



Quantum Blue[®] fCAL extended

Test quantitativo
del flusso laterale

Per uso diagnostico *in vitro*

LF-CALE25 25 tests

Data di pubblicazione: 2022-07-13
Version A4



Produttore

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Svizzera

Tel.: +41 61 487 12 12

Fax: +41 61 487 12 34

info@buhlmannlabs.ch

USO PREVISTO

BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended è un test diagnostico *in vitro* per la determinazione quantitativa della calprotectina in campioni di feci umane e viene impiegato come supporto alla valutazione dell'infiammazione della mucosa intestinale. I risultati del dosaggio possono essere impiegati come supporto alla diagnosi differenziale tra malattie gastrointestinali organiche infiammatorie (malattia infiammatoria intestinale (IBD), nello specifico la malattia di morbo di Crohn o colite ulcerosa (CU)) e funzionali (sindrome dell'intestino irritabile (IBS)) (rif. 1-7), in pazienti con dolore addominale cronico, nonché come supporto al monitoraggio della IBD (rif. 7-18).

Per l'uso in laboratorio.

PRINCIPIO DEL TEST

Il test consente la determinazione quantitativa dell'antigene calprotectin mediante un immunodosaggio a sandwich. Un anticorpo monoclonale di cattura (mAb) altamente specifico per la calprotectina è coattato sulla membrana di rilevazione. Un secondo anticorpo monoclonale di rilevazione, coniugato a oro colloidale viene depositato sul supporto di rilascio del coniugato e rilasciato nel sistema di reazione in seguito all'aggiunta dell'estratto diluito del campione di feci. Il complesso calprotectina/anti-calprotectina coniugato con oro si lega all'anticorpo anti-calprotectina coattato alla membrana (linea di rilevazione; banda di rilevazione) e il coniugato con oro anti-calprotectina in eccesso si lega all'anticorpo di capra anti-topo coattato alla membrana (linea di controllo; banda di controllo). Le intensità di del segnale della banda di rilevazione (T) e della banda di controllo (C) sono misurate quantitativamente con il BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

REAGENTI FORNITI E PREPARAZIONE

Reagenti	Quantità	Codice	Commenti
Cassetta di rilevazione	25 unità	B-LFCALUS-TC	Sigillata a vuoto in busta laminata
Tampone di estrazione	1 flacone 125 mL	B-CAL-EX	Pronto per l'uso
Controlli alto* / basso*	2 flaconi 0,5 mL	B-CALE-CONSET	Pronto all'uso
Carta chip RFID	1 unità	B-CALE-RCC	Carta RFID bianca
Carta chip RFID	1 unità	B-CALE-RCC720	Carta RFID verde
Carta con codice a barre	1 unità	B-CALE-BCC	Scheda di plastica 2D con codice a barre

Tabella 1

* I controlli contengono quantità lotto specifiche di calprotectina umana. Per le concentrazioni effettive far riferimento al foglio aggiuntivo QC.

VERIFICARE IL TEST KIT

I prodotti BÜHLMANN sono stati fabbricati con la massima attenzione e tutti gli sforzi possibili sono stati presi per assicurare la completezza di questo kit di test e della sua prestazione. Tuttavia, si consiglia di verificare il kit per la

condizione delle cassette di rilevazione e l'imballaggio, secondo i seguenti criteri:

- La validità della data di scadenza.
- Assenza di difetti dell'imballaggio (*per esempio*; assenza di perforazioni che potrebbero essere state causate da una manipolazione impropria).
- Assenza di difetti delle cassette di rilevazione (*per esempio*; assenza di graffi sulla membrana analitica).

Se una delle cassette di rilevazione non soddisfa i criteri menzionati sopra, si prega di usare un'altra cassetta.

