



Quantum Blue[®] fCAL extended

Quantitativer
Lateral Flow Assay

Für den Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik

LF-CALE25 25 Tests

Freigabedatum: 2022-07-13
Version A4



BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Switzerland

Tel.: +41 61 487 1212

Fax: +41 61 487 1234

info@buhlmannlabs.ch

DEUTSCH

ANWENDUNGSZWECK

Der BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended ist ein *in vitro*-Diagnostest für die quantitative Bestimmung von Calprotectin in humanen Stuhlproben, der als Hilfsmittel bei der Beurteilung von Darmschleimhautentzündung dient. Die Testergebnisse dienen bei der Diagnose als Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen organischen, entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (entzündliche Darmerkrankungen (CED), speziell Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa (UC)) und funktionellen Erkrankungen (Reizdarmsyndrom (RDS)) (Ref. 1-7) bei Patienten mit chronischen Bauchschmerzen und als Hilfsmittel bei der Überwachung der CED (Ref. 7-18).

Für den Laborgebrauch.

PRINZIP DER METHODE

Das Testprinzip beruht auf der selektiven Messung von Calprotectin mittels eines Sandwich Immunoassays. Ein monoklonaler Fangantikörper (mAk), der hoch spezifisch für Calprotectin ist, wird auf eine Testmembran gebunden. Ein zweiter monoklonaler Nachweisantikörper, welcher mit Goldkolloiden konjugiert ist, wird auf dem „Conjugate Release Pad“ aufgebracht. Nach der Zugabe der extrahierten und verdünnten Stuhlprobe wird er in das Reaktions-System freigesetzt. Der Calprotectin / Anti-Calprotectin-Goldkonjugat Komplex bindet an den auf der Membran gebundenen Anti-Calprotectin Antikörper (Testlinie; Testbande). Das verbleibende nicht gebundene Anti-Calprotectin-Goldkonjugat wird von einem Ziege-Anti-Maus Antikörper gebunden, welcher ebenfalls auf die Membran gebunden wurde (Kontrolllinie; Kontrollbande). Die Signalintensität der Testbande (T) und der Kontrollbande (C) wird durch den BÜHLMANN Quantum Blue® Reader quantifiziert.

GELIEFERTE REAGENZIEN UND VORBEREITUNG

| Reagenz | Menge | Art.-Nr. | Kommentar |
|--------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------------|
| Testkassette | 25 Stück | B-LFCALUS-TC | Vakuumdicht In einem Folienbeutel |
| Extraktionspuffer | 1 Flasche 125 mL | B-CAL-EX | Gebrauchsfertig |
| Kontrollen tief* / hoch* | 2 Fläschchen 0,5 mL | B-CALE-CONSET | Gebrauchsfertig |
| RFID Chipkarte | 1 Stück | B-CALE-RCC | Weisse Plastikkarte |
| RFID Chipkarte | 1 Stück | B-CALE-RCC720 | Grüne Plastikkarte |
| Barcodekarte | 1 Stück | B-CALE-BCC | 2D-Barcode-plastikkarte |

Tabelle 1

* Die Kontrollen enthalten lotspezifische Konzentrationen von nativem, humanem Calprotectin. Die genauen Konzentrationen werden auf dem QC Datenblatt angegeben.

ÜBERPRÜFUNG DES TESTKITS

Die BÜHLMANN Produkte wurden mit grösster Sorgfalt hergestellt und alle erdenklichen Anstrengungen wurden unternommen, um die Vollständigkeit dieses Kits und seine Leistung zu gewährleisten. Wir empfehlen Ihnen trotzdem, Freigabedatum: 2022-07-13

das Testkit hinsichtlich des Zustands der Testkassette und deren Verpackung auf den folgenden Kriterien zu überprüfen:

- Verfallsdatum
- Der fehlerfreie Zustand der Verpackung (z.B. keine Perforation, die durch falsche Handhabung verursacht worden sein könnte).
- Der fehlerfreie Zustand der Testkassette (z.B. keine Kratzer auf der analytischen Membran).

Wenn eine der Testkassetten die oben genannten Kriterien nicht erfüllt, so verwenden Sie bitte eine andere Testkassette.

LAGERUNG UND HALTBARKEIT DER REAGENZIEN

| Ungeöffnete Reagenzien | |
|---|--|
| Bei 2-8 °C aufbewahren. Die Reagenzien nicht über das Verfallsdatum hinaus, das auf den Etiketten aufgedruckt ist, verwenden. | |
| Geöffnete Reagenzien | |
| Testkassette | Aus dem Folienbeutel entnommene Testkassetten müssen innerhalb von 4 Stunden verwendet werden. |
| Extraktionspuffer | Kann nach dem Öffnen bis zu 6 Monate lang bei 2-8 °C aufbewahrt werden. |
| Kontrollen Tief / Hoch | Kann nach dem Öffnen bis zu 6 Monate lang bei 2-8 °C aufbewahrt werden. |

Tabelle 2

REAGENZIEN & MATERIAL ZUSÄTZLICH ERHÄLTlich

Stuhlextraktionsprodukte

Extraktionsprodukte zur Stuhlextraktion werden nicht mit diesem Kit mitgeliefert und müssen zusätzlich zum Kit bestellt werden.

| Extraktionsprodukt Kits | Menge | Art.-Nr. |
|-------------------------|---|---|
| CALEX® Cap | Packungen mit 50, 200 oder 500 Röhrchen erhältlich, gefüllt mit 5 mL Extraktionspuffer Gebrauchsfertig | B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500 |
| Smart-Prep | 50 Röhrchen bestehend aus Spatel und Böden | B-CAL-RD |

Tabelle 3

NICHT IM LIEFERUMFANG ENTHALTENE ERFORDERLICHE MATERIALIEN

- Vortex Mischer für die Stuhlextraktion
- Präzisionspipetten mit Einwegspitzen: 10-100 µL, 100-1000 µL und 250-2500 µL
- Zentrifuge
- 5 mL Polypropylen oder Polystyrol Einwegröhrchen zur Durchführung von Extraktverdünnung
- Laborwecker (optional)
- Quantum Blue® Reader bei BÜHLMANN erhältlich (Art.-Nr.: BI-POCTR-ABS)
- Papiertücher und Fliesspapier

VORSICHTSMASSNAHMEN

Sicherheitsmassnahmen

- Die Kontrollen enthalten Bestandteile humanen Ursprungs. Obwohl sie negativ in Tests für HBV Oberflächenantigen, HCV und HIV1/2 Antikörper waren, sollten sie gemäss Guter Laborpraxis (GLP) als potentiell infektiös behandelt werden und die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden.
- Der Extraktionspuffer und die Kontrolle enthalten Komponenten, die gemäss Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 klassifiziert sind: 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on-hydrochlorid (Konz. $\geq 0,0015\%$). Folglich könnten die Reagenzien allergische Hautreaktionen verursachen (H317).
- Alle Patientenproben sollten gemäss Guter Laborpraxis (GLP) als potentiell infektiös behandelt werden und die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen sollten getroffen werden.
- Reagenzien: Kontakt der Reagenzien mit der Haut, den Augen oder den Schleimhäuten vermeiden. Im Falle eines Kontaktes sofort mit reichlich Wasser spülen, ansonsten kann eine Reizung auftreten.
- Die Reagenzien und Chemikalien müssen gemäss den nationalen Richtlinien und Bestimmungen als gefährlicher Abfall behandelt werden.

