



Quantum Blue[®] fCAL extended

Kvantitativní
laterální průtoková analýza

Pro použití *In Vitro*

LF-CALE25

25 testů

Datum vydání: 2022-07-13
Verze A4



BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch, Švýcarsko
Tel: +41 61 487 12 12
Fax: +41 61 487 12 99
info@buhlmannlabs.ch

URČENÉ POUŽITÍ

BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended je rozšířený in vitro diagnostický test pro kvantitativní stanovení kalprotektinu ve vzorcích lidské stolice určený jako pomůcka při hodnocení zánětu střevní sliznice. Výsledky testu lze použít jako pomocný diagnostický prostředek při rozlišení organického zánětlivého onemocnění gastrointestinálního traktu (zánětlivé střevní onemocnění, IBD, konkrétně Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida, UC) od funkčního onemocnění (syndrom dráždivého tračnicku, IBS) (viz 1-7), u pacientů s chronickou bolestí břicha a jako pomocný prostředek při sledování onemocnění IBD (viz 7-18). Pouze pro laboratorní použití.

PRINCIP TESTU

Test je určen k selektivnímu měření antigenu kalprotektinu pomocí sendvičové imunoanalýzy. Monoklonální záchytná protilátka (mAb), vysoce specifická pro kalprotektin, je nanášena na testovací membránu. Druhá monoklonální detekční protilátka, konjugovaná s koloidním zlatem, je nanášena na podložku pro uvolnění konjugátu a uvolněna do reakčního systému po přidání extrahovaného a naředěného vzorku stolice. Konjugát kalprotektin/antikalkprotektin se zlatem se váže na protilátku proti kalprotektinu nanášenou na testovací membráně (testovací linie) a zbývající volný konjugát antikalkprotektinu se zlatem se váže na kozí protilátku proti myši nanášenou na testovací membráně (kontrolní linie). Intenzita signálu testovací linie (T) a kontrolní linie (C) se měří kvantitativně pomocí následujícího postupu BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

DODÁVANÉ REAGENCIE A JEJICH STAV

Reagencie	Množství	Kat.č.	Komentář
Testovací kazeta	25 ks	B-LFCALUS-TC	Vakuově uzavřené ve foliovém sáčku
Extrakční pufr	1 lahev 125 mL	B-CAL-EX	Připraveno k použití
Kontroly Low* / High*	2 zkum. 0.5 mL	B-CALE-CONSET	Připraveno k použití
RFID čipová karta	1 ks	B-CALE-RCC	Bílá plastová kartička
RFID čipová karta	1 ks	B-CALE-RCC720	Zelená plastová kartička
Karta s čárovým kódem	1 ks	B-CALE-BCC	2D plastová kartička s čárovým kódem

Tabulka 1

* Kontroly obsahují množství nativního lidského kalprotektinu specifické pro danou šarži. Skutečné koncentrace jsou uvedeny v doplňkovém listu pro kontrolu kvality.

KONTROLA DODANÉHO KITU

BÜHLMANN produkty byly vyrobeny s maximální péčí a bylo vynaloženo veškeré možné úsilí, aby byla zajištěna komplexnost této testovací sady a její funkce. Přesto vám doporučujeme, abyste si u testovací soupravy ověřili stav
Datum vydání: 2022-07-13 3/16

testovací kazety a jejího obalu na základě následujících kritérií:

- Datum expirace
- Bezvadný stav obalu (např. absence jakýchkoli perforací, které by mohly být způsobeny nesprávnou manipulací).
- Bezchybný stav zkušební kazety (např. Absence škrábanců na analytické membráně).

Pokud testovací kazeta nesplňuje některou z výše uvedených podmínek, použijte jinou kazetu.

SKLADOVÁNÍ A TRVANLIVOST PO OTEVŘENÍ

Neotevřené reagencie	
Skladujte při 2-8 °C. Nepoužívejte reagencie po uplynutí doby expirace uvedené na štítcích.	
Otevřené reagencie	
Testovací kazeta	Testovací kazety vyjmuté z foliového obalu musí být použity do 4 hodin.
Extrakční pufr	Skladujte až 6 měsíců při 2-8 °C po otevření.
Kontroly Low / High	Skladujte až 6 měsíců při 2-8 °C po otevření.

Tabulka 2

REAGENCIE & MATERIÁLY DODANÉ DOPLŇKY

Zařízení pro extrakci stolice

Zařízení pro extrakci stolice popsané v tabulce 3 se nedodává se soupravou. Vybraná extrakční zařízení je třeba objednat zvlášť.

Extrakční kity	Množství	Kat.č.
CALEX® Cap zařízení	Balení 50, 200 nebo 500 zkumavek, naplněných 5 mL extrakčního pufru. Připraveno k použití	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 zkumavek obsahujících špachtličku a vzorkovací místičku.	B-CAL-RD

Tabulka 3

POŽADOVANÉ MATERIÁLY NEDODÁVANÉ SE SOUPRAVOU

- Vortex mixer pro extrakci stolice
- Přesné pipety s jednorázovými špičkami: 10-100 µL, 100-1000 µL a 250-2500 µL
- Centrifuga
- 5 mL polypropylenové nebo polystyrenové zkumavky pro ředění extraktů.
- Časovač (volitelné)
- Quantum Blue® Reader firmy BÜHLMANN (kat.č.: BI-POCTR-ABS)
- Jemné ubrousky nebo savý papír

OPATŘENÍ

Bezpečnostní opatření

- Kontroly tohoto testu obsahují složky lidského původu. Přestože byly testovány a shledány negativními na povrchový antigen HBV, HCV a protilátky HIV1/2, mělo by se s reagensy zacházet, jako by byly schopny přenášet infekce, a mělo by se s nimi zacházet v souladu

se zásadami správné laboratorní praxe (SLP) za dodržování vhodných bezpečnostních opatření.

