκτελείται κάθε έναν έως δύο μήνες σύμφωνα με τις ειδικές σημειώσεις εφαρμογής του οργάνου. Ανατρέξτε στο φύλλο δεδομένων QC που παρέχεται με το κιτ βαθμονόμησης BÜHLMANN fCAL® turbo για τις εκχωρημένες τιμές βαθμονομητή. Επικοινωνήστε με την υποστήριξη της BÜHLMANN εάν η βαθμονόμηση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί χωρίς σφάλμα.

Έλεγχοι QC
Το κιτ ελέγχου BÜHLMANN fCAL® turbo, πρέπει να δοκιμάζεται κάθε μέρα πριν από την εκτέλεση εκχυλισμάτων δειγμάτων κοπράνων ασθενών για να επικυρωθεί η καμπύλη βαθμονόμησης. Οι μάρτυρες έχουν καθορισμένο εύρος τιμών που υποδεικνύονται στο φύλλο δεδομένων QC που παρέχεται με κάθε παρτίδα του κιτ ελέγχου BÜHLMANN fCAL® turbo. Οι μετρήσεις ελέγχου πρέπει να βρίσκονται εντός των ενδεικνυόμενων τιμών για να ληφθούν έγκυρα αποτελέσματα για εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων ασθενών.
Εάν οι τιμές ελέγχου δεν είναι έγκυρες, επαναλάβετε τη μέτρηση με νέους μάρτυρες. Εάν οι τιμές ελέγχου παραμένουν άκυρες, βαθμονομήστε ξανά την δοκιμασία. Εάν δεν μπορούν να αναπαραχθούν έγκυρες τιμές, αφού εκτελέσετε τα βήματα που περιγράφονται παραπάνω, επικοινωνήστε με την υποστήριξη BÜHLMANN.

Μέτρηση εκχυλίσματος δείγματος κοπράνων ασθενούς
Μόλις δημιουργηθεί μια καμπύλη βαθμονόμησης και επικυρωθεί με τους μάρτυρες, τα εκχυλίσματα κοπράνων ασθενών μπορούν να μετρηθούν. Εκτελέστε μέτρηση εκχυλίσματος κοπράνων ασθενούς σύμφωνα με τη σημείωση εφαρμογής και το εγχειρίδιο του οργάνου.

Αποτελέσματα
Τα αποτελέσματα υπολογίζονται αυτόματα στον αναλυτή κλινικής χημείας και παρουσιάζονται σε μg/g, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά στις αντίστοιχες σημειώσεις εφαρμογής για τον αναλυτή κλινικής χημείας.

ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΡΟΛΟΓΙΚΗ ΙΧΝΗΛΑΣΙΜΟΤΗΤΑ

Δεν υπάρχουν διεθνώς ή εθνικά αναγνωρισμένα υλικά αναφοράς ή διαδικασίες μέτρησης αναφοράς για την αναλυόμενη ουσία καλπροτεκτίνης σε δείγμα κοπράνων. Το BÜHLMANN fCAL® turbo είναι τυποποιημένο έναντι ενός εσωτερικά καθιερωμένου υλικού αναφοράς και οι τιμές των χειριστηρίων και των βαθμονομητών εκχωρούνται σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο μεταφοράς τιμής (αναφ. 23, 24) για την εγγύηση της μετρολογικής ιχνηλασιμότητας. Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% της συνδυασμένης αβεβαιότητας των βαθμονομητών προϊόντων προσδιορίστηκε ως χαμηλότερο από 3,7%, η συνδυασμένη αβεβαιότητα των ελέγχων χαμηλότερη από 6,9%.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

- Τα αποτελέσματα των εξετάσεων θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τις διαθέσιμες πληροφορίες από την κλινική αξιολόγηση του ασθενούς και άλλες διαγνωστικές διαδικασίες.
- Για την παρακολούθηση της νόσου IBD, πολλαπλές μετρήσεις καλπροτεκτίνης κοπράνων που πραγματοποιούνται σε μεσοδιαστήματα έως και 4 εβδομάδων έχουν προταθεί ότι έχουν την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια στην πρόβλεψη της κλινικής υποτροπής σε ασθενείς (αναφ. 25-26).
- Η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα.
- Τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην είναι κλινικά εφαρμόσιμα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών που έχουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα καλπροτεκτίνης στα κόπρανα (αναφ. 27-30).