Technische Vorsichtsmassnahmen

Kitkomponenten

- Der Test muss bei Raumtemperatur (18-28 °C) durchgeführt werden.
- Sämtliche Reagenzien und Proben müssen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (18-28 °C) equilibriert werden.
- Sobald der Test auf Raumtemperatur equilibriert ist, nehmen Sie die Testkassette aus dem Folienbeutel. Lassen Sie die Testkassette mindestens 2 Minuten lang in der Laborumgebung akklimatisieren, bevor Sie mit dem Test beginnen.
- Die Reagenzien vor dem Gebrauch gut mischen (Vortex).
- Die Reagenzien dürfen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwendet werden.
- Mischen Sie nicht die Reagenzien verschiedener Kit Lots.
- Der Test ist für Stuhlextrakte konzipiert, die mit dem im Kit enthaltenen Extraktionspuffer oder mit dem CALEX® Cap hergestellt wurden. Die Verwendung von anderen Extraktionspuffern kann zu falschen Ergebnissen führen.
- Die Testkassette darf nicht auseinander gebaut werden.
- Die Testkassetten müssen mit Vorsicht behandelt werden. Die Ladevorrichtung der Probe oder das Messfenster der Probe darf nicht verunreinigt werden durch Hautkontakt, andere Flüssigkeiten usw. (Abbildung 1D).
- Die Testkassette muss bei der Durchführung des Tests eben und horizontal positioniert sein.

- Die Testkassetten dürfen nicht wiederverwendet werden.

Testablauf

- Lesen Sie die Testanleitung vor der Testdurchführung sorgfältig durch. Die Leistungsdaten können negativ beeinflusst werden, wenn Reagenzien nicht korrekt verdünnt, behandelt oder unter Bedingungen gelagert werden, die von der beschriebenen Arbeitsanleitung abweichen.
- Bitte beachten Sie, dass es zwei Generationen von Readern gibt: Den Quantum Blue® Reader der 2. Generation mit Seriennummern zwischen 1000 und 3000 (QB2) und den Quantum Blue® Reader der 3. Generation mit Seriennummern über 3000 (QB3G).
- Der QB2 muss vor Beginn des Tests eingeschaltet und für den Quantum Blue® fCAL extended Test programmiert werden. Laden Sie die Testmethode mithilfe der RFID Chipkarte (B-CALE-RCC oder B-CALE-RCC720) bevor Sie den Test starten (siehe Handbuch des Quantum Blue® Readers).
- Der QB3G muss eingeschaltet und für den Quantum Blue® fCAL extended Test programmiert werden, indem entweder die Barcodekarte (B-CALE-BCC) verwendet oder aus dem Testmenü (nur Fast Track Mode) ausgewählt wird. Weitere Informationen sind im Handbuch des Quantum Blue® Readers aufgeführt.
- Benutzen Sie die RFID Chipkarte (QB2) / Barcodekarte (QB3G), um die testspezifischen Parameter zu ändern.
- Unsachgemässe Handhabung der Patientenproben können zu unbrauchbaren Resultaten führen.
- Um zuverlässige und quantitative Ergebnisse zu erhalten, ist es wichtig, die Stuhlprobe vollständig mit dem Extraktionsröhrchen zu homogenisieren.
- Beim verwenden vom BÜHLMANN Smart-Prep ist es wichtig die Extrakte vor der Lagerung für 5 Min. bei 3000 x g zu zentrifugieren. Nach der Zentrifugation muss der Überstand in ein frisches Röhrchen transferiert werden.

PROBENENTNAHME, LAGERUNG, STABILITÄT

Für das Extraktionsverfahren werden weniger als 1 g native Stuhlprobe benötigt. Die Stuhlproben in Röhrchen ohne Zusatzstoffe füllen.

Wichtiger Hinweis: Den Proben dürfen keine chemischen oder biologische Zusatzstoffe beigefügt werden.

Transport der Proben

Die Stuhlproben sollten innerhalb von 3 Tagen nach der Gewinnung zur Bearbeitung im Labor eingehen. Die Stuhlproben können bei Raumtemperatur oder gekühlt versendet werden.

Lagerung der Proben

Die Stuhlproben sollten im Kühlschrank bei 2-8 °C aufbewahrt und innerhalb von 3 Tagen nach Eingang im Labor extrahiert werden. Die Proben nicht bei erhöhten Temperaturen lagern.

Stabilität der Extrakte

Fäkales Calprotectin in Extrakten, die mit dem CALEX® Cap gewonnen wurden, ist bei Raumtemperatur (23 °C)

7 Tage und bei 2-8 °C bis zu 15 Tage stabil. Bei längerer Lagerung, die Extrakte bei -20 °C einfrieren. Gefrorene Extrakte sind für einen Zeitraum von bis zu 23 Monaten stabil.

CALEX® Cap Extrakte können direkt im CALEX® Cap gelagert und gefroren werden. Die Extrakte können vier Einfrier/ Auftau-Zyklen ausgesetzt werden. Vor der Messung die gefrorenen Extrakte auf Raumtemperatur äquilibrieren lassen. Zur Weiterverwendung der Extrakte siehe Schritt 2 unter dem Kapitel Testdurchführung.

Calprotectin-Stuhlextrakte, die mit der manuellen Wiegemethoden, wie BÜHLMANN Smart-Prep, gewonnen wurden, sind bei 2-8 °C für ≤7 Tage oder bei -20 °C für 36 Monate stabil.

TESTDURCHFÜHRUNG

Der Arbeitsablauf gliedert sich in drei Schritte:

1. Extraktion der Stuhlproben:

Die Extraktion ist in der Arbeitsanleitung des gewählten Extraktionsröhrchens beschrieben.