- Extrakční pufr a kontroly této soupravy obsahují složky klasifikované podle nařízení (ES) č. 1272/2008: 2-methyl-4-isothiazolin-3-on hydrochlorid (konc. $\geq 0,0015\%$), proto mohou reagencie způsobit alergické kožní reakce (H317).
- Se vzorky od pacientů by se mělo zacházet, jako by mohly přenášet infekce, a mělo by se s nimi zacházet v souladu se správnou laboratorní praxí (SLP) za použití vhodných bezpečnostních opatření.
- **Reagencie:** Vyvarujte se kontaktu reagentů s kůží, očima nebo sliznicemi. Pokud dojde ke kontaktu, okamžitě je omyjte velkým množstvím vody, jinak může dojít k podráždění.
- S reagenty a chemikáliemi se musí zacházet jako s nebezpečným odpadem podle národních pokynů nebo nařízení o biologickém nebezpečí.

Technická opatření

Součásti kitu

- Test se musí provádět při pokojové teplotě (18-28 °C).
- Před začátkem testu je třeba všechny reagencie a vzorky nechat vytemperovat na pokojovou teplotu (18-28 °C).
- Po vyrovnání na pokojovou teplotu vyjměte testovací kazetu z fóliového sáčku. Před zahájením testu nechte testovací kazetu alespoň 2 minuty vyrovnávat v laboratorním prostředí.
- Před použitím reagentie dobře promíchejte (vortex).
- Součásti kitu se nesmí používat po uplynutí doby expirace uvedené na štítku.
- Nemíchejte různé šarže reagentů.
- Test je určen pro fekální extrakty připravené s použitím extrakčního pufru dodávaného v soupravě CALEX® Cap device. Použití jiného extrakčního pufru by mohlo vést k nesprávným výsledkům.
- Testovací kazety nerozebírejte.
- Se zkušebními kazetami zacházejte opatrně. Nekontaminujte vstupní otvor pro vzorek ani odečítací okénko kontaktem s kůží, jinými tekutinami apod. (obrázek 1D).
- Při provádění testu zajistěte rovnou, horizontální polohu testovací kazety.
- Testovací kazety nelze znovu použít.

Postup testu

- Před provedením testu si pečlivě přečtěte pokyny. Pokud jsou reagencie nesprávně nařaděny, je s nimi nesprávně manipulováno nebo jsou skladovány za jiných podmínek, než je uvedeno v tomto návodu k použití, bude to mít nepříznivý vliv na výsledek testu.
- Upozorňujeme, že existují dvě generace čteček: Quantum Blue® Reader 2nd generace se sériovými čísly mezi 1000 a 3000 (QB2) a Quantum Blue® Reader 3rd generace se sériovými čísly nad 3000 (QB3G).
- QB2 musí být zapnuté a naprogramované na Quantum Blue® fCAL extended rozšířený test. Před spuštěním testu načtěte metodu s použitím RFID čipové karty (B-CALE-RCC nebo B-CALE-RCC720) (viz Quantum Blue® Reader manuál).

- QB3G musí být zapnuté a naprogramované na Quantum Blue® fCAL extended rozšířený test buď použitím karty s čárovým kódem (B-CALE-BCC) nebo výběrem z menu (pouze Fast Track Mode). Více informací naleznete v manuálu pro Quantum Blue® Reader.
- Pokud chcete změnit parametry testů specifických pro danou šarži, použijte RFID čipovou kartu (QB2) / kartu s čárovým kódem (QB3G).
- Vzorky pacientů, se kterými není správně manipulováno, mohou způsobit nepřesné výsledky.
- Pro získání spolehlivých a kvantitativních výsledků je důležité vzorek stolice zcela homogenizovat v extrakčním pufru v extrakčním zařízení.
- Pokud používáte BÜHLMANN Smart-Prep, je důležité extrakty centrifugovat před uchováním. Zkumavky odstředíte 5 minut při 3000 x g. Po odstředění musí být supernatant přenesen do čerstvé zkumavky.

ODBĚR VZORKŮ, SKLADOVÁNÍ, STABILITA

K extrakci je zapotřebí méně než 1 g nativního vzorku stolice. Odeberte vzorek stolice do obyčejných zkumavek.

Důležité: Vzorek musí být odebrán bez jakýchkoli chemických nebo biologických přísad.

Přenos vzorků

Vzorky stolice by měla laboratoř obdržet ke zpracování do 3 dnů od odběru. Vzorky mohou být přepravovány při pokojové teplotě nebo v chladu.

Skladování vzorků

Vzorky stolice by měly být uchovávány v chladničce při teplotě 2-8 °C a extrahovány do 3 dnů od přijetí v laboratoři. Vzorky neskladujte při zvýšených teplotách.

Stabilita extraktu

Extrakty fekálního kalprotektinu získané pomocí CALEX® Cap jsou stabilní při pokojové teplotě (23 °C) po dobu 7 dní a při 2-8 °C až 15 dní. Pro delší skladování extrakty zmrazte na teplotu -20 °C. Zmražené extrakty jsou stabilní po dobu až 23 měsíců.

CALEX® Cap lze skladovat a zmrazovat přímo v přístroji CALEX® Cap. Extrakty mohou být podrobeny čtyřem cyklům zmrazování a rozmrazování. Před měřením nechte zmražené extrakty vyrovnat na pokojovou teplotu. Pro opakované použití / opakované měření extraktů viz krok 2 v kapitole Postup analýzy.

Extrakty fekálního kalprotektinu získané pomocí BÜHLMANN Smart-Prep jsou stabilní při 2-8 °C po dobu ≤ 7 dní nebo při -20 °C po dobu 36 měsíců.

POSTUP TESTU

Postup testu se skládá ze tří kroků:

1. Extrakce vzorků stolice

Extrakce je popsána v návodu k použití dodaném s příslušným extrakčním zařízením.

CALEX® Cap zařízení: Tekuté vzorky stolice lze pipetovat přímo do the CALEX® Cap device. Odšroubujte modrý uzávěr a napipetujte 10 μ L vzorku stolice do zařízení. Znovu uzavřete CALEX® Cap a pokračujte vortexováním dle extrakčního postupu popsaného v návodu k použití CALEX® Cap zařízení.