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

I. Διάκριση της οργανικής νόσου από τη λειτουργική γαστρεντερική νόσο

Ο προσδιορισμός των επιπέδων καλπροτεκτίνης στα κόπρανα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αξιόπιστο και απλό βοήθημα στη διάκριση των οργανικών από τις λειτουργικές γαστρεντερικές παθήσεις (αναφ. 4-10). Η BÜHLMANN συνιστά την εφαρμογή των ίδιων cut-off τιμών όπως για το BÜHLMANN fCAL® ELISA:

<u>Κλινικά κατώφλια</u>

Συγκέντρωση καλπροτεκτίνης	Ερμηνεία	Παρακολούθηση
< 80 µg/g	Κανονικό	Καμία
80 – 160 µg/g	Γκρι-ζώνη/Οριακή γραμμή	Παρακολούθηση εντός 4 – 6 εβδομάδων
> 160 µg/g	Ανυψωμένο	Επαναλάβετε όσο χρειάζεται

Πίνακας 4: BÜHLMANN fCAL® turbo διαγνωστικό εύρος.

Οι κατηγορίες αποτελεσμάτων βασίζονται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από την BÜHLMANN και αποτελούν συστάσεις της BÜHLMANN. Όλα τα αποτελέσματα των εξετάσεων θα πρέπει να ερμηνεύονται σε συνδυασμό με τις διαθέσιμες πληροφορίες από τα κλινικά συμπτώματα του ασθενούς, το ιατρικό ιστορικό και άλλα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα:

Τιμές καλπροτεκτίνης κάτω από 80 µg/g

Οι τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων < 80 µg/g δεν είναι ενδεικτικές φλεγμονής στο γαστρεντερικό σωλήνα. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα καλπροτεκτίνης δεν είναι πιθανό να χρειάζονται επεμβατικές διαδικασίες για τον προσδιορισμό της αιτίας της φλεγμονής (αναφ. 4).

Τιμές καλπροτεκτίνης μεταξύ και ίσες με 80 και 160 μg/g

Τα μεσαία επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων μεταξύ και ίσα με 80 και 160 μg/g, που ονομάζονται επίσης επίπεδα γκρίζας ζώνης, δεν είναι άμεσα ενδεικτικά μιας ενεργού φλεγμονής που απαιτεί άμεση παρακολούθηση με επεμβατική εξέταση. Ωστόσο, η παρουσία φλεγμονής δεν μπορεί να αποκλειστεί. Συνιστάται επαναξιολόγηση των επιπέδων καλπροτεκτίνης κοπράνων μετά από 4 έως 6 εβδομάδες για τον προσδιορισμό της φλεγμονώδους κατάστασης.

Τιμές καλπροτεκτίνης μεγαλύτερες από 160 μg/g

Οι τιμές καλπροτεκτίνης κοπράνων > 160 μg/g είναι ενδεικτικές της διήθησης ουδετερόφιλων στη γαστρεντερική οδό. Επομένως, αυτό μπορεί να σηματοδοτεί την παρουσία ενεργού φλεγμονώδους νόσου. Προτείνονται κατάλληλες περαιτέρω διερευνητικές διαδικασίες από ειδικούς για την επίτευξη συνολικής κλινικής διάγνωσης.

