



Quantum Blue[®] fCAL extended

Kvantitatív
Lateral Flow Assay

In Vitro Diagnosztikai használatra

LF-CALE25

25 teszt

Kiadás dátuma: 2022-07-13
Verziószám: A4



Gyártó

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Svájc

Tel.: +41 61 487 12 12

Fax: +41 61 487 12 34

info@buhlmannlabs.ch

ALKALMAZÁSI TERÜLET

A BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended egy *in vitro* diagnosztikai teszt human székletminták kalprotektin szintjének meghatározására, mely segít felmérni a bél nyálkahártyájának gyulladását. A teszteredmények segítségével szolgálhatnak a gasztrointesztinális traktus szervei-, illetve gyulladós betegségeinek (gyulladós bélbetegség (IBD), pl. Crohn betegség, vagy Colitis Ulcerosa (UC), valamint a funkcionális betegségek (irritábilis bélszindróma (IBS) differenciáldiagnózisában, krónikus hasi fájdalommal jelentkező páciensek esetén. A teszteredmények továbbá alkalmasak lehetnek IBD monitorozására.

Kizárólag laboratóriumi használatra.

A TESZT ALAPELVE

A teszt kalprotektin antigen szelektív mérésére szolgál, mely szendvics típusú immunkémiai módszerrel történik. A kalprotektinre nagymértékben specifikus monoklonális befogó antitest (mAb) a teszt membránjába van csomagolva. A második monoklonális azonosító antitest arany kolloidokhoz kapcsolva a konjugátum kibocsátó blokkra rakódik le, és a hígított székletminta extraktum hozzáadása után jut a reakcióterbe. A kalprotektin/anti-kalprotektin arany konjugátum a teszt membránjával körülvett anti-kalprotektin antitesthez (tesztcsík), a megmeradó szabad anti-kalprotektin arany konjugátum pedig a tesztmembránban kötött kecske anti-egér ellenanyaghoz (kontrollcsík) kötődik hozzá. A tesztcsík és a kontrollcsík jelerőssége kvantitatívan mérhető a BÜHLMANN Quantum Blue® Reader Olvasó segítségével.

MELLÉKELT REAGENSEK ÉS ELŐKÉSZÍTÉS

Reagensek	Mennyiség	Kód	Megjegyzések
Tesztkazetta	25 db	B-LFCALUS-TC	vakuumzárolt fólia tasakban
Extrakciós puffer	1 üveg 125 mL	B-CAL-EX	Használatra kész
Kontrollok Alacsony* / Magas*	2 üvegcső 0.5 mL	B-CALE-CONSET	Használatra kész
RFID Chipkártya (Rádiófrekvenciás azonosító)	1 db	B-CALE-RCC	Fehér műanyag kártya
RFID Chipkártya (Rádiófrekvenciás azonosító)	1 db	B-CALE-RCC720	Zöld műanyag kártya
Vonalkód kártya	1 db	B-CALE-BCC	2D műanyag vonalkód kártya

1. táblázat

* A kontrollok sarzsspecifikus humán, natív kalprotektin mennyiségeket tartalmaznak. A tényleges koncentrációkat a mellékelt minőség-ellenőrzési adatlapon találja.

ELLENŐRIZZE TESZTKÉSZLETÉT

A BÜHLMANN termékeket a legnagyobb gondossággal és teljes odafigyeléssel gyártják, és mindent megtesznek annak érdekében, hogy a tesztkészlet hiánytalan és tökéletes minőségű legyen. Mindazonáltal azt javasoljuk,

hogy ellenőrizze tesztkészletében a tesztkazetta és tasakja állapotát a következő kritériumok szerint:

- Lejárati idő
- A tasak hibamentes legyen (pl. valamelyik perforáció hiányát a nem megfelelő kezelés okozhatja)
- A tesztkazetta hibamentes legyen (pl. hornyok hiánya az analitikai membránon).

Amennyiben a tesztkazetta nem felel meg a fenti kritériumoknak, kérjük, hogy használjon egy másik tesztkazettát.

A REAGENSEK TÁROLÁSA ÉS ELTARTHATÓSÁGI IDEJE

Fel nem nyitott reagensek	
Tárolja 2-8 °C-on. Ne használja fel a reagenseket a címkére nyomtatott lejáratási időn túl.	
Már felnyitott reagensek	
Tesztkazetta	A fóliából kivett tesztkazettákat 4 órán belül fel kell használni.
Extrakciós puffer	6 hónapig lehet felhasználni felnyitásától számítva, 2-8 °C-on kell addigis tárolni
Kontrollok Alacsony / Magas	Felnyitás után 6 hónapig használhatóak 2-8 °C - on történő tárolás mellett

2. Táblázat

KIEGÉSZÍTŐ REAGENSEK ÉS ANYAGOK

Széklet mintavételező eszközök

A széklet mintavételi eszközöket, melyeket a 3. ábra tartalmaz, nem szállítjuk a készlettel. Ezeket külön kell megrendelniük.

Extrakciós eszköz készletek	Mennyiség	Kód
CALEX® Cap eszköze	50, 200, vagy 500 darabos csomagolásban szállítható, 5 mL extrakciós pufferrel töltve. Használatra kész.	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 cső, mely spatulából és alap kupakból áll	B-CAL-RD

3. táblázat

SZÜKSÉGES, DE NEM BIZTOSÍTOTT ANYAGOK

- Vortex mixer széklet extrakcióhoz
- Precíziós pipetták egyszer használatos hegyekkel: 10-100 µL, 100-1000 µL és 250-2500 µL
- Centrifuga
- 5 mL polipropilén, vagy or polisztirol csövek az extraktumok hígításához
- Időzítő (opcionális)
- Quantum Blue® Reader Olvasó, melyet a BÜHLMANN cégtől lehet megrendelni (rendelési kód: BI-POCTR-ABS)
- Puha szövet, vagy itatós papír

ÓVINTÉZKEDÉSEK

Biztonsági óvintézkedések

- A tesztkontroll anyagok emberi eredetű összetevőket tartalmaznak. Noha ezeket HBV felületi antigénre, HCV és HIV1/2 antigénre vizsgálták és az eredmények

negatívak voltak, ezeket a reagenseket potenciális fertőző ágensként kell kezelni és a GLP (Good Laboratory Practice) előírásainak megfelelően kell kezelni.