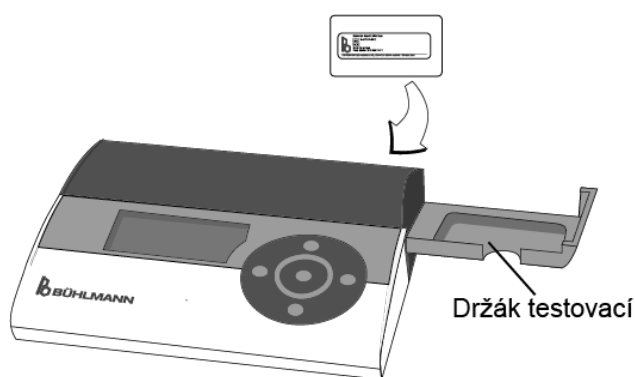
2. Zpracování vzorků

- Smart-Prep: Po extrakci nechte vzorek stolice 10 minut odstát. Supernatant zředte v poměru 1:10 s extrakčním pufrům (např. 50 µL extraktu stolice a 450 µL extrakčního pufru) a dobře promíchejte. Než přejdete k dalšímu kroku (krok č. 3), nechte vzorky alespoň 5 minut ekvilibrovat při teplotě 18-28 °C.
- CALEX® Cap zařízení: Po extrakci nechte vzorek stolice 10 minut odstát bílou hlavici přístroje dolů. Odšroubujte modrý uzávěr. Supernatant lze použít bez dalšího ředění v testu laterálního průtoku.

Postup a odečítání v testu laterálního průtoku

QB2

Z příslušné čipové karty RFID lze načíst dvě alternativní metody: B-CALE-RCC720 (s interním časovačem) nebo B-CALE-RCC (bez interního časovače). Před zahájením testování vyberte jednu z čipových karet RFID. Nahrajte zkušební metodu z čipové karty RFID na Quantum Blue® Reader.



QB3G

Společnost BÜHLMANN nabízí dva různé provozní režimy pro měření vzorků pomocí QB3G: Režim Fast Track nebo Fail Safe. Před zahájením analýzy se informujte, v jakém provozním režimu vaše čtečka pracuje.

Testovací metodu lze načíst z karty s čárovým kódem (Fast Track a Fail Safe) nebo, pokud byla použita dříve, vybrat z nabídky testů (pouze Fast Track Mode). V režimu Fast Track Mode lze měření provádět s interním časovačem nebo bez něj. Měření v režimu Fail Safe Mode lze provádět pouze s interním časovačem.

Postupujte podle pokynů uvedených na obrazovce QB3G. Můžete se také podívat do stručných návodů QB3G pro režimy Fast Track a Fail Safe.

Přidejte 60 µL extraktu stolice na vstupní otvor pro vzorek.



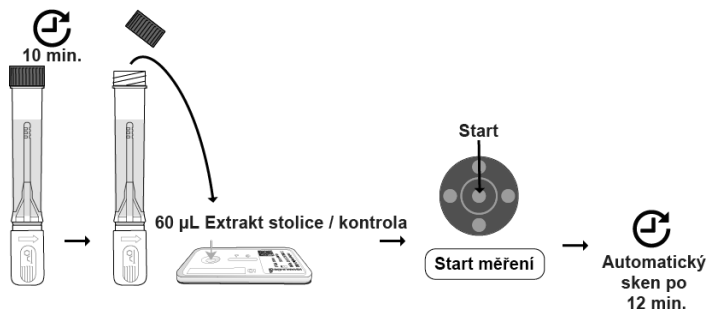
3.1. Metoda s interním časovačem

QB2: použijte zelenou čipovou kartu RFID B-CALE-RCC720

QB3G (Fast Track Mode): když QB3G vyzve k vynechání inkubační doby, zvolte "NE".

QB3G (Fail Safe Mode): výchozí nastavení

- Vybalte testovací kazetu a nechte ji alespoň 2 minuty ekvilibrovat v laboratorním prostředí.
- Přidejte 60 µL extraktu stolice do vstupního otvoru testovací kazety.
- Vložte testovací kazetu do držáku testovacích kazet čtečky.
- Zavřete držák testovací kazety a spusťte měření stisknutím tlačítka Start na QB2 nebo volby "Začátek měření" na QB3G.
- Skenování se spustí automaticky po 12 minutách (720 sekundách).
- Pro nízké / vysoké kontroly: Místo extraktu stolice zopakujte krok 3.1 s 60 µL kontroly.



3.2. Metoda bez interního časovače

QB2: Použijte bílou čipovou kartu RFID B-CALE-RCC

QB3G (Fast Track Mode): když QB3G vyzve k vynechání inkubační doby, zvolte "YES" (ANO).

QB3G (Fail Safe Mode): tato možnost není k dispozici

- Vybalte testovací kazetu a nechte ji alespoň 2 minuty ekvilibrovat v laboratorním prostředí.
- Přidejte 60 µL extraktu stolice do vstupního otvoru testovací kazety.
- Inkubujte 12 minut +/- 1 minutu (nastavte časovač ručně).
- Vložte testovací kazetu do držáku testovací kazety čtečky.

- Načtete testovací kazetu pomocí Quantum Blue® Reader ihned po stisknutí tlačítka Start na QB2 nebo možnosti "Začátek měření" na QB3G.
- Pro low/ high kontroly: Opakujte krok 3.2 s 60 µL kontroly místo extraktu stolice.



Poznámka: Podívejte se prosím do manuálu svého Quantum Blue® Reader, abyste se seznámili se základními funkcemi a s tím, jak nastavit a ovládat Quantum Blue® Readers, zejména jak vybrat zkušební metody a jak načíst parametry specifické pro danou šarži z karty s čipem RFID (QB2) / karty s čárovým kódem (QB3G) na zařízení Quantum Blue® Reader. Zajistěte správné vložení testovací kazety do přístroje Quantum Blue® Reader, s odečítacím okénkem jako prvním (obrázek 1D).

KONTROLA KVALITY

- Pokud výkon testu neodpovídá stanoveným limitům a opakování vylučuje chyby v technice, zkontrolujte následující problémy: i) pipetování, kontrolu teploty a načasování ii) data použitelnosti reagensů a iii) podmínky skladování a inkubace.
- Výsledek autotestu přístroje Quantum Blue® Reader musí být při provedení platný.