Κλινική αξιολόγηση

Η ικανότητα του BÜHLMANN fCAL® turbo να κάνει διάκριση μεταξύ ασθενών με IBD και άλλων μη φλεγμονωδών γαστρεντερικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένου του IBS, αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κλινικά δείγματα που συλλέχθηκαν από 295 ασθενείς και εξήχθησαν χρησιμοποιώντας το CALEX® Cap. Εκατόν είκοσι επτά (127) ασθενείς είχαν τελική διάγνωση IBD (νόσος του Crohn, ελκώδης κολίτιδα ή απροσδιόριστη κολίτιδα), 103 ασθενείς έπασχαν από IBS και 65 ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος ή/και διάρροια ή άλλη μη σχετιζόμενη με το γαστρεντερικό σωλήνα φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η τελική διάγνωση υποστηρίχθηκε τόσο από ενδοσκοπικά όσο και από άλλα κλινικά ευρήματα.

Ο βέλτιστος cut-off συνδυασμός για αυτές τις ομάδες ασθενών θα μπορούσε να οριστεί με ανάλυση ROC στα 80 μg/g και 160 μg/g καλπροτεκτίνης (πίνακες 6 και 8), η οποία είναι ελαφρώς πιο αυστηρή από έναν συνδυασμό πιο ευαίσθητης χαμηλότερης αποκοπής 50 μg/g με χαμηλότερη απόδοση στην ειδικότητα και ανώτερη αποκοπή 200 μg/g με ελαφρώς χαμηλότερη ευαισθησία (πίνακες 7 και 9).

Τελική διάγνωση	**Κατανομή των αποτελεσμάτων ασθενών σε αριθμό (ποσοστό) εντός των διαγνωστικών περιοχών BÜHLMANN fCAL® turbo.**			
	< 80 μg/g	**80 – 160 μg/g**	**> 160 μg/g**	**Σύνολο**
IBD	11 (8,7%)	8 (6,3%)	108 (85,0%)	127 (100%)
IBS	75 (72,8%)	11 (10,7%)	17 (16,5%)	103 (100%)
Άλλο GI	42 (64,6%)	8 (12,3%)	15 (23,1%)	65 (100%)

Πίνακας 5: Κατανομή των αποτελεσμάτων ασθενών εντός του διαγνωστικού εύρους BÜHLMANN fCAL® turbo.

IBD έναντι μη IBD	Σημείο κλινικής απόφασης	
	80 μg/g	**160 μg/g**
Ευαισθησία (95% CI)	91,3%(85,0%; 95,6%)	85,0% (77,6%; 90,7%)
Ειδικότητα (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)	

Πίνακας 6: Κλινικά χαρακτηριστικά απόδοσης του BÜHLMANN fCAL® turbo στη διάκριση της IBD από τη μη IBD – IBS και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με το GI, στα 80 μg/g και 160 μg/g κλινικά σημεία απόφασης.

IBD έναντι μη IBD	Σημείο κλινικής απόφασης	
	50 μg/g	**200 μg/g**
Ευαισθησία (95% CI)	94,5% (89,0%; 97,8%)	80,3% (72,3%; 86,8%)
Ειδικότητα (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%)

Πίνακας 7: Κλινικά χαρακτηριστικά απόδοσης του BÜHLMANN fCAL® turbo στη διάκριση της IBD από τη μη IBD – IBS και άλλων διαταραχών που σχετίζονται με το γαστρεντερικό, στα 50 μg/g και 200 μg/g κλινικά σημεία απόφασης

IBD εναντίον IBS	Σημείο κλινικής απόφασης	
	80 μg/g	**160 μg/g**
Ευαισθησία (95% CI)	91,3% (85,0%; 95,6%)	85,0% (77,6%; 90,7%)
Ειδικότητα (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)	

Πίνακας 8: Κλινικά χαρακτηριστικά απόδοσης του BÜHLMANN fCAL® turbo στη διάκριση της IBD από το IBS στα 80 μg/g και 160 μg/g κλινικά σημεία απόφασης

IBD εναντίον IBS	Σημείο κλινικής απόφασης	
	50 μg/g	**200 μg/g**
Ευαισθησία (95% CI)	94,5% (89,0%; 97,8%)	80,3% (72,3%; 86,8%)
Ειδικότητα (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%)