CALEX® Cap: Flüssige Stuhlproben können direkt in das CALEX® Cap pipettiert werden. Die blaue Kappe abschrauben und 10 µL der Stuhlprobe in das Röhrchen pipettieren. Die Kappe des CALEX® Cap wieder aufschrauben und mit dem Vortex-Schritt gemäss dem Extraktionsverfahren, das in der mit dem CALEX® Cap mitgelieferten Gebrauchs-anweisung beschrieben und abgebildet ist, fortfahren.

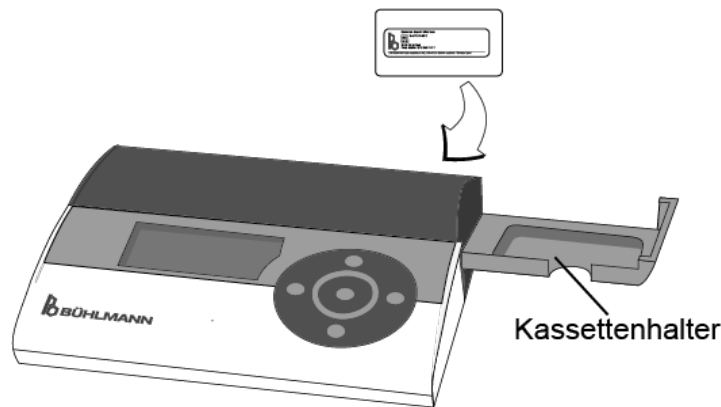
2. Verarbeitung des Extraktes:

- Smart-Prep: Die Extrakte nach der Extraktion 10 Minuten ruhen lassen. Den Überstand mit Extraktionspuffer 1:10 verdünnen (z.B. 50 µL Extrakt + 450 µL Extraktionspuffer). Nach der Verdünnung gut mischen und die Proben vor Gebrauch für mindestens 5 Minuten bei 18-28 °C stehen lassen, bevor mit dem nächsten Schritt fortgefahren wird (Schritt Nr. 3).
- CALEX® Cap: Die Extrakte nach der Extraktion 10 Minuten mit dem weissen Verschluss nach unten ruhen lassen. Öffnen Sie den blauen Verschluss. Der Überstand kann dann ohne weitere Verdünnung in dem Lateral Flow Testablauf verwendet werden.

3. Lateral Flow Testablauf und Quantifizierung

QB2

Es können zwei alternative Methoden von der jeweiligen RFID-Chipkarte geladen werden: B-CALE-RCC720 (mit internem Zeitmesser) oder B-CALE-RCC (ohne internen Zeitmesser). Wählen Sie eine der RFID-Chipkarten vor dem Start der Experimente. Laden Sie die testspezifischen Parameter von der RFID Chipkarte auf den Quantum Blue® Reader.



QB3G

Zur Probenmessung mit dem QB3G sind zwei verschiedene Betriebsmodi von BÜHLMANN verfügbar: Fast Track Mode oder Fail Safe Mode. Bitte informieren Sie sich vor Beginn des Tests darüber, in welchem Betriebsmodus Ihr Lesegerät arbeitet.

Die Testmethode kann von der Barcodekarte geladen (Fast Track und Fail Safe Mode) bzw., falls zuvor verwendet, aus dem Testmenü ausgewählt werden (nur Fast Track Mode). Im Fast Track Mode können die Messungen mit oder ohne internen Zeitmesser durchgeführt werden. Im Fail Safe Mode können die Messungen nur mit einem internen Zeitmesser durchgeführt werden.

Folgen Sie den Anweisungen, die auf der Anzeige des QB3G angezeigt sind. Weitere Informationen zum Fast Track und Fail Safe Mode finden Sie in den Kurzanleitungen des QB3G.



3.1 Methode mit internem Zeitmesser

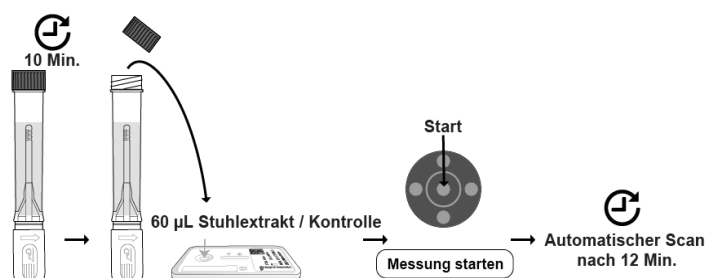
QB2: Verwenden Sie die grüne RFID Chipkarte B-CALE-RCC720

QB3G (Fast Track Mode): Bei Aufforderung des QB3G die Inkubationszeit zu überspringen, „NEIN“ auswählen.

QB3G (Fail Safe Mode): Standardeinstellung

- Packen Sie die Testkassette aus und equilibrieren Sie diese mindestens zwei Minuten lang an die Laborumgebung an.
- Tragen sie 60 µL Extrakt auf die runde Probenauftragsstelle der Kassette auf.
- Testkassette auf den Kassettenhalter des Quantum Blue® Readers laden.

- Den Testkassettenhalter schliessen und die Messung durch Drücken der Starttaste am QB2 oder der Option „Messung starten“ am QB3G starten.
- Der Lesevorgang startet automatisch nach 12 Minuten (720 Sek.).
- Für die Kontrollen Tief / Hoch: Wiederholen Sie den Schritt 3.1 mit 60 µL Kontrollen anstelle des verdünnten Stuhlextrakts.



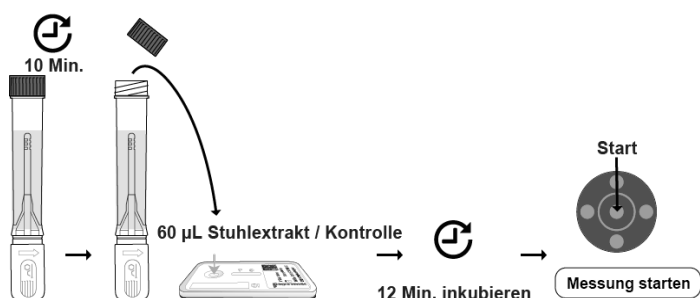
3.2 Methode ohne internen Zeitmesser

QB2: Verwenden Sie die weisse RFID Chipkarte B-CALE-RCC

QB3G (Fast Track Mode): Bei Aufforderung des QB3G die Inkubationszeit zu überspringen, „JA“ auswählen.