- Az extrakciós puffer és a kontrollok olyan komponenseket tartalmaznak, melyeket a Regulation (EC) No. 1272/2008: 2-methyl-4-isothiazolin-3-one hydrochloride (conc. $\geq 0.0015\%$) szerint osztályoztak, ami azt jelenti, hogy a reagensek allergiás bőr reakciót okozhatnak (H317).
- A beteg mintákat potenciálisan fertőzőként kell kezelni, és a helyes laboratóriumi gyakorlat (GLP) szerint, a megfelelő óvintézkedéseket betartva kell kezelni.
- **Reagensek:** kerülje a bőrrrel, szemmel és nyálkahártyával való kontaktust. Ha mégis előfordul kontaktus, azonnal mossa le bő vízzel, különben irritáció léphet fel.
- A reagenseket és vegyszereket veszélyes hulladékként kell kezelni a nemzeti biológiai veszélyességi irányelvek és szabályok szerint.

Technikai óvintézkedések

A készlet komponensei

- A tesztet szobahőmérsékleten kell elvégezni (18-28 °C).
- Minden reagenst és tesztmintát szobahőmérsékleten stabilizálni kell (18-28 °C), mielőtt elvégezzük a tesztet.
- Miután szobahőmérsékleten stabilizálódott, vegyük ki a tesztkazettát a fóliatásakból. Hagyjuk a tesztkazettát még 2 percig stabilizálódni laboratóriumi körülmények között, mielőtt elkezdjük a tesztelést.
- Alaposan keverje össze (vortex) a reagenseket felhasználás előtt.
- A készlet komponenseit nem szabad a címkére nyomtatott lejárati határidőn túl felhasználni.
- Ne keverje az eltérő sarzsú reagenseket.
- A tesztet a készlettel szállított extrakciós pufferrel, vagy a CALEX® Cap device mintavételi eszközzel előkészített székletmintához tervezték. Más extrakciós puffer használata hibás eredményhez vezethet.
- Ne szerelje szét a tesztkazettát.
- Óvatosan kezelje a kazettákat. Ne szennyezze be a minta betöltő nyílását, vagy a leolvasó ablakot bőrrel, vagy más folyadékokkal stb. (1D ábra)
- A teszt végrehajtása során biztosítson lapos, horizontális pozíciót a tesztkazettának.
- A tesztkazettákat csak egyszer lehet felhasználni.

A vizsgálat menete

- A vizsgálat kivitelezése előtt alaposan tanulmányozza át az utasításokat. A vizsgálat negatívan befolyásolható a reagensek nem megfelelő hígításával, illetve a használati utasítástól eltérő módon történő kezelésével, vagy tárolásával.
- Az olvasónak két generációs kivitele létezik: a Quantum Blue® Reader 2nd Generáció (QB2) 1000 és 3000 közötti gyártási számokkal, és a Quantum Blue® Reader 3rd Generáció (QB3G) 3000 feletti szériaszámokkal.
- A QB2 -t be kell kapcsolni, és be kell programozni a Quantum Blue® fCAL extended tesztre. Töltse be a tesztmódszer a RFID chip kártya (B-CALE-RCC vagy B-

CALE-RCC720) segítségével, mielőtt elkezdi a tesztet (lásd Quantum Blue® Reader kézikönyv).

- A QB3G olvasót be kell kapcsolni és programozni a Quantum Blue® fCAL extended tesztre, vagy a vonalkód kártya beolvasásával (B-CALE-BCC), vagy kiválasztva a módszert a teszt menüből or (csak a Fast Track Mode nál). További információkat a Quantum Blue® Reader kézikönyvben olvashat.
- Használja a RFID chip kártyát (QB2) / vonalkód kártyát (QB3G) annak érdekében, hogy be tudja tölteni a lot-specifikus teszt paramétereit.
- A nem megfelelően kezelt betegminták esetén az eredmények nem lesznek pontosak.
- Annak érdekében, hogy megbízható és kvantitatív eredményeket kapjunk, nagyon fontos, hogy teljesen homogenizáljuk a székletmintákat az extrakciós pufferben az mintavételi eszközben.
- Ha BÜHLMANN Smart-Prep, mintavételi eszközt használunk, fontos, hogy az extraktumot tárolás előtt centrifugáljuk 5 percen keresztül 3000 x 5 g-n. A centrifugálás után a felülúszót pipettázza át egy tiszta, tárolásra alkalmas csőbe.

MINTAGYŰJTÉS ÉS TÁROLÁS

Az extrakciós eljárásához kevesebb, mint 1 g natív székletminta szükséges. A székletmintát síma csőbe gyűjtse.

Fontos: A mintát bármiféle kémiai, vagy biológiai adalék nélkül gyűjtse.

A minta szállítása

A székletmintát a gyűjtésétől számított 3 napon belül a laboratóriumba kell juttatni a vizsgálathoz. A mintákat szobahőmérsékleten, vagy fagyasztva lehet szállítani.

A minta tárolása

A székletmintákat 2-8 °C-on kell tárolni és 3 napon belül fel kell dolgozni. A mintákat nem szabad magasabb hőmérsékleten tárolni.