Πίνακας 9: Κλινικά χαρακτηριστικά απόδοσης του BÜHLMANN fCAL® turbo στη διάκριση της IBD από το IBS στα 50 μg/g και 200 μg/g κλινικά σημεία απόφασης

CI – διάστημα εμπιστοσύνης
PPV – θετική προγνωστική αξία
NPV – αρνητική προγνωστική αξία
ROC AUC – περιοχή κάτω από την χαρακτηριστική καμπύλη λειτουργίας του δέκτη

II. Παρακολούθηση IBD

Κλινικά κατώφλια και αξιολόγηση

Ο προσδιορισμός της καλπροτεκτίνης των κοπράνων είναι ένας αξιόπιστος και απλός τρόπος για να υποβοηθηθεί η παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ (αναφ. 10-22).
Η συσχέτιση των επιπέδων καλπροτεκτίνης και της φλεγμονώδους κατάστασης του εντερικού βλεννογόνου του ασθενούς, σύμφωνα με ενδοσκοπικές αξιολογήσεις, προσδιορίστηκε σε τρεις ανεξάρτητες μελέτες χρησιμοποιώντας τεστ καλπροτεκτίνης BÜHLMANN (πίνακας 10). Η διαγνωστική αξία της καλπροτεκτίνης στην πρόβλεψη κλινικής ύφεσης και υποτροπής, σύμφωνα με τα συμπτώματα του ασθενούς, τους δείκτες κλινικής δραστηριότητας, την απρογραμμάτιστη ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας, τη νοσηλεία ή την έκτακτη ανάγκη προσδιορίστηκε σε τρεις μελέτες χρησιμοποιώντας τεστ καλπροτεκτίνης BÜHLMANN (πίνακας 11).

Η δραστικότητα Calprotectin[1] εναντίων IBD προσδιορίζεται από ενδοσκοπικά ευρήματα	Μελέτη 1 Ισπανία (αναφ. 12)	Μελέτη 2 Ισπανία (αναφ. 13)	Μελέτη 3 Πολωνία (αναφ. 14)
Αριθμός ασθενών και δημογραφικά στοιχεία	89 (CD[2]) Ηλικίες: 32-58 44% άνδρες	123 (UC[3]) Ηλικίες: 18-85 66,4% άνδρες	57 (CD[2]) Μέση ηλικία: 35,3 48% άνδρες
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	238,5 µg/g
NPV	98%	86%	88%
PPV	76%	80,3%	73%

Πίνακας 10: Συσχέτιση των επιπέδων καλπροτεκτίνης με τη δραστηριότητα της νόσου του IBD που προσδιορίζεται με ενδοσκοπικές αξιολογήσεις.

[1] Τα αποτελέσματα για τις μελέτες 1 και 2 ελήφθησαν με τις αναλύσεις πλευρικής ροής BÜHLMANN (Quantum Blue® fCAL και Quantum Blue® fCAL high range). Τα αποτελέσματα για τη μελέτη 3 ελήφθησαν με τα BUHLMANN fCAL® ELISA και Quantum Blue® fCAL high range).
[2] CD = ασθενείς με νόσο του Crohn
[3] UC = ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Καλπροτεκτίνη[1] έναντι μελλοντικής κλινικής ύφεσης ή υποτροπής	Μελέτη 4 Ηνωμένο Βασίλειο (αναφ. 15)	Μελέτη 5 Ισπανία (αναφ. 16)	Μελέτη 6 Ισπανία (αναφ. 17)
Αριθμός ασθενών και δημογραφικά στοιχεία	92 (CD[2]) 38% άνδρες	30 (CD[2]) θεραπεία με adalimumab Ηλικίες: 24-64 43,3% άνδρες	33 (CD[2]) 20 (UC[3]) θεραπεία με infliximab Ηλικίες: 18-68 47,2% άνδρες
Χρόνος παρακολούθησης μετά τη μέτρηση της καλπροτεκτίνης	12 μήνες	4 μήνες	12 μήνες
Ασθενείς σε κλινική υποτροπή μετά από παρακολούθηση	11%	30%	23%
Cut-off	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
NPV	96,8%	100%	96,1%
PPV	27,6%	75%	68,7%