QB3G (Fail Safe Mode): Option nicht verfügbar

- Packen Sie die Testkassette aus und equilibrieren Sie diese mindestens zwei Minuten lang an die Laborumgebung an.
- Tragen sie 60 µL Extrakt auf die runde Probenauftragsstelle der Kassette auf.
- Die Testkassette für 12 +/-1 Minuten inkubieren (einen Wecker manuell einstellen).
- Testkassette auf den Kassettenhalter des Quantum Blue® laden
- Die Testkassette sofort mit dem Quantum Blue® Reader durch Drücken der Starttaste am QB2 oder der Option „Messung starten“ am QB3G scannen.
- Für die Kontrollen Tief / Hoch: Wiederholen Sie den Schritt 3.2 mit 60 µL Kontrollen anstelle des verdünnten Stuhlextrakts.



Anmerkung: Informationen zu den Grundfunktionen sowie der Initialisierung und dem Betrieb der Quantum Blue® Reader, insbesondere zur Auswahl der Testmethoden und zum Laden chargenspezifischer Parameter von der RFID-Chipkarte (QB2) / Barcodekarte (QB3G) am Quantum Blue® Reader sind im Handbuch des Quantum Blue® Readers enthalten. Die Testkassette muss mit der richtigen Orientierung (mit dem Ablesefenster zuerst) in den Quantum Blue® Reader eingelegt werden (Abbildung 1D).

QUALITÄTSKONTROLLE

- Falls die Ergebnisse des Tests nicht innerhalb der erwarteten Bereiche liegen und wiederholte Messungen einen Durchführungsfehler ausschliessen, sind folgende Bedingungen zu überprüfen: i) Pipetten, Temperatur und Zeitmessung, ii) Verfallsdaten der Reagenzien, iii) Lagerungs- und Inkubationsbedingungen.
- Der Selbsttest, der beim Einschalten des Quantum Blue® Readers durchgeführt wird, muss gültig sein.

VALIDIERUNG DER RESULTATE

- Damit das Testresultat als gültig bewertet wird, muss die Kontrollbande (C) klar ersichtlich sein (siehe Abbildungen 1A und 1B). Diese wird nur als Funktionskontrolle verwendet und kann nicht zur Interpretation der Testbande (T) benutzt werden. Falls die Testbande (T) nach 12 Minuten Inkubation nicht nachweisbar ist (Abbildung 1A), bedeutet dies, dass die Calprotectinkonzentration im Stuhl nicht nachweisbar ist. Falls die Testbande (T) nach der Inkubation nachweisbar ist, wird die Calprotectinkonzentration in der Stuhlprobe durch den Quantum Blue® Reader berechnet.
- Falls nach der Inkubation von 12 Minuten nur die Testbande (T) sichtbar ist (Abbildung 1C), ist das Resultat ungültig und der Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.
- Falls weder die Kontrollbande (C) noch die Testbande (T) nach der Inkubation nach 12 Minuten nicht nachweisbar sind (Abbildung 1D), ist das Resultat ungültig und der Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.
- Da der Quantum Blue® Reader eine quantitative Bestimmung der Test (T) und der Kontrollbande (C) erlaubt, wird eine zusätzliche Validitätsprüfung durchgeführt. Falls die Signalintensität der Kontrollbande (C) nach der Inkubation von 12 Minuten einen bestimmten Wert unterschreitet, ist das Resultat ungültig und der Test muss mit einer neuen Testkassette wiederholt werden.

STANDARDISIERUNG

- Es gibt keine international oder national anerkannten Referenzmaterialien oder Referenzmessverfahren für den Calprotectin Analyten in Stuhlproben. Der Quantum Blue® fCAL extended wurde mit Hilfe des BÜHLMANN fCAL® ELISA (Art.-Nr.: EK-CAL), standardisiert, wobei für dessen Standardisierung internes Referenzmaterial verwendet wird.
- Der BÜHLMANN Quantum Blue® Reader verwendet für die Berechnung der Calprotectinkonzentration eine lot-spezifische Standardkurve. Der 95%-Konfidenzintervall der kombinierten Abweichung liegt bei den Kalibratoren liegt unter 20,0% und die kombinierte Abweichung bei den Kontrollen unter 30,0%.
- Der messbare Bereich liegt zwischen 30 und 1000 µg/g.
- Um quantitative Ergebnisse für die Calprotectinkonzentrationen zwischen 850-1800 µg/g zu erhalten, können hohe Proben, die über 850 µg/g anzeigen, mit

dem BÜHLMANN Quantum Blue® high range Test (Bestellcode: LF-CHR25) erneut getestet werden.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Die mit dem Quantum Blue® fCAL extended Kit bereitgestellten Reagenzien sind nur für die Bestimmung der Calprotectinkonzentrationen in humanen Stuhlproben vorgesehen.
- Fäkale Calprotectinwerte sind als Hilfe bei der Diagnose zur Unterscheidung einer organischen Erkrankung von einer funktionellen Erkrankung und zur IBD-Überwachung vorgesehen. Die Interpretation der Resultate sollte stets in Kombination mit anderen klinischen Ergebnissen und Laborergebnissen erfolgen.
- Um bei der IBD-Überwachung die beste diagnostische Genauigkeit zu erzielen, einen klinischen Rückfall vorherzusehen, wurde empfohlen mehrere Messungen des Stuhlcalprotectins in bis zu 4 Wochen Intervallen durchzuführen (Ref. 19-20).
- In seltenen Fällen, z.B. bei extrem hohen Calprotectinkonzentrationen (über 5000 µg/g, d.h. z.B. bei akuter UC), könnte das Testsystem empfindlich für einen High-Dose-Hook-Effekt sein, was Werte unterhalb der erwarteten Obergrenze des linearen Bereichs von 1000 µg/g ergeben könnte. Es wird geraten besonders aufmerksam bei Resultaten >300 µg/g zu sein, wenn diese mit starken Symptomen einhergehen.
- Patienten, die regelmässig NSAID einnehmen, könnten erhöhte fäkale Calprotectinkonzentrationen aufweisen.
- Die Ergebnisse sind unter Umständen nicht klinisch anwendbar auf Kinder unter 4 Jahren, die leicht erhöhte Calprotectinspiegel im Stuhl aufweisen (Ref. 21-24).

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

I. Unterscheiden einer organischen Erkrankung von einer funktionellen gastrointestinalen Erkrankung

Die Bestimmung des Calprotectinspiegels in Stuhlproben kann als zuverlässige und einfache Hilfe bei der Unterscheidung zwischen organischen und funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen verwendet werden (Ref. 1-7).