OVĚŘENÍ VÝSLEDKŮ

- Aby byl výsledek testu platný, musí být v každém případě viditelná kontrolní čára (C) (viz obrázky 1A a 1B). Používá se pouze jako kontrola funkčnosti testu a nelze ji použít pro interpretaci zkušební čáry (T). Pokud není testovací linie (T) detekovatelná po 12 minutách inkubace (obrázek 1A), je koncentrace kalprotektinu přítomného ve vzorku stolice pod detekčním limitem. Pokud je testovací čára (T) detekovatelná po 12 minutách inkubace (obrázek 1B), vypočítá se koncentrace kalprotektinu přítomného ve vzorku stolice pomocí Quantum Blue® Reader.
- Pokud je po 12 minutách inkubace detekovatelná pouze testovací linie (T) (obrázek 1C), je výsledek testu neplatný a test je třeba opakovat s použitím jiné testovací kazety.
- Pokud po 12 minutách inkubace není detekovatelná ani kontrolní linie (C), ani testovací linie (T) (obrázek 1D), je výsledek testu neplatný a test se musí opakovat s použitím jiné testovací kazety.
- Jelikož Quantum Blue® Reader umožňuje kvantitativní hodnocení testovacích (T) a kontrolních (C) linií, provádí se dodatečná kontrola platnosti kontrolní linie (C). Pokud je intenzita signálu kontrolní linie (C) po 12 minutách inkubace pod prahovou hodnotou, je výsledek testu rovněž neplatný a test je třeba opakovat s použitím jiné testovací kazety.

STANDARDIZACE

- Pro analyt kalprotektin ve vzorku stolice neexistují žádné mezinárodně nebo národně uznávané referenční materiály nebo referenční postupy měření. Quantum Blue® fCAL extended je standardizován pomocí BÜHLMANN fCAL® ELISA (kat.č.: EK-CAL), který je standardizován pomocí mezinárodního referenčního systému.
- Quantum Blue® Reader používá k výpočtu koncentrace kalprotektinu standardní křivku specifickou pro danou šarži. 95 % interval spolehlivosti kombinované nejistoty kalibrátoru produktu je nižší než 20,0 %, kombinovaná nejistota kontrol je nižší než 30,0 %.
- Rozsah testu se pohybuje mezi 30 a 1000 µg/g.
- Pro získání kvantitativních výsledků pro koncentraci kalprotektinu v rozmezí 850-1800 µg/g lze vzorky s vysokou hodnotou nad 850 µg/g znovu otestovat pomocí testu BÜHLMANN Quantum Blue® high range (kat.č.: LF-CHR25).

OMEZENÍ

- Reagencie dodávané s BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended soupravou jsou určeny pouze ke stanovení hladiny kalprotektinu ve vzorcích lidské stolice.
- Hodnoty fekálního kalprotektinu jsou určeny jako pomocný diagnostický prostředek k rozlišení organického onemocnění od funkčního onemocnění a jako pomocný prostředek k monitorování IBD. Výsledky by měly být vždy interpretovány v kombinaci s dalšími klinickými a laboratorními nálezy.
- Pro sledování onemocnění IBD bylo navrženo několiknásobné měření fekálního kalprotektinu prováděné v intervalu až 4 týdnů, které má nejlepší diagnostickou přesnost při předpovídání klinického relapsu u pacientů (viz 19-20).
- Ve vzácných případech, kdy jsou hladiny kalprotektinu extrémně vysoké (nad 5000 µg/g, např. u akutní UC), může být testovací systém náchylný k Hook efektu, který může vést k hodnotám pod očekávanou hranicí rozsahu testu 1000 µg/g. Doporučuje se, věnovat zvláštní pozornost výsledkům nad 300 µg/g, pokud jsou doprovázeny silnými příznaky.
- Pacienti, kteří pravidelně užívají NSAID, mohou mít zvýšenou hladinu kalprotektinu ve stolici.
- Výsledky nemusí být klinicky použitelné u dětí mladších 4 let, které mají mírně zvýšenou hladinu kalprotektinu ve stolici (viz 21-24).

INTERPRETACE VÝSLEDKŮ

I. Rozlišení organického onemocnění od funkčního gastrointestinálního onemocnění

Stanovení hladiny kalprotektinu ve stolici lze použít jako spolehlivou a jednoduchou pomůcku při rozlišování organických a funkčních gastrointestinálních onemocnění (viz 1-7).

Kategorie výsledků jsou založeny na údajích z klinických studií provedených společností BÜHLMANN a představují doporučení společnosti BÜHLMANN. Všechny výsledky testů by měly být interpretovány ve spojení s informacemi

dostupnými z klinických příznaků pacienta, anamnézy a dalších klinických a laboratorních nálezů.

Klinické mezní hodnoty

Následující údaje byly zjištěny pomocí BÜHLMANN fCAL® ELISA (kat.č.: EK-CAL).

K získání hodnot popsaných v tabulce byly analyzovány výsledky 58 klinických vzorků od pacientů s diagnózou IBS a 131 klinických vzorků od pacientů s diagnózou IBD z mezinárodní klinické studie 4.

Koncentrace kalprotektinu	Interpretace	Opakování
< 80 µg/g	normální	žádné
80 - 160 µg/g	šedá zóna / hraniční hodnota	během 4 – 6 týdnů
> 160 µg/g	zvýšená	dle potřeby

Tabulka 4

Hodnoty kalprotektinu pod 80 µg/g

Hodnoty fekálního kalprotektinu < 80 µg/g nesvědčí o zánětu v gastrointestinálním traktu. U pacientů s nízkými hodnotami kalprotektinu není pravděpodobné, že by byly potřebné invazivní zákroky ke zjištění příčiny zánětu.

Hodnoty kalprotektinu mezi a rovno 80 a 160 µg/g

Střední hladiny kalprotektinu ve stolici mezi 80 a 160 µg/g, nazývané také hladiny v šedé zóně, přímo neindikují aktivní zánět, který by vyžadoval okamžité sledování pomocí invazivního vyšetření. Přítomnost zánětu však nelze vyloučit. Ke stanovení zánětlivého stavu se doporučuje opětovné vyhodnocení hladin fekálního kalprotektinu po 4 až 6 týdnech.

Hodnoty kalprotektinu nad 160 µg/g

Hodnoty fekálního kalprotektinu >160 µg/g svědčí o infiltraci gastrointestinálního traktu neutrofily, a proto mohou signalizovat přítomnost aktivního zánětlivého onemocnění. K dosažení celkové klinické diagnózy se doporučují další vhodné vyšetřovací postupy u specialistů.