Az extraktum tárolása

A CALEX® Cap mintavételi eszközzel nyert extraktumok szobahőmérsékleten (23 °C) 7 napig maradnak stabilak, 2-8 °C-on 15 napig. Hosszabb tárolás esetén fagyassza le az extraktumot -20 °C-on. A fagyasztott extraktumok 23 hónapig maradnak stabilak.

A CALEX® Cap extraktumokat lehet tárolni és fagyasztani közvetlenül a CALEX® Cap mintavételi eszközben. Az extraktumokat négyszer lehet fagyasztani és felengedni. A mérés előtt a fagyasztott extraktumokat stabilizáljuk szobahőmérsékletre. Újrafelhasználáshoz /újraméréshez kövesse a vizsgálati eljárás rész 2. lépését. (lásd lejjebb) A Bühlmann Smart-Prep székletminta gyűjtővel nyert székletmintát mintavételi eszközzel nyert extraktumok 2-8 °C -on ≤ 7 napig maradnak stabilak, vagy -20 °C-on 36 hónapig.

VIZSGÁLATI ELJÁRÁS

A vizsgálati eljárás három lépésből áll:

1. Széklet mintavétel

A mintavétel a használt mintavételi eszköz használati utasításában van leírva.

CALEX® Cap mintavételi eszköz esetén: Folyékony székletminta közvetlenül a CALEX® Cap device mintavételi eszközbe lehet pipetázva. Csavarjuk le a kék zárósapkát és pipetázzunk 10 µL székletmintát az eszközbe. Csavarjuk vissza a kék kupakot a CALEX® Cap eszközre és következzen a vortex folyamat a CALEX® Cap eszközzel szállított, illusztrált használati utasításban az extrakciós folyamatra leírtak szerint.

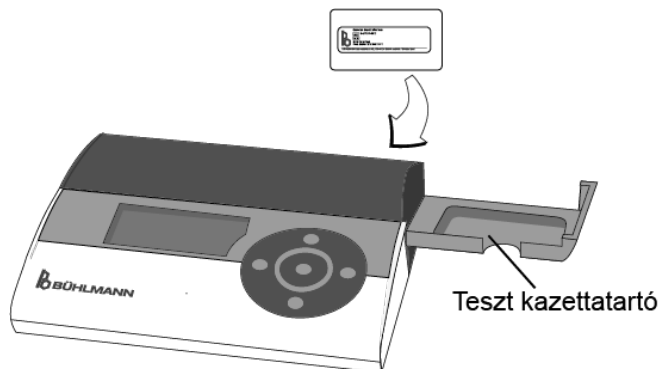
2. Minta feldolgozás

- Smart-Prep: A mintavétel után hagyja a széklet extraktumot 10 percig ülepedni. Higítsa fel a felülúszót 1:10 arányban az extrakciós pufferrel (pl. 50 µL széklet extraktum és 450 µL extrakciós puffer), majd keverje össze alaposan. A következő lépés előtt hagyja a mintákat stabilizálódni min. 5 percig 18-28 °C fokon.
- CALEX® Cap eszköz: A mintavétel után hagyja a széklet extraktumot 10 percig ülepedni az eszköz fehér kupakjával lefelé. Csavarja le a kék kupakot. A felülúszó további higítás nélkül használható a gyorsteszthez.

3. Az egylépcsős gyorsteszt kivitelezése és leolvasása

QB2

Két alternatív módszert lehet beolvasni az RFID chip kártyával: B-CALE-RCC720 (belső időzítővel), vagy B-CALE-RCC (belső időzítő nélkül). Válassza ki az egyik RFID chipkártyát, mielőtt elkezdje a tesztet. Töltse be a választott tesztmódszert az RFID chipkártyáról Quantum Blue® Reader olvasóba.



QB3G

Két különböző módszer áll rendelkezésre a minták mérésére a QB3G olvasóval: Fast Track Mode vagy Fail Safe Mode. Mielőtt nekikezdi a méréshez, döntse el, hogy melyik operációs rendszerrel működjön az olvasója.

A tesztmódszert be lehet tölteni a vonalkód kártyáról (Fast Track and Fail Safe Mode) vagy, ha már korábban használta, kiválaszthatja a menüből (csak a Fast Track Mode módszerrel lehet kiválasztani). Fast Track Mode esetén a mérés történhet belső, vagy külső időzítővel. Fail Safe Mode választása esetén a mérés csak belső időzítővel történhet.

Kövesse a QB3G képernyőjén megjelenő instrukciókat. Követheti a QB3G Quick Guides nyomtatványon a módszerek leírását.



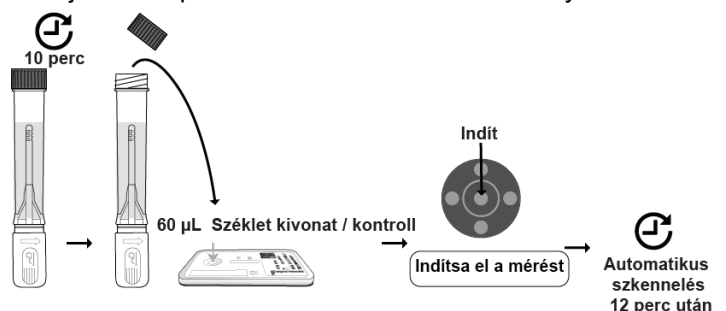
3.1. Eljárás belső időzítő esetén

QB2: használja a zöld RFID chipkártyát B-CALE-RCC720

QB3G (Fast Track Mode): amikor megjelenik a QB3G képernyőjén a felirat: “skip the incubation time”, vagyis, hogy átugorja-e az inkubációs időt, válassza a “NO” feliratot

QB3G (Fail Safe Mode): alapértelmezett beállítás

- Csomagolja ki a tesztkazettát és hagyja legalább 2 percig stabilizálódni a laboratóriumi körülmények között
- Pipetázzon 60 µL széklet extraktumot a tesztkazetta minta betöltő nyílásába.
- Helyezze a tesztkazettát az olvasó tesztkazetta tárolójába.
- Zárja be a tesztkazetta tartót és kezdje meg a mérést QB2 olvasónál a “start” gombbal, QB3G olvasó esetén válassza a “Start Measurement” (mérés kezdése) opciót.
- A szkennelés 12 perc (720 másodperc) múlva automatikusan indul.
- Alacsony/ magas kontrollok esetén: Ismétlje a 3.1 eljárást 60 µL kontrollokkal székletminta helyett.