Die Ergebniskategorien basieren auf Daten aus klinischen Studien, die von BÜHLMANN durchgeführt wurden, und sind Empfehlungen von BÜHLMANN. Alle Testergebnisse sollten zusammen mit Informationen, die aus den klinischen Symptomen des Patienten, der Anamnese und anderen klinischen Ergebnissen und Laborbefunden verfügbar sind, interpretiert werden.

Klinische Schwellenwerte

Die folgenden Daten wurden mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA erhoben (Bestellcode: EK-CAL).

Ergebnisse aus 58 klinischen Proben von mit RDS diagnostizierten Patienten und aus 131 klinischen Proben von mit CED diagnostizierten Patienten aus einer internationalen klinischen Studie wurden herangezogen, um die in Tabelle 4 angegebenen Werte zu erhalten.

| Calprotectin-konzentration | Interpretation | Nachuntersuchung |
|----------------------------|--------------------------|---|
| < 80 µg/g | Normal | Keine |
| 80 – 160 µg/g | Grauzone/ grenzwertig | Nachbeobachtung innerhalb von 4-6 Wochen |
| > 160 µg/g | Erhöht | Bei Bedarf wiederholen |

Tabelle 4

Calprotectinwerte unterhalb 80 µg/g

Calprotectinwerte im Stuhl <80 µg/g deuten nicht auf eine Entzündung des gastrointestinalen Traktes hin. Patienten mit niedrigen Calprotectinspiegeln benötigen vermutlich keine invasiven Untersuchungen, um die Entzündungsursache zu bestimmen.

Calprotectinwerte zwischen oder gleich 80 und 160 µg/g

Calprotectinspiegel im Stuhl im Mittelbereich zwischen oder gleich 80 und 160 µg/g, die auch als Grauzonenspiegel bezeichnet werden, deuten nicht direkt auf eine aktive Entzündung hin, die eine sofortige Nachuntersuchung mit invasiven Tests erfordert. Das Vorliegen einer Entzündung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zur Bestimmung des Entzündungsstatus wird eine erneute Überprüfung der Calprotectinspiegel im Stuhl nach 4 bis 6 Wochen empfohlen.

Calprotectinwerte oberhalb von 160 µg/g

Calprotectinwerte im Stuhl >160 µg/g deuten auf eine neutrophile Infiltration des gastrointestinalen Traktes hin; daher kann dies ein Zeichen dafür sein, dass eine aktive entzündliche Erkrankung vorliegt. Entsprechende weiterführende Untersuchungen durch Fachärzte zur Erhaltung einer klinischen Gesamtdiagnose werden empfohlen.

Klinische Beurteilung

Die Möglichkeit mit dem Quantum Blue® fCAL extended Tests bei Patienten zwischen CED und anderen nichtentzündlichen GI-Erkrankungen einschliesslich RDS zu unterscheiden, wurde mit klinischen Proben von 278 Patienten untersucht, welche mit Hilfe des CALEX® Cap extrahiert wurden. Einhundertvierundzwanzig (124) Patienten hatten die endgültige Diagnose einer CED (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa oder unbestimmte Colitis), 92 Patienten hatten RDS und 62 Patienten stellten sich mit Bauchschmerzen und/oder Durchfall bzw. anderen GI-assoziierten nichtentzündlichen Erkrankungen vor (Tabelle 5). Die endgültige Diagnose wurde durch Endoskopie sowie andere klinische Befunde gestützt.

Die Differenzierung zwischen CED und GI-assoziierten nichtentzündlichen Erkrankungen einschliesslich RDS wurde mit einer klinischen Empfindlichkeit von 91,9% bei 80 µg/g und einer klinischen Spezifität von 78,6% bei 160 µg/g erreicht. Die ROC-Kurvenanalyse ergab einen AUC von 0,901 (siehe Tabelle 6).

Die Differenzierung zwischen CED und RDS wurde mit einer klinischen Empfindlichkeit von 91,9% bei 80 µg/g und einer klinischen Spezifität von 80,4% bei 160 µg/g erreicht. Die ROC-Kurvenanalyse ergab einen AUC von 0,913 (siehe Tabelle 7).

Die durch ROC-Analyse definierte optimale Kombination von Toleranzgrenzen für diese Patientenpopulationen betrug 80 µg/g und 160 µg/g Calprotectin, welches etwas stringenter ist als die Kombination einer empfindlicheren

unteren Toleranzgrenze von 50 µg/g mit geringerer Spezifitätsleistung und einer **oberen Toleranzgrenze von 200 µg/g** mit etwas geringerer Empfindlichkeit (Tabelle 8 und 9).

II. CED-Überwachung

Klinische Schwellenwerte

Die Bestimmung von Calprotectin im Stuhl ist eine zuverlässige und einfache Hilfe bei der Überwachung von CED-Patienten (Ref. 7-18).

Die dargestellten Ergebniskategorien sind Empfehlungen und ihre Erstellung basiert auf den zusammengefassten Erkenntnissen der publizierten Toleranzgrenzen und klinischen Leistungsstudien. Es ist angeraten, dass Ärzte individuelle Patienten-Schwellenwerte durch Bestimmung des Calprotectin-Spiegelausgangswerts des Patienten während der Krankheitsremission festlegen.

Calprotectin-Werte unterhalb 100 µg/g

Calprotectin-Spiegel im Stuhl unterhalb 100 µg/g können Patienten mit niedrigem Risiko eines klinischen Rezidivs in endoskopischer Remission verlässlich identifizieren. Invasive endoskopische Verfahren können bei diesen Patienten vermieden werden (Ref. 7-18).

Calprotectinwerte zwischen 100 und 300 µg/g

Calprotectin-Spiegel im Stuhl von 100 bis 300 µg/g können auf die Notwendigkeit einer engmaschigeren Überwachung im folgenden Zeitraum hinweisen, um Tendenzen der Krankheitsentwicklung zu beurteilen.

Calprotectinwerte oberhalb 300 µg/g

Bei Calprotectinspiegeln im Stuhl von über 300 µg/g sollte die Bestimmung wiederholt und bei Bestätigung erhöhter Spiegel weitere Untersuchungsverfahren veranlasst werden (Ref. 7-18).

Klinische Beurteilung

Die Korrelation von Calprotectin-Spiegeln und dem Entzündungszustand der Darmschleimhaut von Patienten entsprechend der endoskopischen Untersuchungen wurde in drei unabhängigen Studien mithilfe von BÜHLMANN Calprotectin Tests bestimmt (Tabelle 10). Die diagnostische Aussagekraft von Calprotectin bei der Vorhersage von klinischen Remissionen und Rezidiven gemäss Patientensymptomen, die klinischen Aktivitätsindizes sowie der ungeplante Bedarf für eine Therapieeskalation, Hospitalisierung oder einen Notfall wurde in drei Studien mithilfe von BÜHLMANN Calprotectin Tests bestimmt (Tabelle 11).