Klinické zhodnocení

Schopnost testu Quantum Blue® fCAL extended rozlišovat mezi pacienty s IBD a jinými nezápřítivými poruchami trávicího traktu, včetně IBS, byla hodnocena pomocí klinických vzorků odebraných 278 pacientům a extrahovaných pomocí zařízení CALEX® Cap. Sto dvacet čtyři (124) pacientů mělo konečnou diagnózu IBD (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida nebo neurčitá kolitida), 92 pacientů trpělo IBS a 62 pacientů mělo bolesti břicha a/nebo průjem nebo jiné nezápřítivé stavy související s trávicím traktem (viz tabulka 5). Konečná diagnóza byla podpořena endoskopickými i dalšími klinickými nálezy.

Při rozlišení mezi IBD a nezápřítivými stavy trávicího traktu, včetně IBS, lze dosáhnout klinické senzitivity 91,9 % při 80 µg/g a klinické specifity 78,6 % při 160 µg/g. Výsledkem analýzy křivky ROC je AUC 0,901 (viz tab. 6).

Při rozlišení IBD a IBS lze dosáhnout klinické senzitivity 91,9 % při 80 µg/g a klinické specifity 80,4 % při 160 µg/g. Výsledkem analýzy křivky ROC je AUC 0,913 (viz tab. 7).

Optimální kombinace hraničních hodnot pro tyto skupiny pacientů by mohla být definována analýzou ROC při 80 µg/g a 160 µg/g kalprotektinu, což je o něco přísnější než kombinace **citlivější nižší hraniční hodnoty 50 µg/g** s nižší

specifičností a **horní mezní hodnota 200 µg/g** s mírně nižší citlivostí (tab. 8 a 9).

II. IBD monitoring

Klinické mezní hodnoty

Stanovení fekálního kalprotektinu je také spolehlivým a jednoduchým způsobem, jak pomoci při sledování pacientů s IBD (viz 7-18).

Uvedené kategorie výsledků jsou doporučeny a jejich stanovení vychází ze zkrácených znalostí publikovaných hraničních hodnot a studií klinické výkonnosti. Doporučuje se, aby zdravotníci stanovili individuální hraniční hodnoty pro jednotlivé pacienty tak, že určí výchozí hladinu kalprotektinu u pacienta v době remise onemocnění.

Hodnoty kalprotektinu pod 100 µg/g:

Hladiny fekálního kalprotektinu pod 100 µg/g mohou spolehlivě indikovat pacienty s nízkým rizikem klinické recidivy v endoskopické remisi, u nichž se lze vyhnout invazivním endoskopickým zákrokům (viz 7-18).

Hodnoty kalprotektinu mezi 100 a 300 µg/g:

Hladiny fekálního kalprotektinu mezi 100-300 µg/g mohou naznačovat nutnost přísnější kontroly v následujícím období, aby bylo možné posoudit tendence rozvoje onemocnění.

Hodnoty kalprotektinu nad 300 µg/g:

U hladiny fekálního kalprotektinu vyšší než 300 µg/g by měly být testy zopakovány a v případě potvrzení zvýšených hladin by měly být provedeny další vyšetřovací postupy (viz 7-18).

Klinické zhodnocení

Korelace hladin kalprotektinu a zánětlivého stavu střevní sliznice pacientů podle endoskopického hodnocení byla stanovena ve třech nezávislých studiích s použitím BÜHLMANN kalprotektinových testů (tabulka 10). Diagnostická hodnota kalprotektinu v předpovědi klinické remise a relapsu podle symptomů pacienta, indexů klinické aktivity, neplánované potřeby eskalace terapie, hospitalizace nebo urgentního příjmu byla stanovena ve třech studiích s použitím BÜHLMANN kalprotektinových testů (tabulka 11).

VÝKONNOSTNÍ CHARAKTERISTIKY

Prezentované výkonnostní charakteristiky byly stanoveny na čtečce Quantum Blue® Reader 3rd generace, s výjimkou linearity prezentované pro obě generace čteček.

Quantum Blue® fCAL extended byla ověřena na obou čtečkách Quantum Blue® Reader 2nd and 3rd generace. Uvedené výkonnostní charakteristiky platí pro obě generace čteček.

Srovnání metod

Odchyłka v klinických rozhodovacích bodech a průměrná odchyłka ≤15 %:

Srovnávací studie metod byla provedena podle pokynu CLSI EP09-A3. Sto osmdesát tři (183) vzorků stolice extrahovaných přístrojem CALEX® Cap bylo měřeno po dobu 10 dnů se třemi rozšířenými šaržemi reagentie Quantum Blue® fCAL. Referenční hodnoty s konečným intervalem koncentrace kalprotektinu od 30,5 do 925,8 µg/g byly stanoveny v klinické studii s přístrojem the BÜHLMANN fCAL® ELISA za použití manuální metody vážení a extrakce. Výsledky jsou shrnuty v tabulkách 12 a 13.

Přesnost / výtěžnost: v rozmezí 80-120 %

Osm extraktů vzorků stolice bylo obohaceno o 60,2 µg/g a 120,4 µg/g kalprotektinu v kalibračním materiálu extraktů stolice v množství 5 % a 10 % objemu extraktu vzorku. "Základní" vzorky byly obohaceny odpovídajícím objemem extrakčního pufru. "Základní" a "základní + spike" vzorky byly měřeny ve 13 opakováních. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 14.

Opakovatelnost: ≤ 25 % CV

Přesnost v rámci laboratoře: ≤25 % CV

Opakovatelnost a přesnost v rámci laboratoře byly stanoveny podle pokynu CLSI EP05-A3 za použití standardizovaného plánu studie 20 dní x 2 série x 2 opakování. Bylo testováno šest směsných extraktů vzorků stolice s koncentracemi kalprotektinu v rozmezí 49,9 - 485,0 µg/g. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 15.

Přesnost mezi šaržemi: ≤25 % CV

Přesnost mezi jednotlivými šaržemi byla stanovena podle pokynu CLSI EP05-A3 s použitím plánu studie 3 šarže x 5 dní x 5 opakování. Bylo testováno šest směsných extraktů vzorků stolice s koncentracemi kalprotektinu v rozmezí 55,3 - 552,5 µg/g. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 16.