Πίνακας 11: Προσδιορισμός της διαγνωστικής αξίας της καλπροτεκτίνης στην πρόβλεψη της κλινικής ύφεσης και της υποτροπής της νόσου IBD.

[1] Τα αποτελέσματα για τη μελέτη 4 ελήφθησαν με το BÜHLMANN fCAL® ELISA. Τα αποτελέσματα για τις μελέτες 5 και 6 λήφθηκαν με τις αναλύσεις πλευρικής ροής BÜHLMANN (υψηλό εύρος Quantum Blue® fCAL και Quantum Blue® fCAL high range).

[2] CD = ασθενείς με νόσο του Crohn

[3] UC = ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Οι κατηγορίες αποτελεσμάτων που εμφανίζονται είναι συστάσεις και η καθιέρωσή τους βασίζεται σε συμπυκνωμένη γνώση των δημοσιευμένων Cut-off (κατωφλιών) και μελετών κλινικής απόδοσης. Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να καθορίζουν μεμονωμένα κατώφλια ασθενών προσδιορίζοντας το βασικό επίπεδο καλπροτεκτίνης του ασθενούς κατά τη διάρκεια της ύφεσης της νόσου.

Τιμές καλπροτεκτίνης κάτω από 100 µg/g

Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων κάτω από 100 µg/g μπορούν να υποδεικνύουν αξιόπιστα ασθενείς, με χαμηλό κίνδυνο κλινικής υποτροπής, σε ενδοσκοπική ύφεση για τους οποίους μπορούν να αποφευχθούν επεμβατικές ενδοσκοπικές επεμβάσεις (αναφ. 10-22).

Τιμές καλπροτεκτίνης μεταξύ 100 – 300 µg/g

Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων μεταξύ 100 – 300 µg/g μπορεί να υποδηλώνουν την ανάγκη αυστηρότερου ελέγχου την επόμενη περίοδο για την αξιολόγηση των τάσεων ανάπτυξης της νόσου.

Τιμές καλπροτεκτίνης άνω των 300 µg/g
Τα επίπεδα καλπροτεκτίνης κοπράνων πάνω από 300 µg/g θα πρέπει να επαναλαμβάνονται και, εάν επιβεβαιωθούν αυξημένα επίπεδα, να ζητηθούν περαιτέρω διερευνητικές διαδικασίες (αναφ. 10-22).

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Τα χαρακτηριστικά απόδοσης που παρουσιάζονται έχουν καθοριστεί σε όργανο Roche cobas® 6000 c501. Ανατρέξτε στις ειδικές σημειώσεις εφαρμογής του αναλυτή κλινικής χημείας για τα χαρακτηριστικά απόδοσης σε άλλους αναλυτές κλινικής χημείας.

Σύγκριση μεθόδων – fCAL® turbo CALEX® Cap vs fCAL® ELISA CALEX® Cap
Η μελέτη σύγκρισης μεθόδων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την οδηγία CLSI EP09-A3. Εκατόν ενενήντα εννέα (199) κλινικά δείγματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μία παρτίδα BÜHLMANN fCAL® turbo για 18 ημέρες σε έναν κύκλο βαθμονόμησης. Οι τιμές αναφοράς, με τελικό διάστημα συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης 30,3 – 1672,5 µg/g, καθορίστηκαν με το BÜHLMANN fCAL® ELISA. Τα δείγματα εξήχθησαν χρησιμοποιώντας το CALEX® Cap. Πραγματοποιήθηκαν απλοί προσδιορισμοί από εκχυλίσματα CALEX® Cap και στις δύο μεθόδους. Η προκατάληψη προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας γραμμική παλινδρόμηση Passing-Bablok και ανάλυση Bland-Altman.