LEISTUNGSMERKMALE

Die dargestellten Leistungsmerkmale wurden mit dem Quantum Blue® Reader der 3. Generation ermittelt, mit Ausnahme der Linearität, welche für beide Reader-Generationen dargestellt werden.

Quantum Blue® fCAL wurde auf beiden Quantum Blue® Reader der zweiten and dritten Generation validiert. Die angegebenen Leistungsspezifikationen gelten für beide Reader-Generationen.

Methodenvergleich

Bias an den klinischen Entscheidungspunkten: ≤15%:

Die Methodenvergleichsstudie wurde gemäss der CLSI-Richtlinie EP09-A3 durchgeführt. Einhundertdreundachtzig (183) mit CALEX® Cap extrahierten Stuhlproben, wurden über 10 Tage mit drei Reagenzienchargen des Quantum Blue® fCAL extended gemessen. Referenzwerte mit einem endgültigen Calprotectin-Konzentrationsintervall von 30.5 to 925.8 µg/g wurden in einer klinischen Studie mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA unter Verwendung der manuellen Wäge- und Extraktionsmethode ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 und 13 zusammengefasst

Wiederfindung innerhalb von: 80%-120%

Acht Stuhlprobenextrakte wurden mit 60.2 µg/g und 120.4 µg/g Calprotectin in Kalibriermaterial aus Stuhlextrakten gespiked und jeweils mit 5% und 10% des Probenextraktvolumens versetzt. Die "Baseline" Proben wurden mit dem entsprechenden Volumen an Extraktionspuffer aufgestockt. Die "Baseline"- und "Baseline + Spike"-Proben wurden in 13 Wiederholungen gemessen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 14 angegeben.

Präzision (Wiederholbarkeit): ≤ 25% VK

Präzision innerhalb des Labors (within-laboratory precision): ≤25% VK

Die Wiederholbarkeit und laborinterne Präzision wurde gemäss CLSI-Richtlinie EP05-A2 mit dem Studiendesign 20 Tage x 2 Läufe x 2 Replikate ermittelt. Es wurden sechs gepoolte Stuhlprobenextrakte mit Calprotectinkonzentrationen im Bereich von 49,9 – 485,0 µg/g untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 15 zusammengefasst.

Präzision zwischen verschiedenen Chargen (between-lot precision): ≤25% VK

Die Präzision zwischen verschiedenen Chargen wurde gemäss CLSI-Richtlinie EP05-A3 mit dem Studiendesign 3 Chargen x 5 Tage x 5 Replikate ermittelt. Es wurden sechs gepoolte Stuhlprobenextrakte mit Calprotectinkonzentrationen im Bereich von 55.3 - 552.5 µg/g untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 16 zusammengefasst.

Reproduzierbarkeit zwischen den Geräten: ≤25% VK

Die Präzision zwischen den Geräten wurde gemäss CLSI-Leitlinie EP05-A3 mit dem Studiendesign 3 Geräte x 5 Tage x 5 Replikate ermittelt. Es wurden sechs gepoolte Stuhlprobenextrakte mit Calprotectinkonzentrationen im Bereich von 48.5 – 502.8 µg/g untersucht.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle 17 angegeben.

Nachweisgrenze (LoD): ≤30 µg/g

Der LoD wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP17-A2 mit dem klassischen Ansatz, der parametrischen Analyse und einem LoB <20 µg/g, der mit einer nichtparametrischen Analyse bestimmt wurde, festgelegt.

Bestimmungsgrenze (LoQ): ≤ 30 µg/g

Die LoQ wurde gemäss CLSI-Richtlinie EP17-A2 basierend auf 90 Bestimmungen und einem Präzisionsziel von VK 25% ermittelt.

Linearität: 25.2 bis 908.9 µg/g

Der lineare Bereich des Quantum Blue® fCAL extended Tests wurde gemäss der CLSI-Richtlinie EP06-A durchgeführt. Die Messungen wurden in 10 Wiederholungen mit insgesamt vier Reagenzienchargen durchgeführt. Es wurde eine maximale Abweichung von der Linearität von 20% bzw. 15 µg/g für Proben unter 75 µg/g zugelassen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 18 zusammengefasst.

Hochdosis Hook Effekt

Der Hochdosis hook Effekt wurde mit zwei Reagenzienchargen getestet. Proben mit Calprotectin Konzentrationen bis zu 5000 µg/g wurden bei allen Replikaten korrekt als >1000 µg/g angezeigt. Bei Proben mit höheren Calprotectin Konzentrationen (6308.2 - 11214.4 µg/g) wurden Replikate mit Werten <1000 µg/g (643.4 µg/g am niedrigsten) beobachtet.

PRÄANALYTIK

Reproduzierbarkeit der Extraktion mit CALEX® Cap: ≤ 30% VK

Die Reproduzierbarkeit der Extraktion wurde gemäss CLSI-Richtlinie EP05-A3 mit dem Studiendesign 2 Tage x 2 Bediener x 3 CALEX® Cap Chargen x 2 Extraktionen x 3 Replikate ermittelt. Es wurden acht klinische Stuhlproben mal Calprotectinkonzentrationen im Bereich von 51.2 - 615.3 µg/g untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 19 zusammengefasst.

STÖRSUBSTANZEN

Die Anfälligkeit des Quantum Blue® fCAL extended Tests für oral anwendbare Pharmazeutika, Nahrungsergänzungsmittel, Hämoglobin sowie enteropathologische Mikroorganismen wurde gemäss CLSI-Richtlinie EP07-A2 bewertet. Eine Abweichung der Ergebnisse höher als 20% wurde als Störeinfluss betrachtet.

Es wurde kein Störeinfluss der in Tabelle 20 aufgeführten Substanzen bis zu den angegebenen Konzentrationen nachgewiesen.

Es wurde kein Störeinfluss der in Tabelle 21 aufgeführten enteropathologischen Mikroorganismen bis zu den angegebenen Mengen an koloniebildenden Einheiten (KBE) pro mL Stuhlprobenextrakt nachgewiesen.