3.2. Eljárás belső időzítő nélkül

QB2: Használja a fehér színű RFID chipkártyát B-CALE-RCC

QB3G (Fast Track Mode): amikor megjelenik a QB3G képernyőjén: “skip the incubation time”, vagyis, hogy átugorja-e az inkubációs időt, válassza a “YES” opciót.

QB3G (Fail Safe Mode): ez az opció nem elérhető

- Csomagolja ki a tesztkazettát és hagyja legalább 2 percig stabilizálódni a laboratóriumi körülmények között.
- Pipetázzon 60 µL széklet extraktumot a tesztkazetta betöltő nyílásába.
- Inkubáljon 12 +/- 1 percig (kézzel állítson be egy időzítőt).

- Helyezze a tesztkezzetát az olvasó tesztkezzetta tartójába.
- Szkenelje be a tesztkezzetát a Quantum Blue® Reader olvasóval azonnal, QB2 olvasónál a “start” gomb lenyomásával, QB3G esetén pedig a “Start Measurement” (Mérés indítása) opció választásával.
- Alacsony / magas kontrollok esetén: Ismételje meg a 3.2 folyamatot 60 µL kontrollal széklet extraktum helyett.



Megjegyzés: Nézzzen utána a Quantum Blue® Reader kézikönyvben a Quantum Blue® Reader olvasók alapfunkcióinak, hogyan működik, hogyan inicializál, illetve hogy hogyan kell a tesztmódszereket kiválasztani, továbbá hogy hogyan kell betölteni a lot-specifikus paramétereket az RFID chip kártyáról (QB2), vagy a QB+G esetén a vonalkód kártyáról a Quantum Blue® Reader, olvasóba. Biztosítsa, hogy a tesztkezzetta megfelelően legyen behelyezve a Quantum Blue® Reader, olvasóba – a leolvasó ablaknak kell először bekerülnie a tartóba. (1D ábra)

MINŐSÉGELLENŐRZÉS

- Amennyiben a teszt pontossága nem korrelál a megállapított határértékekkel, valamint az ismétlés kizárja a technikai hibát, ellenőrizze az alábbiakat: i) pipettázás, hőmérséklet szabályozás és időzítő, ii) a reagensek lejáratú ideje és iii) tárolási és inkubációs körülmények
- A Quantum Blue® Reader olvasó induláskori öntesztje érvényes eredményt kell, hogy adjon.

AZ EREDMÉNYEK VALIDÁLÁSA

- Ahhoz, hogy a teszt eredmény érvényes legyen, a kontrollcsíknak (C) minden esetben láthatónak kell Lennie (lásd 1A és 1B ábrák). Ez csak funkcionális teszt-kontrollként használható és nem alkalmazható a tesztcsík (T) interpretálására. Amennyiben a tesztcsík (T) a 12 perces inkubációs idő után nem detektálható (1A ábra), a székletminta kalprotektin-koncentrációja a kimutatási határérték alatt van. Amennyiben a 12 perces inkubáció után látható a tesztcsík (T) (1B ábra), a székletminta kalprotektin koncentrációja a Quantum Blue® Reader olvasóval meghatározható.
- Amennyiben csak a tesztcsík (T) látható a 12 perces inkubáció után (1C ábra), a teszt eredmény érvénytelen és a tesztet meg kell ismételni egy másik tesztkezzetával.
- Ha sem a kontrollcsík (C), sem a tesztcsík (T) nem látható a 12 perces inkubáció után (1D ábra), a teszt eredmény érvénytelen és a tesztet meg kell ismételni egy másik tesztkezzetával.

- Mivel a Quantum Blue® Reader olvasó lehetővé teszi a tesztcsík (T) és a kontrollcsík (C) kvantitatív kiértékelését, a kontrollcsík (C) egy további érvényeségi ellenőrzését kell lefolytatni. Ha a kontrollcsík (C) jelerőssége a 12 perces inkubáció után a küszöbérték alatt van, a teszt eredmény szintén érvénytelen és a tesztet meg kell ismételni egy másik tesztkezzetával.

STANDARDIZÁLÁS

- Nincs nemzetközileg, vagy országosan elismert referenciaanyag, vagy referencia mérési eljárás kalprotektinnek székletmintában történő elemzésére. A Quantum Blue® fCAL extended gyorsesztesztet a BÜHLMANN fCAL® ELISA (rendelési kód: EK-CAL) teszttel standardizálták, amely belső referenciaanyag használatával lett szabványosítva.
- A Quantum Blue® Reader olvasó a kalprotektin koncentráció meghatározására sarzsspecifikus standard görbét használ. A termék kalibrátor kombinált bizonytalanságának 95 %-os konfidencia intervalluma alacsonyabb, mint 20 %, a kontrollok kombinált bizonytalansága 30 % alatt van.
- A teszt tartománya 30 és 1000 µg/g között van.
- Kvantitatív kalprotektin koncentráció mérésére 850-1800 µg/g között, 850 µg/g feletti értékek esetén a vizsgálat újbóli elvégzése ajánlott a BÜHLMANN Quantum Blue® high range teszt segítségével (rendelési kód: LF-CHR25).