Reprodukovatelnost mezi přístroji: ≤25 % CV

Přesnost mezi přístroji byla stanovena podle pokynu CLSI EP05-A3 s použitím plánu studie 3 přístroje x 5 dní x 5 opakování. Bylo testováno šest směsných extraktů vzorků stolice s koncentracemi kalprotektinu v rozmezí 48,5 - 502,8 µg/g. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 17.

Mez detekce (LoD): ≤30 µg/g

LoD byla stanovena podle pokynu CLSI EP17-A2 pomocí klasického přístupu, parametrické analýzy a LoB <20 µg/g, stanovené pomocí neparametrické analýzy.

Mez kvantifikace (LoQ): ≤ 30 µg/g

LoQ byla stanovena podle pokynu CLSI EP17-A2 na základě 90 stanovení a cíle přesnosti 25 % CV.

Linearita: 25.2 to 908.9 µg/g

Lineární rozsah Quantum Blue® fCAL extended byl stanoven podle pokynu CLSI EP06-A. Měření bylo provedeno v 10 opakováních na celkem čtyřech šaržích reagentie. Byla povolena maximální odchylka od linearity 20 % nebo 15 µg/g pro vzorky pod 75 µg/g. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 18.

Hook efekt

Testování účinku vysokých dávek bylo provedeno na dvou šaržích reagentie. Vzorky s koncentrací kalprotektinu do 5000 µg/g byly u všech opakování správně označeny jako vzorky s koncentrací nad 1000 µg/g. U vzorků s vyššími hodnotami koncentrace kalprotektinu (6308,2 - 11214,4 µg/g) byly pozorovány replikáty s hodnotami pod 1000 µg/g (nejnižší 643,4 µg/g).

PŘEDBĚŽNÁ ANALÝZA

CALEX® Cap extrakční reprodukovatelnost ≤ 30 % CV

Reprodukovatelnost extrakce byla stanovena podle pokynů CLSI EP05-A3 za použití studie 2 dny x 2 operátoři x 3 šarže CALEX® Cap x 2 extrakce x 3 opakování. Bylo vyšetřeno osm klinických vzorků stolice s koncentracemi kalprotektinu v rozmezí 51,2 - 615,3 µg/g. Výsledky jsou shrnuty v tabulce 19.

INTERFERUJÍCÍ LÁTKY

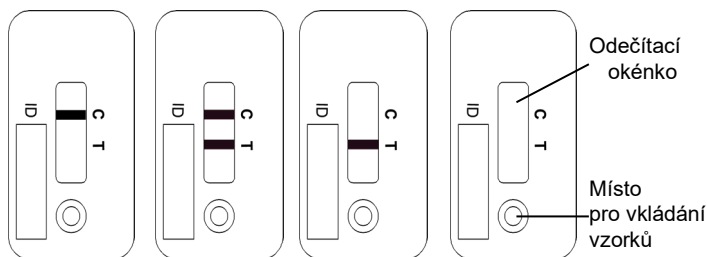
Citlivost testu Quantum Blue® fCAL extended na perorální léčiva, doplňky stravy, hemoglobin a entero-patologické mikroorganismy byla hodnocena podle pokynů CLSI EP07-A2. Za interferenci byla považována odchylka výsledků přesahující 20 %.

U látek uvedených v tabulce 20 nebyla zjištěna žádná interference až do uvedených koncentrací.

Nebyla zjištěna žádná interference s entheropatologickými mikroorganismy uvedenými v tabulce 21 až do uvedeného množství jednotek tvořících kolonie (CFU) na mL extraktu vzorku stolice.

TABULKY A OBRÁZKY

Výsledky testů



Obr. 1A Obr. 1B Obr. 1C Obr. 1D

Obr. 1

Klinické studie – rozlišení organického onemocnění od funkčního gastrointestinálního onemocnění

Konečná diagnóza	Rozložení výsledků pacientů v počtech (%) v rozšířeném diagnostickém rozmezí Quantum Blue® fCAL			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Celkem
IBD	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
IBS	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Další GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tabulka 5

IBD vs. non-IBD	Klinický rozhodovací bod	
	80 µg/g	160 µg/g
Senzitivita (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifická (95% CI)	64.9% (56.8%, 72.4%)	78.6% (71.2%, 84.8%)
PPV (95% CI)	67.9% (60.2%, 74.8%)	75.6% (67.4%, 82.5%)
NPV (95% CI)	90.9% (83.9%, 95.6%)	84.6% (77.6%, 90.1%)
ROC AUC (95% CI)	0.901 (0.865, 0.938)	

Tabulka 6

IBD vs. IBS	Klinický rozhodovací bod	
	80 µg/g	160 µg/g
Senzitivita (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifická (95% CI)	67.4% (56.8%, 76.8%)	80.4% (70.9%, 88.0%)
PPV (95% CI)	79.2% (71.6%, 85.5%)	85.0% (77.3%, 90.9%)
NPV (95% CI)	86.1% (75.9%, 93.1%)	77.1% (67.4%, 85.0%)
ROC AUC (95% CI)	0.913 (0.876, 0.950)	

Tabulka 7

IBD vs. non-IBD	Klinický rozhodovací bod	
	50 µg/g	200 µg/g
Senzitivita (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifická (95% CI)	50.6% (42.5%, 58.8%)	83.8% (77.0%, 89.2%)
PPV (95% CI)	61.0% (53.8%, 67.9%)	79.7% (71.5%, 86.4%)
NPV (95% CI)	94.0% (86.5%, 98.0%)	83.2% (76.4%, 88.7%)

Tabulka 8

IBD vs. IBS	Klinický rozhodovací bod	
	50 µg/g	200 µg/g
Senzitivita (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifická (95% CI)	52.2% (41.5%, 62.7%)	83.7% (74.5%, 90.6%)
PPV (95% CI)	73.0% (65.5%, 79.7%)	86.7% (79.1%, 92.4%)
NPV (95% CI)	90.6% (79.3%, 96.9%)	74.8% (65.2%, 82.8%)

Tabulka 9

ne-IBD - IBS + další GI

CI – interval spolehlivosti

PPV – pozitivní prediktivní hodnota

NPV – negativní prediktivní hodnota

ROC AUC – oblast pod křivkou operační charakteristiky

Klinické studie – IBD monitoring

Kalprotektin ¹ vs IBD aktivita stanovená na základě endoskopického nálezu	Studie 1 Španělsko (viz 9)	Studie 2 Španělsko (viz 10)	Studie 3 Austrálie, Nový Zéland (viz 11)
Počet pacientů a demografické údaje	89 (CD ²) Věk: 32-58 44% muži	123 (UC ³) Věk: 18-85 66.4% muži	99 (CD ² po resekci) Věk: 29-47 46.5% muži
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80.3%	53%