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Test Resultate

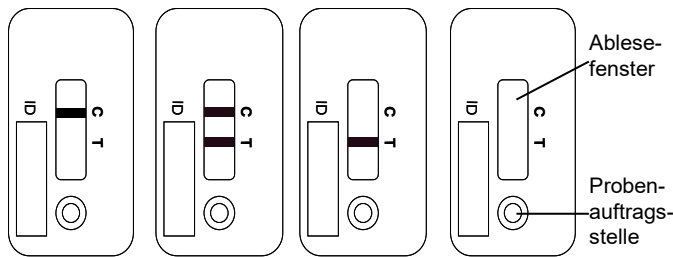


Abbildung 1A Abbildung 1B Abbildung 1C Abbildung 1D
Abbildung 1

Klinische Studie – Unterscheiden einer organischen Erkrankung von einer funktionellen gastro-intestinalen Erkrankung

| Endgültige Diagnose | Zahlenmäßige Verteilung der Patientenergebnisse (Prozent) innerhalb der diagnostischen Bereiche des Quantum Blue® fCAL extended | | | |
|---------------------|---|---------------|-------------|-------|
| | < 80 µg/g | 80 - 160 µg/g | > 160 µg/g | Total |
| CED | 10 (8.1%) | 12 (9.7%) | 102 (82.3%) | 124 |
| RDS | 62 (67.4%) | 12 (13.0%) | 18 (19.6%) | 92 |
| andere GI | 38 (61.3%) | 9 (14.5%) | 15 (24.2%) | 62 |

Tabelle 5

| CED vs. nicht-CED | Klinischer Entscheidungspunkt | |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 80 µg/g | 160 µg/g |
| Empfindlichkeit (95% KI) | 91.9% (85.7%, 96.1%) | 82.3% (74.4%, 88.5%) |
| Spezifität (95% KI) | 64.9% (56.8%, 72.4%) | 78.6% (71.2%, 84.8%) |
| PPV (95% KI) | 67.9% (60.2%, 74.8%) | 75.6% (67.4%, 82.5%) |
| NPV (95% KI) | 90.9% (83.9%, 95.6%) | 84.6% (77.6%, 90.1%) |
| ROC AUC (95% KI) | 0.901 (0.865, 0.938) | |

Tabelle 6

| CED vs. RDS | Klinischer Entscheidungspunkt | |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 80 µg/g | 160 µg/g |
| Empfindlichkeit (95% KI) | 91.9% (85.7%, 96.1%) | 82.3% (74.4%, 88.5%) |
| Spezifität (95% KI) | 67.4% (56.8%, 76.8%) | 80.4% (70.9%, 88.0%) |
| PPV (95% KI) | 79.2% (71.6%, 85.5%) | 85.0% (77.3%, 90.9%) |
| NPV (95% KI) | 86.1% (75.9%, 93.1%) | 77.1% (67.4%, 85.0%) |
| ROC AUC (95% KI) | 0.913 (0.876, 0.950) | |

Tabelle 7

| CED vs. nicht-CED | Klinischer Entscheidungspunkt | |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 50 µg/g | 200 µg/g |
| Empfindlichkeit (95% KI) | 96.0% (90.8%, 98.7%) | 79.0% (70.8%, 85.8%) |
| Spezifität (95% KI) | 50.6% (42.5%, 58.8%) | 83.8% (77.0%, 89.2%) |
| PPV (95% KI) | 61.0% (53.8%, 67.9%) | 79.7% (71.5%, 86.4%) |
| NPV (95% KI) | 94.0% (86.5%, 98.0%) | 83.2% (76.4%, 88.7%) |

Tabelle 8

| CED vs. RDS | Klinischer Entscheidungspunkt | |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| | 50 µg/g | 200 µg/g |
| Empfindlichkeit (95% KI) | 96.0% (90.8%, 98.7%) | 79.0% (70.8%, 85.8%) |
| Spezifität (95% KI) | 52.2% (41.5%, 62.7%) | 83.7% (74.5%, 90.6%) |
| PPV (95% KI) | 73.0% (65.5%, 79.7%) | 86.7% (79.1%, 92.4%) |
| NPV (95% KI) | 90.6% (79.3%, 96.9%) | 74.8% (65.2%, 82.8%) |

Tabelle 9

nicht-IBD – IBS + andere GI

KI – Konfidenzintervall

PPV – positiver Vorhersagewert

NPV – negativer Vorhersagewert

ROC AUC – Fläche unter der Kurve der Operationscharakteristik eines Beobachters

Klinische Studie – CED-Überwachung

| Durch endoskopische Befunde bestimmte Calprotectin ¹ - vs CED-Aktivität | Studie 1 Spanien (ref. 9) | Studie 2 Spanien (ref. 10) | Studie 3 Australien, Neuseeland (ref.11) |
|--|---|--|---|
| Patientenanzahl und demographische Informationen | 89 (CD ²) Alter: 32-58 44% männlich | 123 (UC ³) Alter: 18-85 66.4% männlich | 99 (CD ² nach Resektion) Alter: 29-47 46.5% männlich |
| Toleranzgrenze | 272 µg/g | 280 µg/g | 100 µg/g |
| NPV | 98% | 86% | 91% |
| PPV | 76% | 80.3% | 53% |

Tabelle 10

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

Studie 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = Morbus-Crohn-Patienten

³ UC = Colitis-ulcerosa-Patienten

Klinische Studie – CED-Überwachung

| Calprotectin ¹ vs zukünftige klinische Remissionen oder Rezidive | Studie 4 Vereinigtes Königreich (ref. 12) | Studie 5 Spanien (ref. 13) | Studie 6 Spanien (ref. 14) |
|---|---|--|---|
| Patientenanzahl und demographische Informationen | 92 (CD ²) 38% männlich | 30 (CD ²) Adalimumab Therapie Alter: 24-64 43.3% männlich | 33 (CD ²) 20 (UC ³) Infliximab Therapie Alter: 18-68 47.2% männlich |
| Nachbeobachtungszeit nach Calprotectin-Messung | 12 Monate | 4 Monate | 12 Monate |
| Patienten mit klinischem Rezidiv nach Nachbeobachtung | 11% | 30% | 23% |
| Toleranzgrenze | 240 µg/g | 204 µg/g | 160 µg/g |
| NPV | 96.8% | 100% | 96.1% |
| PPV | 27.6% | 75% | 68.7% |

Table 11

¹ Studie 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

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

² CD = Morbus-Crohn-Patienten

³ UC = Colitis-ulcerosa-Patienten

TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Methodenvergleich

| Regressionsanalyse nach Passing-Bablok | | | | | | |
|--|---|--|---|---|---|-------|
| Steigung (95 % KI) | Schnittpunkt [$\mu\text{g/g}$] (95% KI) | Verzerrung bei 80 $\mu\text{g/g}$ (95% KI) | Verzerrung bei 100 $\mu\text{g/g}$ (95% KI) | Verzerrung bei 160 $\mu\text{g/g}$ (95% KI) | Verzerrung bei 300 $\mu\text{g/g}$ (95% KI) | 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 |