CONSERVAZIONE E VALIDITÀ DEI REAGENTI

Reagenti non aperti	
Conservare a 2-8 °C. Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza indicata sulle etichette.	
Reagenti aperti	
Cassette di rilevazione	Le cassette di rilevazione estratte dalla busta di alluminio devono essere usate entro 4 ore.
Tampone di diluizione	Conservare per un massimo di 6 mesi a 2-8 °C dopo l'apertura.
Controlli Alto / Basso	Conservare per un massimo di 6 mesi a 2-8 °C dopo l'apertura.

Tabella 2

CONSERVAZIONE E VALIDITÀ DEI REAGENTI**I dispositivi di estrazione fecale**

I dispositivi di estrazione fecale descritti nella tabella 3 non sono forniti con il kit. I dispositivi di estrazione selezionati devono essere ordinati separatamente.

Kit di dispositivi di estrazione	Quantità	Codice
Dispositivo CALEX® Cap	Sono disponibili confezioni da 50, 200 o 500 provette contenenti 5 mL di tampone di estrazione ciascuna Pronte all'uso	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 dispositivi, costituiti da spatole e camere di raccolta feci	B-CAL-RD

Tabella 3

MATERIALI NECESSARI, MA NON FORNITI

- Miscelatore vortex per l'estrazione delle feci
- Pipette di precisione con puntali monouso: 10-100 µL, 100-1000 µL e 250-2500 µL
- Centrifuga
- Provette in polipropilene o polistirene di 5 mL per la diluizione degli estratti
- Timer (facoltativo)
- Quantum Blue® Reader fornito da BÜHLMANN (codice d'ordine: BI-POCTR-ABS)
- Salviette o carta da blotting

PRECAUZIONI**Precauzioni di sicurezza**

- I controlli di questo kit contengono componenti di origine umana. Benché testati e risultati negativi all'antigene di superficie HBV e agli anticorpi HCV e HIV1/2, i reagenti

devono essere maneggiati come potenzialmente infettivi e secondo le Buone Pratiche di Laboratorio (BLP) utilizzando le dovute precauzioni.

- Il tampone di estrazione e i controlli di questo test contengono componenti classificati conformemente al Regolamento (CE) N. 1272/2008: cloridrato di 2-metil-4-isotiazolin-3-one (conc. $\geq 0,0015\%$), pertanto i reagenti possono causare reazioni allergiche cutanee (H317).
- I campioni dei pazienti vanno gestiti adottando le precauzioni appropriate come se fossero potenzialmente infetti e in conformità alle Buone Pratiche di Laboratorio (BPL).
- **Reagenti:** Evitare il contatto dei reagenti con la pelle, occhi o le mucose. In caso di contatto, lavare immediatamente con abbondante acqua; altrimenti potrebbe verificarsi irritazione.
- I reagenti e gli agenti chimici devono essere trattati come rifiuti pericolosi e smaltiti in conformità con le linee guida o le normative nazionali in materia di sicurezza dei materiali a rischio biologico.

Precauzioni tecniche

Componenti del kit

- Il test deve essere eseguito a temperatura ambiente (18-28 °C).
- Tutti i reagenti e i campioni devono essere portati a temperatura ambiente (18-28 °C) prima di iniziare l'analisi.
- Una volta equilibrata a temperatura ambiente, rimuovere la cassetta del test dalla busta di alluminio. Lasciare che la cassetta del test si equilibri nell'ambiente di laboratorio per almeno 2 minuti prima di iniziare il test.
- Miscelare bene (con vortex) i reagenti primi dell'uso.
- I componenti non devono essere utilizzati dopo la data di scadenza riportata sulle etichette.
- Non mischiare reagenti di lotti diversi.
- Il test è progettato per estratti fecali preparati utilizzando il tampone di estrazione fornito nel kit o con il dispositivo CALEX® Cap. L'uso di altri tamponi di estrazione potrebbe portare a risultati errati.
- Non smontare le cassette del test.
- Maneggiare le cassette per il test con cura. Non contaminare la porta di caricamento del campione o la finestra di lettura attraverso il contatto con la pelle, altri liquidi, ecc. (figura 1D).
- Garantire una posizione piatta e orizzontale della cassetta del test durante l'esecuzione del test.
- Le cassette di rilevazione non vanno riutilizzate.