Tabulka 10

¹ Studie 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL a Quantum Blue® fCAL high range

Studie 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = Pacienti s Crohnovou chorobou

³ UC = Pacienti s Ulcerózní kolitidou

Klinické studie – IBD monitoring

Kalprotektin ¹ vs budoucí klinická remise nebo relaps	Studie 4 UK (viz 12)	Studie 5 Španělsko (viz 13)	Studie 6 Španělsko (viz 14)
Počet pacientů a demografie	92 (CD ²) 38% muži	30 (CD ²) terapie adalimumabem Věk: 24-64 43.3% muži	33 (CD ²) 20 (UC ³) terapie infliximabem Věk: 18-68 47.2% muži
Doba sledování po měření kalprotektinu	12 měsíců	4 měsíce	12 měsíců
Pacienti s klinickým relapsem po sledování	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%

Tabulka 11

¹ Studie 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Studie 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL a Quantum Blue® fCAL high range

² CD = Crohnova choroba

³ UC = pacienti s Ulcerózní kolitidou

TABULKY A OBRÁZKY

Metoda srovnání

Passing-Bablok regresní analýza						
Směrnice (95% CI)	Posunutí [µg/g] (95% CI)	Odchylka při 80 µg/g (95% CI)	Odchylka při 100 µg/g (95% CI)	Odchylka při 160 µg/g (95% CI)	Odchylka při 300 µg/g (95% CI)	r
1.123 (1.045, 1.221)	-2.7 (-11.3, 3.6)	8.9% (4.2%, 15.3%)	9.6% (4.6%, 16.8%)	10.6% (4.3%, 19.2%)	11.4% (3.8%, 21.1%)	0.900

Tabulka 12

Bland-Altman analýza		
Prům.odchylka (95 % CI)	Nižší LoA (95 % CI)	Vyšší LoA (95 % CI)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tabulka 13

Obnovitelnost

ID	Hodnota spiku [µg/g]	Prům.zákl. hodnota [µg/g]	Očekávaná zákl.hodnota + spike [µg/g]	Pozorovaná zákl.hodnota + spike [µg/g]	Obnovitelnost [%]
#1	60.2	52	112	110	99
#2	60.2	63	123	127	103
#3	60.2	63	123	131	107
#4	60.2	78	138	137	99
#5	60.2	115	175	179	102
#6	120.4	149	270	272	101
#7	120.4	221	341	341	100
#8	120.4	469	589	559	95

Tabulka 14

Přesnost v rámci laboratoře

ID	Prům. [µg/g]	n	V rámci běhu (Opakovatelnost) %CV	Mezi běhy %CV	Mezi dny %CV	Celková přesnost %CV
S1	49.9	80	18.2	0.0	5.3	18.9
S2	87.1	80	17.0	0.0	2.9	17.2
S3	135.7	80	11.7	8.9	0.0	14.7
S4	213.2	80	14.5	6.5	1.8	16.0
S5	337.4	80	14.8	3.2	5.0	15.9
S6	485.0	80	21.4	0.0	0.0	21.4

Tabulka 15

Přesnost mezi šaržemi

ID	Prům. [µg/g]	n	V rámci běhu (Opakovatelnost) %CV	Mezi dny %CV	Mezi šaržemi %CV	Celková přesnost %CV
S1	55.3	75	16.6	10.0	0.0	19.4
S2	94.4	75	16.4	8.7	0.0	18.5
S3	155.2	75	20.1	2.6	2.1	20.4
S4	227.0	75	17.3	2.8	0.0	17.5
S5	361.5	75	16.9	2.5	4.8	17.7
S6	552.5	75	17.3	6.8	4.6	19.1

Tabulka 16

Přesnost mezi přístroji

ID	Prům. [µg/g]	n	V rámci běhu (Opakovatelnost) %CV	Mezi dny %CV	Mezi přístroji %CV	Celková přesnost %CV
L1	48.5	75	16.9	2.4	4.3	17.6
L2	86.9	75	12.4	5.6	0.0	13.6
L3	151.6	75	19.4	3.2	0.0	19.7
L4	224.1	75	17.5	4.2	3.5	18.3
L5	355.0	75	17.0	4.9	0.0	17.7
L6	502.8	75	19.8	7.3	4.5	21.6

Tabulka 17

Linearita

Série ředění	Šarže	Měřicí interval [µg/g]	R2	p-hodnota pro nelineární koeficient	Lineární rozsah [µg/g]
1	M0527	15.5 to 939.1	0.911	<0.0001*	15.5 to 939.1
2	M2128	16.1 to 908.9	0.927	<0.0001*	25.2 to 908.9
3	M3048	11.7 to 972.9	0.856	0.018*	11.7 to 972.9
4	M4851	24.3 to 1004.2	0.939	<0.0001*	24.3 to 1004.2

Tabulka 18: *významný

Reprodukovatelnost extrakce před analýzou

ID	Prům. [µg/g]	n	V rámci běhu %CV	Mezi				celkem %CV
				extrakcemi %CV	dny %CV	šaržemi %CV	operátory %CV	
S1	51.2	72	11.7	6.1	10.2	0.0	0.0	16.7
S2	63.5	72	19.0	9.9	4.3	0.0	0.0	21.9
S3	87.4	72	13.2	12.4	1.8	4.6	1.2	18.8
S4	159.5	72	16.6	0.0	5.0	0.0	2.1	17.5
S5	181.4	72	11.6	11.0	0.0	3.5	11.0	19.7
S6	270.5	72	15.1	12.5	6.6	9.6	6.4	23.7
S7	570.8	72	16.9	8.1	5.7	2.0	0.0	19.6
S8	615.3	72	17.0	8.9	9.3	0.0	0.0	21.3