A MÓDSZER KORLÁTAI

- A BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended tesztet kizárólag human székletminták kalprotektin szintjének ellenőrzésére fejlesztették ki.
- A széklet kalprotektin értéke kiegészítő adatként szolgál az orvos számára a diagnosis felállításához, a szervi eredetű és a funkcionális betegség megkülönböztetésére, valamint az IBD folyamatos ellenőrzésére, nyomonkövetésére. Az eredményeket mindig a többi klinikai és laboratóriumi lelettel együtt kell értékelni.
- Az IBD betegség nyomonkövetése során a legjobb diagnosztikai pontosság eléréséhez és a klinikai relapszus lehetőségének pontos előrejelítéséhez legalább 4 hetes intervallumokban ajánlott többszörös széklet kalprotektin meghatározás elvégzése (ref. 19-20).
- Ritkán, rendkívül magas kalprotektin értékeknél (5000 µg/g felett, pl. akut CU-ban), a rendszer hajlamos lehet nagy dózisú horoghatást (high dose hook effect), vagyis az elvárt 1000 µg/g alatti értékeket mutatni. Ajánlatos heves tünetek esetén különleges figyelmet szentelni a 300 µg/g feletti értékeknek, mert ezek akut gyulladásra utalhatnak.
- Nem szteroid gyulladásgátlókat szedő betegek székletmintái gyakran emelkedett (NSAID) kalprotektin szintet mutatnak.
- 4 év alatti gyerekeknél, akiknek enyhén magas széklet kalprotektin szintjük van, az eredmények klinikailag nem értékelhetők (ref. 21-24).

AZ EREDMÉNYEK ÉRTELMEZÉSE

I. A SZERVI BETEGSÉGEK MEGKÜLÖNBÖZTETÉSE A FUNKCIONÁLIS GYOMOR-BÉLRENDSZERI BETEGSÉGEKTŐL

A széklet kalprotektin szint meghatározása megbízható és egyszerű segítség a szervi betegségek megkülönböztetésére a funkcionális gyomor-bélrendszeri betegségektől. (ref. 1-7).

Az eredménykategóriák a BÜHLMANN által végzett klinikai tanulmányok adatain alapulnak és a BÜHLMANN cég ajánlásai. Minden teszteredményt a beteg klinikai tüneteivel, kórtünetével és egyéb klinikai és laboratóiumi eredményeivel együtt kell értékelni.

Klinikai küszöbértékek

Az alábbi adatokat a BÜHLMANN fCAL® ELISA (order code: EK-CAL) teszttel határozták meg:

Egy nemzetközi klinikai tanulmányból 58 IBS-sel diagnosztizált beteg klinikai mintáit, továbbá 131 IBD-vel diagnosztizált beteg klinikai mintáit elemezték, és a 4. táblázatban látható eredményeket kapták.

Kalprotektin koncentráció	Értelmezés	Nyomonkövetés
< 80 µg/g	Normális	Nem szükséges
80 - 160 µg/g	Szürke zóna/Határérték	4 – 6 hetenkénti nyomonkövetés
> 160 µg/g	Magas	Szükség szerinti nyomonkövetés

4. táblázat

80 µg/g alatti kalprotektin érték

80 µg/g alatti kalprotektin értékek nem utalnak a gasztrointesztinális rendszer gyulladására. Alacsony kalprotektin értékek esetén nem szükséges a gyulladás eredetének invazív meghatározása. (ref 4.).

80 és 160 µg/g közötti kalprotektin értékek

80 és 160 µg/g közötti kalprotektin értékek, melyeket szürke-zóna szintnek is nevezünk, nem utalnak azonnali invazív tesztelésre igénylő aktív gyulladásra. Mindazonáltal a gyulladás meglétét nem lehet kizárni. Ajánlott a széklet kalprotektin szint újbóli mérése 4-6 hét elteltével, hogy meg lehessen határozni a gyulladás státuszát.

160 µg/g feletti kalprotektin értékek

160 µg/g feletti kalprotektin értékek neutrophil infiltrátumra utalnak a gasztrointesztinális traktusban, mely aktív gyulladásos betegséget jelezhet. Szakorvos által történő további vizsgálat ajánlott a teljes klinikai diagnosis érdekében.

Klinikai értékelés

A Quantum Blue® fCAL extended teszt alkalmas arra, hogy különbséget tegyen az IBD-s betegek és más, nem gyulladásos GI betegségekben, pl. IBS szenvedők között. A tesztnek ezt a képességét 278 betegből vett klinikai mintákból a CALEX® Cap mintavételi eszközzel nyert extraktumokkal vizsgálták. 124 beteget IBD-vel diagnosztizáltak végül (Crohn betegség, colitis ulcerosa, vagy nem meghatározott vastagbél gyulladás), 92 beteg szenvedett IBS-ben, és 62 betegnél jelentkezett hasi fájdalom és/vagy hasmenés, vagy más GI-vel összefüggő, nem gyulladásos állapot (ref. 5. táblázat). A végleges

diagnózist endoszkópos, és más klinikai leletekkel támasztották alá.

A klinikai szenzitivitás 80 µg/g-nál, 91.9 % és a klinikai specificitás 160 µg/g-nál 78.6 % az IBD és a GI-vel összefüggő nem gyulladásos (például IBS) betegségek megkülönböztetésében. A ROC görbe analízisében az AUC 0,9013. (lásd 6. táblázatot)

Az IBD és az IBS megkülönböztetésében a klinikai szenzitivitás 80 µg/g-nál 91.9 % és a klinikai specificitás 160 µg/g-nál 80.4 %. A ROC görbe elemzésében az AUC 0.913 (ref.7. táblázat).