Procedura del test

- Leggere attentamente le istruzioni prima di eseguire il test. Le prestazioni del test subiranno un effetto negativo se si utilizzano reagenti diluiti in modo errato, gestiti o conservati diversamente da come specificato nelle presenti istruzioni per l'uso.
- Nota che ci sono due generazioni di lettori: Il Quantum Blue® Reader 2ª Generazione con numeri di serie tra 1000 e 3000 (QB2) e il Quantum Blue® Reader 3ª Generazione con numeri di serie superiori a 3000 (QB3G).

- Il QB2 deve essere acceso e programmato per il Quantum Blue® fCAL extended. Caricare il metodo di dosaggio impiegando la carta chip RFID (B-CALE-RCC o B-CALE-RCC720) prima di iniziare l'analisi (vedere il manuale del Quantum Blue® Reader).
- Il QB3G deve essere acceso e programmato per il dosaggio Quantum Blue® fCAL extended utilizzando la carta con codice a barre (B-CALE-BCC) o tramite selezione dal menu di analisi (solo Fast Track Mode). Per maggiori informazioni consultare il manuale del Quantum Blue® Reader.
- Utilizzare la carta RFID (QB2) / carta con codice a barre (QB3G) per modificare i parametri di test specifici per del lotto.
- I campioni manipolati in modo scorretto possono dare origine a risultati inesatti.
- Per ottenere risultati affidabili e quantitativi è importante omogeneizzare interamente il campione di feci nel tampone di estrazione all'interno del dispositivo di estrazione.
- Quando si usa BÜHLMANN Smart-Prep, è importante centrifugare gli estratti prima di conservarli. Centrifugare le provette per 5 minuti a 3000 xg. Dopo la centrifugazione il surnatante deve essere trasferito in una nuova provetta per la conservazione.

RACCOLTA, CONSERVAZIONE DEI CAMPIONI, STABILITÀ

Per la procedura di estrazione è necessario meno di 1 g di campione di feci native. Raccogliere il campione di feci in provette semplici.

Importante: Il campione deve essere raccolto senza l'aggiunta di nessun additivo chimici o biologici.

Trasporto dei campioni

I campioni di feci devono essere ricevuti per il processamento da parte del laboratorio entro 3 giorni dalla raccolta. I campioni di feci possono essere spediti a temperatura ambiente o refrigerati.

Conservazione dei campioni

I campioni di feci devono essere refrigerati a 2-8 °C ed estratti entro 3 giorni dalla ricezione in laboratorio. I campioni non vanno conservati a temperature elevate.

Stabilità degli estratti

Gli estratti di calprotectina fecale ottenuti con il dispositivo CALEX® Cap sono stabili a temperatura ambiente (23 °C) per 7 giorni e a 2-8 °C al massimo per 15 giorni. Per periodi di conservazione più lunghi, congelare gli estratti a -20 °C. Gli estratti congelati sono stabili per un periodo massimo di 23 mesi.

Gli estratti ottenuti con CALEX® Cap possono essere conservati e congelati direttamente dentro il dispositivo CALEX® Cap. Gli estratti possono subire al massimo 4 cicli di congelamento/ scongelamento. Prima della misurazione, lasciare equilibrare gli estratti a temperatura ambiente. Per il riutilizzo / rimisurazione degli estratti vedere il passo 2 sotto il capitolo procedura del test.

La calprotectina contenuta negli estratti ottenuti mediante metodi di pesatura manuale, BÜHLMANN Smart-Prep rimane stabile a 2-8 °C per ≤ 7 giorni o a -20 °C per 36 mesi.

PROCEDURA DEL TEST

La procedura si compone di tre fasi distinte:

1. Estrazione dei campioni di feci:

L'estrazione è descritta nelle istruzioni per l'uso fornite con i rispettivi sistemi di estrazione.