Ανάλυση Bland-Altman			Ανάλυση Passing-Bablok Regression				
Mean bias (95% CI)	Χαμηλότερο LoA (95% CI)	Ανώτερο LoA (95% CI)	Κλίση (95% CI)	Intercept [µg/g] (95% CI)	Bias at 80 µg/g (95% CI)	Bias at 160 µg/g (95% CI)	r
0,7% (-2,6%; 4,0%)	-46,0% (-51,6%; -40,3%)	47,3% (41,6%; 53,0%)	1,139 (1,104; 1,172)	-18.3 (-24,4; -13,2)	-9,0% (-15,1%; -3,1%)	2,4% (-1,2%; 5,4%)	0,982

Σύγκριση μεθόδων – fCAL® turbo CALEX® Cap vs fCAL® ELISA χειροκίνητη εξαγωγή

Η μελέτη σύγκρισης μεθόδων πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP09-A3. Εκατόν εξήντα οκτώ (168) κλινικά δείγματα εξήχθησαν χρησιμοποιώντας τρεις παρτίδες CALEX® Cap και μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μία παρτίδα BÜHLMANN fCAL® turbo για 18 ημέρες σε έναν κύκλο βαθμονόμησης. Οι τιμές αναφοράς, με τελικό διάστημα συγκέντρωσης καλπροτεκτίνης 30,5 – 1573,8 µg/g, καθορίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο χειροκίνητης εκχύλισης και μέτρηση εκχυλίσματος με το BÜHLMANN fCAL® ELISA. Τα εκχυλίσματα μετρήθηκαν σε μονούς προσδιορισμούς και στις δύο μεθόδους. Η προκατάληψη προσδιορίστηκε χρησιμοποιώντας γραμμική παλινδρόμηση Passing-Bablok και ανάλυση Bland-Altman.

Ανάλυση Bland-Altman			Ανάλυση Passing-Bablok Regression				
Mean bias (95% CI)	Χαμηλότερο LoA (95% CI)	Ανώτερο LoA (95% CI)	Κλίση (95% CI)	Intercept [µg/g] (95% CI)	Bias at 80 µg/g (95% CI)	Bias at 160 µg/g (95% CI)	r
11,1% (5,5%; 16,6%)	-60,7% (-70,3%; -51,2%)	82,8% (73,3%; 92,4%)	1,336 (1,265; 1,429)	-31,7 (-44,1; -19,4)	-6,0% (-16,4%; 7,1%)	13,8% (8,1%; 23,2%)	0,955

Αναπαραγωγιμότητα (Πολλαπλή μελέτη αξιολόγησης ακριβείας): 3,2 – 9,1% CV
Η αναπαραγωγιμότητα καθιερώθηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP05-A3 χρησιμοποιώντας ένα σχέδιο μελέτης 3 εργαστηριακών χώρων x 5 ημερών x 5 επαναλήψεων. Δοκιμάστηκαν οκτώ συγκεντρωμένα εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων με συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης που κυμαίνονταν από 47,2 – 5475,6 µg/g.

Ακρίβεια μεταξύ παρτίδων: 2,4 – 8,2% CV
Η ακρίβεια μεταξύ των παρτίδων καθορίστηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP05-A3 χρησιμοποιώντας ένα σχέδιο μελέτης 3 παρτίδων x 5 ημερών x 5 επαναλήψεων. Δοκιμάστηκαν οκτώ συγκεντρωμένα εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων με συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης που κυμαίνονταν από 45,2 – 5303,1 µg/g.