Ezekhez a betegcsoportokhoz az optimális küszöb-kombinációt ROC analízissel lehet meghatározni 80 µg/g és 160 µg/g kalprotektin szint mellett, ami valamivel szigorúbb, mint egy olyan kombináció mint amiben magasabb a szenzitivitás egy alacsonyabb 50 µg/g küszöbértéknél ami kevésbé specifikus és egy magasabb felső küszöbnél 200 µg/g ahol a szenzitivitás valamivel

II. IBD nyomonkövetés

Klinikai küszöbértékek

A széklet kalprotektin meghatározása megbízható és egyszerű módja az IBD betegség nyomonkövetésének (ref. 7-18).

A bemutatott eredmények ajánlások, és ezek az értékek a közzétett cut off határértékek melyek publikációkban megjelent határérték adatok valamint klinikai hatékonysági vizsgálatok alapján történt. Javasolt, hogy a szakemberek egyéni beteg küszöbértékeket állítsanak fel a beteg remissziós időszakának alap kalprotektin szintje alapján.

100 µg/g alatti kalprotektin értékek

100 µg/g alatti széklet kalprotektin értékek megbízhatóan azt jelzik, hogy a betegnél alacsony a klinikai relapszus veszélye, elhagyható az invazív endoszkópos vizsgálat. (ref. 7-18).

100 és 300 µg/g közötti kalprotektin értékek

100-300 µg/g közötti érték azt jelzi, hogy szigorúbb ellenőrzésre van szükség a következő időszakban a betegség fejlődési tendenciájának megítéléséhez.

300 µg/g feletti kalprotektin szintek

300 µg/g feletti kalprotektin szinteknél a mérést meg kell ismételni, és amennyiben a magas szint továbbra is fennáll, azonnal további vizsgálatokat kell végezni (ref. 7-18).

Klinikai értékelés

A kalprotektin értékek és az endoszkóposan megállapított bélnyálkahártya-gyulladás foka közötti összefüggést három független vizsgálatban BÜHLMANN kalprotektin tesztekkel végzett vizsgálatokkal határozták meg (10. táblázat). A kalprotektin diagnosztikai értékét további három tanulmányban, határozták meg, mely során BÜHLMANN kalprotektin tesztekkel használtak: klinikai remisszió és relapszus előrejelzését a beteg tünete alapján, klinikai aktivitási indexet, nem tervezett terápia-eszkálációt, kórházi kezelést, vagy sürgősségi ellátást (11. táblázat).

TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK

A teljesítményjellemzőket a linearitás kivételével Quantum Blue® Reader 3rd Generáció olvasóval határozták meg. A linearitást mindkét olvasó generációval be tudták mutatni.

A Quantum Blue® fCAL extended tesztet mind a 2. és 3. generációs Quantum Blue® Reader olvasón validálták. A jelzett teljesítményjellemzők mindkét generációs olvasóra érvényesek.

Összehasonlítási módszer

Torzítás a klinikai döntési pontokon és átlagos torzítás ≤ 15%

A módszer összehasonlítási tanulmányt a CLSI EP09-A3 irányelv alapján készítették. 183 székletmintát dolgoztak fel a CALEX® Cap mintavételi eszközzel. Az extraktumokat 10 nappal később három különböző sarzsú Quantum Blue® fCAL extended reagenssel mérték. A 30,5 és 925,8 µg/g közötti végső kalprotektin koncentráció intervallumú referenciaértékeket BÜHMANN fCAL® ELISA teszttel mérték, kézi mérési és extrakciós módszerrel. Az eredmények a 12. és 13. táblázatokban vannak összefoglalva.

Pontosság/Helyreállítás: 80 %-120 %-on belül

Egymást követő 5 % and 10 % mintatérfigyatban, nyolc székletminta kivonatban a kalprotektin kalibráli anyag 60.2 µg/g and 120.4 µg/g kalprotektin csúcsot jelzett. Az eredeti mintákat a megfelelő mennyiségű extrakciós pufferrel egészítették ki. Az eredeti és a kiegészített mintákat 13 párhuzamos mérésnek vetették alá. Az eredményeket a 14. táblázatban láthatják.

Ismételhetőség: ≤ 25 % CV

Laboratóriumon belüli precizitás: ≤ 25 % CV

A reprodukálhatóság és a laboratóriumon belüli precizitás a Klinikai Laboratórium Minősítő Intézet (CLSI EP05-A3 irányelve szerint lett meghatározva, a 20 nap x 2 mérés x 2 ismétlés szabvány vizsgálati módszerrel. 6 darab 49.9 – 485.0 µg/g közötti kalprotektin koncentrációval rendelkező székletmint extraktumot teszteltek. Az eredményeket a 15. táblázat foglalja össze.

Sarzsok közötti pontosság: ≤ 25 % CV

A sarzsok közötti pontosságot a CLSI EP05-A3 irányelv alapján határozták meg, a 3 tétel x 5 nap x 5 ismétlés vizsgálati módszerrel. 6 darab, 55.3 - 552.5 µg/g közötti kalprotektin koncentrációval rendelkező székletminta extraktumot teszteltek. Az eredményeket a 16. táblázat foglalja össze.

Műszerek közötti reprodukálhatóság: ≤ 25 % CV

A műszerek közötti pontosságot a CLSI EP05-A3 irányelv alapján határozták meg, mely során 3 műszer x 5 nap x 5 ismétlés vizsgálati módszert használtak. 6 darab, 48.5 – 502.8 µg/g kalprotektin koncentrációjú székletminta extraktumot teszteltek. Az eredményeket a 17. táblázat foglalja össze.