Tabulka 19

TABULKY A OBRÁZKY

Interferující látky

Obchodní název	Aktivní složka	Koncentrace mg/50 mg stolice
Duofer Fol	Iron (II) sulfate (obsahuje 0.4 mg folic acid)	0.11
Prednisone	Prednisone	0.31
Imurek	Azathioprine	0.19
Salofalk	Mesalamine; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazole	0.18
Asacol	Mesalamine; 5-ASA	2.50
Vancocin	Vancomycin	2.00
Bactrim	Sulfamethoxazole + Trimethoprim	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloxacin	1.25
Vitamin E	DL- α -Tocopherol Acetate	0.30
Berocca	B1 (1.4 mg), B2 (1.6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 μ g), C (60 mg), folic acid (200 mg), nicotinamid (18 mg), pantothenová kyselina (6 mg), biotin (0.15 mg), calcium (120 mg), magnesium (120 mg), zinek (9.5 mg)	1.06
Hemoglobin	Hemoglobin	1.25

Tabulka 20

Název	Konečná koncentrace (CFU/mL)
<i>Escherichia coli</i>	2.9×10^6
<i>Salmonella enterica subsp. enterica</i>	8.2×10^6
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumonia</i>	4.5×10^6
<i>Citrobacter freundii</i>	5.5×10^6
<i>Shigella flexneri</i>	5.0×10^6
<i>Yersinia enterocolitica subsp. enterocolitica</i>	5.3×10^6

Tabulka 21

REFERENCE

1. Fagerhol MK: *Calprotectin, a faecal marker of organic gastrointestinal abnormality*. Lancet 356, 1783-4 (2000)
2. Tibble JA et al.: *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease*. Gut 47,506-513 (2000).
3. Tibble JA et al.: *Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease*. Gastroenterol 123, 450-460 (2002)
4. Jahnsen J, Røseth AG, Aadland E.: *Measurement of calprotectin in faeces*. Tidsskr Nor Legeforen 128, 743–5 (2008)
5. Manz M et al.: *Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study*. BMC Gastroenterology 12, 5 (2012)
6. Pavlidis P. et al.: *Diagnostic accuracy and clinical application of faecal calprotectin in adult patients presenting with gastrointestinal symptoms in primary care*. Scand J Gastroenterol. 48, 1048-54 (2013)
7. Konikoff MR and Denson LA: *Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis 12(6), 524-34 (2006)
8. Lin JF et al.: *Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity*. Inflamm Bowel Dis. Aug;20(8), 1407-15 (2014)
9. Lobatón T et al.: *A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease*. J Crohns Coliti, 7(12), 641-51 (2013)
10. Lobatón T et al.: *A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis*. Inflamm Bowel Dis. 19(5), 1034-42 (2013)
11. Wright EK et al.: *Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery*. Gastroenterology. 148(5), 938-947 (2015)
12. Naismith GD et al.: *A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease*. J Crohns Colitis. 8, 1022-9 (2014)
13. Ferreiro-Iglesias R et al.: *Usefulness of a rapid faecal calprotectin test to predict relapse in Crohn's disease patients on maintenance treatment with adalimumab*. Scand J Gastroenterol. 23, 1-6 (2015)
14. Ferreiro-Iglesias R1 et al.: *Fecal calprotectin as Predictor of Relapse in Patients with Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy*. J Clin Gastroenterol. 50(2), 147-51 (2015)
15. Guardiola J. et al.: *Fecal Level of calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis In Clinical And Endoscopic Remission*. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 12(11), 1865-70 (2014)
16. Lasson A et al.: *Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: A prospective, randomized, controlled study*. United European Gastroenterol J. 3(1), 72-9 (2015)
17. Bressler B et al.: *Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease*. Can J Gastroenterol Hepatol. 29(7), 369-72 (2015)
18. Peyrin-BL et al.: *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target*. Am J Gastroenterol. 110, 1324-38 (2015)
19. Molander P et al.: *Does Fecal calprotectin Predict Short-Term Relapse After Stopping Tnfalpha-Blocking Agents In Inflammatory Bowel Disease Patients In Deep Remission?* Journal of Crohn's and Colitis, 33-40 (2015)
20. De Vos M et al. *Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy*. Inflamm Bowel Dis. 19, 2111-2117 (2013)
21. Fagerberg UL et al.: *Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 40, 450-5 (2005)
22. Li F. et al.: *Fecal Calprotectin Concentrations in Healthy Children Aged 1-18 Months*. PLoS ONE 10(3) (2015)
23. Zhu Q. et al.: *Fecal Calprotectin in Healthy Children Aged 1-4 Years*. PLoS ONE 11 (3) (2016)
24. Peura S. et al.: *Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 78(1-2), 120-124 (2018)

ZMĚNY

Date	Verze	Změna
2022-07-13	A4	<p>Aktualizace kapitoly <i>Skladování a skladovatelnost reagensů</i> Aktualizace kapitoly <i>Dodávané doplňkové reagensie a materiály</i> Aktualizace kapitoly <i>Bezpečnostní opatření</i> Aktualizace kapitoly <i>Standardizace</i> Aktualizace omezení týkající se Hook efektu vysoké dávky Aktualizace údajů o klinickém výkonu v kapitole <i>Rozlišení organického onemocnění od funkčního gastrointestinálního onemocnění, klinické hodnocení</i> Aktualizace údajů o výkonu v kapitole <i>Charakteristika výkonu</i> Zavedení kapitoly <i>Interferující látky</i> Revize <i>symbolů</i> v kapitole Zařazení čísla oznámeného subjektu do označení CE - postup posuzování shody podle nařízení IVDR 2017/746</p>

HLÁŠENÍ INCIDENTŮ V ČLENSKÝCH STÁTECH EU

Pokud se v souvislosti s tímto prostředkem vyskytne jakákoli závažná událost, neprodleně ji nahlaste výrobci a příslušnému orgánu vašeho členského státu.

POŠKOZENÍ ZÁSILKY

Pokud jste tento výrobek obdrželi poškozený, oznamte to prosím svému distributorovi.

SYMBOLY

BÜHLMANN používá symboly a značky uvedené a popsané v normě ISO 15223-1. Kromě toho se používají následující symboly a značky:

Symbol	Vysvětlení
TC	Testovací kazeta
BUFEX	Extrakční pufr
CONTROL L	Kontrola low (nízká)
CONTROL H	Kontrola high (vysoká)
RCC	RFID čipová karta
BCC	Karta s čárovým kódem

Části soupravy jsou patentově chráněny EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