Επαναληψιμότητα: 0,7 – 8,3% CV
Εργαστηριακή ακρίβεια: 1,4 – 9,1% CV
Η επαναληψιμότητα και η ακρίβεια εντός του εργαστηρίου καθορίστηκαν σύμφωνα με την οδηγία CLSI EP05-A3 χρησιμοποιώντας τον τυποποιημένο σχεδιασμό μελέτης 20 ημερών x 2 σειρές x 2 επαναλήψεις. Δοκιμάστηκαν οκτώ συγκεντρωμένα εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων με συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης που κυμαίνονταν από 42,9 – 5405,6 µg/g.

Αναπαραγωγιμότητα εκχύλισης – CALEX® Cap: 8,1 – 19,7% CV
Η αναπαραγωγιμότητα της εκχύλισης καθιερώθηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP05-A3 χρησιμοποιώντας ένα σχέδιο μελέτης 2 ημερών x 2 χειριστές x 3 παρτίδες CALEX® Cap x 2 εκχυλίσεις x 3 αντίγραφα. Δώδεκα κλινικά δείγματα κοπράνων, συμπεριλαμβανομένων δειγμάτων με στερεή, ημιστερεή και υγρή σύσταση, με συγκεντρώσεις καλπροτεκτίνης στην περιοχή από 42,7 –3440,0 µg/g, δοκιμάστηκαν.

Ακρίβεια / Ανάκτηση: 93,6 – 102% CV
Επτά εκχυλίσματα δειγμάτων κοπράνων από κλινικά δείγματα με επίπεδα καλπροτεκτίνης που κυμαίνονται από 44,1 – 1076,3 µg/g επισημάνθηκαν με 56,9 µg/g ή 227,8 µg/g καλπροτεκτίνης σε υλικό βαθμονομητή. Πραγματοποιήθηκε ενίσχυση στο 10% του όγκου του εκχυλίσματος δείγματος. Τα δείγματα " γραμμής βάσης " ενισχύθηκαν με τον αντίστοιχο όγκο δειγμάτων χωρίς αναλυτή. Τα δείγματα "Baseline" και "Baseline + Spike" μετρήθηκαν σε τέσσερις επαναλήψεις.

Μεταφορά δείγματος
Η μεταφορά δείγματος καθορίστηκε σύμφωνα με την οδηγία CLSI EP10-A2. Δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική μεταφορά με τη δοκιμή στροβίλου BÜHLMANN fCAL® στο όργανο Roche cobas® 6000 c501.

Όριο ανίχνευσης (LoD): 23,7 µg/g
Το LoD καθορίστηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP17-A2 και με αναλογίες ψευδώς θετικών (α) μικρότερες από 5% και ψευδώς αρνητικών (β) μικρότερες από 5% με βάση 120 προσδιορισμούς, με 60 κενά και 60 επαναλήψεις χαμηλού επιπέδου. και **LoB 16,7 µg/g**.

Όριο ποσοτικού προσδιορισμού (LoQ): 23,7 µg/g
Το LoQ καθιερώθηκε σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CLSI EP17-A2, με βάση 90 προσδιορισμούς και στόχο ακρίβειας 20% CV. Η εκτίμηση LoQ βρέθηκε κάτω από αυτή του LoD και επομένως υποδεικνύεται ως ίση με την εκτιμώμενη LoD.

Εύρος γραμμικότητας: 15,6 – 12216 µg/g
Το γραμμικό εύρος του BÜHLMANN fCAL® turbo προσδιορίστηκε σύμφωνα με την οδηγία CLSI EP06-A. Δείγματα με συγκέντρωση άνω των 2000 µg/g αραιώθηκαν αυτόματα 1:10 από τον αναλυτή. Επιτρεπόταν μέγιστη απόκλιση από τη γραμμικότητα 10%. Για τιμές κάτω από 75 µg/g επιτρεπόταν μια απόλυτη διαφορά μικρότερη από 7,5 µg/g.

Φαινόμενο προζώνης (High dose hook effect)
Δείγματα με θεωρητικές συγκεντρώσεις έως και 45715 µg/g μπορούν να μετρηθούν χωρίς περιορισμό του εύρους μέτρησης της ανάλυσης.