Detektálási limit (LoD): ≤ 30 µg/g

A LoD-t a CLSI EP17-A2 irányelv alapján határozták meg, klasszikus megközelítéssel, parametrikus elemzéssel és a LoB < 20 µg/g-et nem-parametrikus elemzéssel.

Mennyiségi meghatározási limit (LoQ): ≤ 30 µg/g

A LoQ-t a CLSI EP17-A2 irányelv alapján határozták meg, 90 meghatározással és 25 % CV precíziós céllal.

Linearitás: 25.2 - 908.9 µg/g

A Quantum Blue® fCAL extended lineáris tartományát a CLSI EP06-A irányelv alapján határozták meg. A méréseket 10 ismétléssel végezték 4 teljes reagens sarzsón. A maximum eltérés a linearitástól 20 % vagy 15 µg/g, 75 µg/g alatti mintáknál, ami elfogadható. Az eredményeket a 18. táblázat foglalja össze.

Nagy dózisú horoghatás

A nagy dózisú horoghatás tesztelése két reagens sarzsón volt elvégezve. 1000 µg/g felett egészen 5000 µg/g a kalprotektin koncentráció minden mintában minden ismétlésnél pontos volt. Magasabb kalprotektin-koncentrációjú mintáknál (6308.2 - 11214.4 µg/g) az ismétléseknél alacsonyabb értékeket 1000 µg/g alatt (643.4 µg/g legalacsonyabb) figyeltek meg.

PREANALITIKA

CALEX® Cap extrakciós reprodukálhatóság ≤ 30 % CV

Az extrakciós reprodukálhatóságot a CLSI EP05-A3 irányelv alapján határozták meg a 2 nap x 2 operátor x 3 CALEX® Cap lot x 2 extrakció x 3 ismétlés modell alapján. 8 darab, 51.2 - 615.3 µg/g kalprotektin koncentrációjú székletminta extraktumot teszteltek. Az eredményeket a 19. táblázat foglalja össze.

ZAVARÓ ANYAGOK

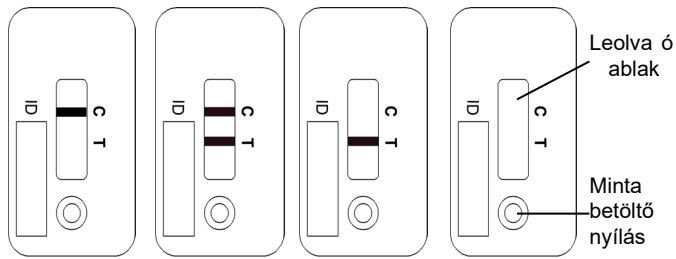
A Quantum Blue® fCAL extended teszt érzékenysége az orális gyógyszerek, étrendkiegészítők, haemoglobin, valamint az enteropatológiai mikroorganizmusokkal szemben, a CLSI EP07-A2 irányelv szerint lett meghatározva. Az eredmények 20 %-ot meghaladó torzítása interferencia volt.

Nem volt interferencia a 20. táblázatban felsorolt anyagokkal szemben a megjelölt koncentrációkig.

Nem volt interferencia detektálva a 21. táblázatban felsorolt enteropatológiai mikroorganizmusokkal szemben a jelölt kolóniaképző egységek (CFU) jelölt mennyiségéig székletkivonat mL-enként.

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK

Teszteredmények



Ábra1A

Ábra1B

Ábra1C

Ábra1D

ábra1

Klinikai tanulmányok – szervi betegség megkülönböztetése a funkcionális gasztrointesztinális betegségtől

Végső diagnózis	Beteg eredmények százalékos megoszlása Quantum Blue® fCAL extended tesztnél			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Total
IBD	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
IBS	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Egyéb GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

táblázat 5

IBD vs. non-IBD	Klinikai döntési pont	
	80 µg/g	160 µg/g
Érzékenység (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifititás (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)	

táblázat 6

IBD vs. IBS	Klinikai döntési pont	
	80 µg/g	160 µg/g
Érzékenység (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifititás (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)	

táblázat 7

IBD vs. non-IBD	Klinikai döntési pont	
	50 µg/g	200 µg/g
Érzékenység (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifititás (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%)

táblázat 8

IBD vs. IBS	Klinikai döntési pont	
	50 µg/g	200 µg/g
Érzékenység (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifititás (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%)

táblázat 9

nem-IBD - IBS + egyéb GI

CI – megbízhatósági intervallum

PPV – pozitív prediktív érték

NPV – negatív prediktív érték

ROC AUC – area under receiver operating characteristic curve

Klinikai tanulmányok – IBD nyomonkövetés

Calprotectin ¹ vs IBD aktivitás endoszkópos lelettel meghatározva	Tanulmány 1 Spanyolország (ref. 9)	Tanulmány 2 Spanyolország (ref. 10)	Tanulmány 3 Ausztrália, Új Zéland (ref.11)
Betegszám és demográfiai adatok	89 (CD ²) kor: 32-58 44% férfi	123 (UC ³) kor: 18-85 66.4% férfi	99 (CD ² reszekció után) kor: 29-47 46.5% m
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80.3%	53%

táblázat 10

¹ Tanulmány 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL és Quantum Blue® fCAL high range