Tabelle 12

| Bland-Altman Analyse | | |
|--|----------------------------|-------------------------|
| Durchschnittliche Verzerrung (95 % CI) | Untere LoA (95 % CI) | Obere LoA (95 % CI) |
| 9.7% (4.9%, 14.5%) | -54.6% (-62.8%, -46.4%) | 74.0% (65.8%, 82.2%) |

Tabelle 13

Wiederfindungsrate

| ID | Spike wert [$\mu\text{g/g}$] | Mittlere Basislinie [$\mu\text{g/g}$] | Erwartete Basislinie + spike [$\mu\text{g/g}$] | Gemessene Basislinie + spike [$\mu\text{g/g}$] | Wiederfindungsrate [%] |
|----|--------------------------------|---|--|--|------------------------|
| #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 |

Tabelle 14

Laborinterne Präzision

| ID | Mittelwert [$\mu\text{g/g}$] | n | Intra-Test (Wiederholbarkeit) %CV | Zwischen verschiedenen Tests %CV | Zwischen verschiedenen Tagen %CV | Gesamtpräzision %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 |

Tabelle 15

Präzision zwischen verschiedenen Chargen

| ID | Mittelwert [$\mu\text{g/g}$] | n | Intra-Test (Wiederholbarkeit) %CV | Zwischen verschiedenen Tagen %CV | Zwischen verschiedenen Chargen %CV | Gesamtpräzision %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 |

Tabelle 16

Reproduzierbarkeit zwischen den Geräten

| ID | Mittelwert [$\mu\text{g/g}$] | n | Intra-Test (Wiederholbarkeit) %CV | Zwischen verschiedenen Tagen %CV | Between-instrument %CV | Gesamtpräzision %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 |

Tabelle 17

Linearität

| Verdünnungsreihe | Charge | Getesteter Messbereich [$\mu\text{g/g}$] | R ² | p-Wert für nicht-linearen Koeffizienten | Linearer Bereich [$\mu\text{g/g}$] |
|------------------|--------|--|----------------|---|--------------------------------------|
| 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 |

Tabelle 18: *signifikant

Reproduzierbarkeit der präanalytischen Extraktion

| ID | Mittelwert [$\mu\text{g/g}$] | n | Intra-Test %CV | Zwischen verschiedenen | | | | Gesamt %CV |
|----|--------------------------------|----|----------------|------------------------|-----------|-------------|---------------|------------|
| | | | | Extraktionen %CV | Tagen %CV | Chargen %CV | Bedienern %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 |

Tabelle 19

STÖRSUBSTANZEN

| Markenname | Wirkstoff | Konzentration mg/50 mg Stuhl |
|------------|---|---------------------------------|
| Duofer Fol | Eisen (II) sulfate (enthält 0.4 mg Folsäure) | 0.11 |
| Prednison | Prednison | 0.31 |
| Imurek | Azathioprin | 0.19 |
| Salofalk | Mesalamin; 5-ASA | 5.21 |
| Agopton | Lansoprazol | 0.18 |
| Asacol | Mesalamine; 5-ASA | 2.50 |
| Vancocin | Vancomycin | 2.00 |
| Bactrim | Sulfamethoxazole + Trimethoprim | 1.7 + 0.35 |
| Ciproxin | 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), pantothensäure (6 mg), biotin (0.15 mg), calcium (120 mg), magnesium (120 mg), zink (9.5 mg) | 1.06 |
| Hämoglobin | Hämoglobin | 1.25 |

Tabelle 20

| Name | Endkonzentration (KBE/ml Stuhlextrakt) |
|--|---|
| <i>Escherichia coli</i> | 2.9 x 10 ⁶ |
| <i>Salmonella enterica subsp. enterica</i> | 8.2 x 10 ⁶ |
| <i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumonia</i> | 4.5 x 10 ⁶ |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 5.5 x 10 ⁶ |
| <i>Shigella flexneri</i> | 5.0 x 10 ⁶ |
| <i>Yersinia enterocolitica subsp. enterocolitica</i> | 5.3 x 10 ⁶ |

Tabelle 21

REFERENZEN

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. Lassen 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)

ÄNDERUNGSLOG

| Datum | Version | Änderung |
|------------|---------|---|
| 2022-07-13 | A4 | <p>Aktualisierung des Kapitels <i>Lagerung und Haltbarkeit der Reagenzien</i> Aktualisierung des Kapitels <i>Reagenzien und mitgelieferte Materialien</i> Aktualisierung des Kapitels <i>Vorsichtsmaßnahmen</i> Aktualisierung des Kapitels <i>Standardisierung</i> Aktualisierung des Kapitels <i>Leistungsmerkmale</i> durch den Hochdosis-Hook Effekt Aktualisierung der klinischen Leistungsdaten im Kapitel <i>Unterscheidung zwischen organischen Erkrankungen und funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen, Klinische Bewertung</i> Aktualisierung der Leistungsdaten im Kapitel <i>Leistungscharakteristika</i> Einführung des Kapitels <i>Störende Substanzen</i> Überarbeitung des Kapitels <i>Symbole</i> Aufnahme der Nummer der benannten Stelle in die CE-Kennzeichnung - Konformitätsbewertungsverfahren nach IVDR 2017/746</p> |

MELDUNG VON ZWISCHENFÄLLEN IN EU-MITGLIEDSSTAATEN

Falls sich ein ernsthafter Zwischenfall in Zusammenhang mit diesem Produkt ereignet hat, bitte melden Sie dies umgehend dem Hersteller und der zuständigen Behörde Ihres Mitgliedsstaates.

SCHÄDEN BEIM VERSAND

Bitte informieren Sie Ihren Vertriebspartner, falls dieses Produkt beim Empfang beschädigt war.

SYMBOLE

BÜHLMANN verwendet Symbole und Zeichen, die in ISO 15223-1 aufgeführt und beschrieben sind. Darüber hinaus werden die folgenden Symbole und Zeichen verwendet:

| Symbol | Bedeutung |
|---|-------------------|
|  | Test Kassette |
|  | Extraktionspuffer |
|  | Kontrolle tief |
|  | Kontrolle hoch |
|  | RFID Chipkarte |
|  | Barcodekarte |

Teile des Bausatzes sind patentrechtlich geschützt durch: EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