Παρεμβαίνουσες ουσίες
Η ευαισθησία της ανάλυσης BÜHLMANN fCAL® turbo σε από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, συμπληρώματα διατροφής, αιμοσφαιρίνη καθώς και εντεροπαθολογικούς μικροοργανισμούς αξιολογήθηκε σύμφωνα με την οδηγία CLSI EP07-A2. Η μεροληψία σε αποτελέσματα άνω του 10% θεωρήθηκε παρεμβολή.

Δεν ανιχνεύθηκε παρεμβολή με τις ακόλουθες ουσίες [Συγκέντρωση σε mg/50 mg κόπρανα]. gyno-Tardyferon (0,11), Prednisone (0,31), Imurek (0,19); Salofalk (5,21), Asacol (2,50), Agopton (0,18), Vancocin (2,00), Σουλφαμεθοξαζόλη (1,6), Τριμεθοπρίμη (0,35), Ciproxine (1,25), Βιταμίνη E (0,30), Bion 3 (1,06), Αιμοσφαιρίνη (1,25).

Δεν ανιχνεύθηκε παρεμβολή με τους ακόλουθους εντεροπαθολογικούς μικροοργανισμούς [Συγκέντρωση σε μονάδες σχηματισμού αποικιών (CFU)/ mL εκχύλισμα κοπράνων]. *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* ($9,8 \times 10^7$).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

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. Moniuszko A et al.: Polish Arch. Intern. Med. 127, 312-318 (2017).
15. Naismith GD et al.: J Crohns Colitis 2014; 8, 1022-9.
16. Ferreiro-Iglesias R et al.: Scand J Gastroenterol 2016, 23, 1-6.
17. Ferreiro-Iglesias R1 et al.: J Clin Gastroenterol 2016; 50(2),147-51.
18. Guardiola J. et al. Clinical Gastroenterology & Hepatology 2014; 12(11) 1865-70.
19. Lasson 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.

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΑΛΛΑΓΩΝ

Ημερομηνία	Έκδοση	Αλλαγή
2025-09-01	A6	Ακρίβεια του κεφαλαίου *Προβλεπόμενη χρήση* με την προσθήκη της πλατφόρμας ανάλυσης. Αναθεώρηση των κεφαλαίων *Αποθήκευση και σταθερότητα αντιδραστηρίου*, *Υλικά που απαιτούνται αλλά δεν παρέχονται*, *Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις*, *Κλινικά κατώφλια και αξιολόγηση (Πίνακας 10)* και *Βιβλιογραφικές αναφορές*. Ενημέρωση στο κεφάλαιο *Χαρακτηριστικά απόδοσης* (υποκεφάλαια *Σύγκριση μεθόδων* και *Εύρος γραμμικότητας*).

ΑΝΑΦΟΡΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ ΤΗΣ Ε.Ε

Εάν έχει συμβεί οποιοδήποτε σοβαρό περιστατικό σε σχέση με αυτήν τη συσκευή, αναφέρετε χωρίς καθυστέρηση στον κατασκευαστή και την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους σας.

ΖΗΜΙΕΣ ΑΠΟΣΤΟΛΗΣ

Παρακαλούμε ενημερώστε τον αντιπρόσωπο σας, εάν αυτό το προϊόν παραλήφθηκε κατεστραμμένο.

ΣΥΜΒΟΛΑ

Η BÜHLMANN χρησιμοποιεί σύμβολα και σημεία που απαριθμούνται και περιγράφονται στο ISO 15223-1.
Για τον ορισμό των συμβόλων δείτε το γλωσσάριο συμβόλων στη διεύθυνση:
www.buhlmannlabs.ch/support/downloads/

Μέρη των κιτ και των προ-αναλυτικών διαδικασιών προστατεύονται με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας EP2947459(B1)- US10620216(B2)- AU2015261919(B2)- JP6467436(B2).

CE 0123