Tanulmány 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = Crohn beteg

³ UC = Ulcerative Colitis beteg

Klinikai tanulmányok – IBD nyomonkövetés

Calprotectin ¹ vs bekövetkező klinikai remisszió, vagy relapszus	Tanulmány 4 UK (ref. 12)	Tanulmány 5 Spanyolország (ref. 13)	Tanulmány 6 Spanyolország (ref. 14)
Betegszám és demográfiai adatok	92 (CD ²) 38% férfi	30 (CD ²) adalimumab terápia Kor: 24-64 43.3% férfi	33 (CD ²) 20 (UC ³) influximab terápia Kor: 18-68 47.2% férfi
Utánkövetési idő kalprotektin teszt után	12 hónap	4 hónap	12 hónap
Betegek klinikai relapszusban követés után	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%

táblázat 11

¹ Tanulmány 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Tanulmány 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL és Quantum Blue® fCAL high range

² CD = Crohn beteg

³ UC = Ulcerative Colitis beteg

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK

Összehasonlítási módszer

Passing-Bablok Regression Analízis						
Görbe (95% CI)	Intercept [$\mu\text{g/g}$] (95% CI) nél	Bias at 80 $\mu\text{g/g}$ (95% CI) nél	Bias at 100 $\mu\text{g/g}$ (95% CI) nél	Bias at 160 $\mu\text{g/g}$ (95% CI) nél	Bias at 300 $\mu\text{g/g}$ (95% CI) nél	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

táblázat 12

Bland-Altman Analízis		
Átlag bias (95 % CI)	Lower LoA (95 % CI)	Felső LoA (95 % CI)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

táblázat 13

Regeneráció

Azo- osító	Csúcs- érték [$\mu\text{g/g}$]	Átlag Alapérték [$\mu\text{g/g}$]	Várt Csúcsérték k + Csúcsérték [$\mu\text{g/g}$]	Megfigyelt Csúcsérték k + Csúcsérték [$\mu\text{g/g}$]	Helyreállási Arány [%]
#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

táblázat 14

Laboratóriumi pontosság

Azo- osító	Átlag [$\mu\text{g/g}$]	db	Mérések Között (Ismételhetőség) %CV	futás között %CV	Napok Között %CV	Teljes Precizitás %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

táblázat 15

Pontosság lotszámoknál

Azo- osító	Átlag [$\mu\text{g/g}$]	db	Mérések Között (Ismételhetőség) %CV	Napok Között %CV	Lot-ok között %CV	Teljes Precizitás %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

táblázat 16

Műszer pontosság

Azo- osító	Átlag [$\mu\text{g/g}$]	n	Mérések Között (Ismételhetőség) %CV	Napok Között %CV	Készülékek Között %CV	Teljes Precizitás %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

táblázat 17

Linearitás

Hígítási Sorozat	Sarzs	Mérési Intervallum [$\mu\text{g/g}$]	R2	p-érték nem- lineáris együthtathoz	Lineáris Intervallum [$\mu\text{g/g}$]
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

táblázat 18: *jelentős

Elemzés előtti extrakció reprodukálhatósága

Azo- osító	Átlag [$\mu\text{g/g}$]	db	Futások között %CV	Között-				Teljes %CV
				Extrakció %CV	Napok %CV	Sarzs %CV	Operátor %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

táblázat 19

TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK

Zavaró anyagok

Kereskedelmi név	Aktív komponens	Koncentráció mg/50 mg széklet
Duofer Fol	Iron (II) sulfate (contains 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), pantothensäure (6 mg), biotin (0.15 mg), calcium (120 mg), magnesium (120 mg), zink (9.5 mg)	1.06
Hemoglobin	Hemoglobin	1.25

táblázat 20

Név	Teljes koncentráció (CFU/mL)
<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

táblázat 21

REFERENCIÁK

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 Lægeforen 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)

VÁLTOZÁSI NAPLÓ

Dátum	Verzió	Változás
2022-07-13	A4	<i>Módosítás A REAGENSEK TÁROLÁSA ÉS ELTARTHATÓSÁGI IDEJE fejezetben</i> <i>Módosítás a KIEGÉSZÍTŐ REAGENSEK ÉS ANYAGOK fejezetben</i> <i>Módosítás az ÓVINTÉZKEDÉSEK fejezetben</i> <i>Módosítás STANDARDIZÁLÁS fejezetben</i> <i>Módosítás a A MÓDSZER KORLÁTAI, a nagy dózisú horoghatás (high dose hook effect) vonatkozásában</i> <i>Módosítás a Klinikai EREDMÉNYEK ÉRTELMEZÉSE fejezetben a A SZERVI BETEGSÉGEK MEGKÜLÖNBÖZTETÉSE A FUNKCIONÁLIS GYOMOR-BÉLRENDSZERI BETEGSÉGEKTŐL szakaszban</i> <i>Módosítás a TELJESÍTMÉNYJELLEMZŐK fejezetben az teljesítmény adatokban</i> <i>Új, a ZAVARÓ ANYAGOK fejezet</i> <i>SZIMBÓLUMOK fejezet átdolgozása</i> <i>A szakértői testület száma, és a CE jel hozzáadása valamint a megfeleléség eljárás a IVDR 2017/746 alapján</i>

ESEMÉNYJELENTÉS EU ORSZÁGOKBAN

Amennyiben bármilyen komoly in incidens merül fel ezzel az eszközzel szemben, késedelem nélkül jelentse a gyártónak és az Ön tagországában illetékes kompetens hatóságnak.

SZÁLLÍTÁSI KÁR

Kérjük,hogy jelezze beszállítójának, ha a termék sérülten érkezett.

SZIMBÓLUMOK

A BÜHLMANN az ISO 15223-1 szabványban felsorolt és leírt szimbólumokat és jeleket használja. Ezenkívül a következő szimbólumok és jelek használatosak:

Symbol	Explanation
TC	Tesztkazetta
BUF EX	Extrakciós puffer
CONTROL L	Alacsony kontroll
CONTROL H	Magas kontroll
RCC	RFID Chip kártya
BCC	Vonalkód kártya

A készlet egyes részei szabadalmi oltalom alatt állnak EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