Dispositivo CALEX® Cap: I campioni di feci liquide possono essere pipettati direttamente nel dispositivo CALEX® Cap. Svitare il tappo blu e pipettare 10 µL di campione di feci nel dispositivo. Richiudere il dispositivo CALEX® Cap e vortexare secondo la procedura di estrazione descritta e illustrata nelle Istruzioni per l'uso fornite insieme al dispositivo CALEX® Cap.

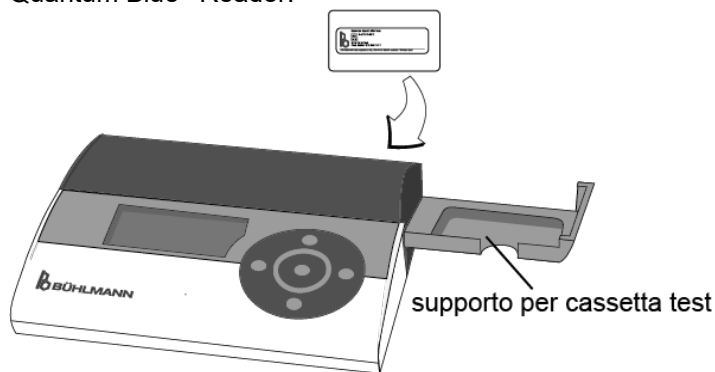
2. Trattamento del campione:

- **Smart Prep:** Dopo l'estrazione, fare stabilizzarsi l'estratto del campione di feci per almeno 10 minuti. Diluire il surnatante 1:10 con il tampone di estrazione (es. 50 µL di estratto e il 450 µL di tampone di estrazione) e mescolare bene. Lasciare equilibrare i campioni per almeno 5 minuti a 18-28 °C prima di procedere alla prossima fase (fase no. 3).
- **Dispositivo CALEX® Cap:** Dopo l'estrazione, fare stabilizzarsi l'estratto del campione di feci per almeno 10 minuti con l'estremità col tappo bianco rivolta verso il basso. Svitare il cappuccio blu. Il supernatante può essere utilizzato senza ulteriore diluizione nel test a flusso laterale.

3. Dosaggio a flusso laterale e lettura:

QB2

Due metodi alternativi possono essere caricati dalla rispettiva carta chip RFID: B-CALE-RCC720 (con timer interno) o B-CALE-RCC (senza timer interno). Caricare i parametri specifici del lotto dalla carta chip RFID sul Quantum Blue® Reader.

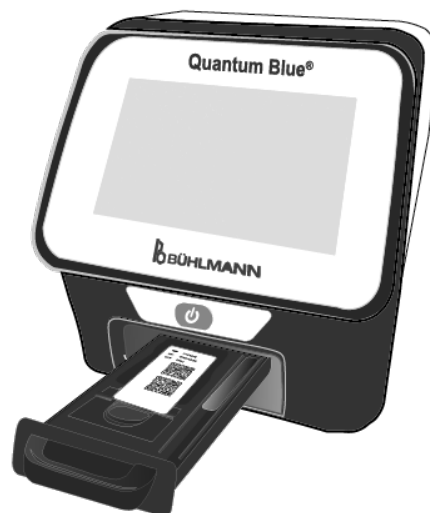


QB3G

Per misurare i campioni con QB3G, BÜHLMANN mette a disposizione due diverse modalità operative: Fast Track Mode o Fail Safe Mode. Prima di avviare il dosaggio, informarsi della modalità operativa in cui il proprio lettore sta funzionando.

Il metodo di analisi può essere caricato dalla carta con codice a barre (Fast Track e Fail Safe Mode) o, se è stato usato in precedenza, selezionato dal menu di analisi (solo Fast Track Mode). Le misurazioni in Fast Track Mode possono essere effettuate con o senza timer interno. Le misurazioni in Fail Safe Mode possono essere effettuate solo con timer interno.

Seguire le istruzioni riportate sullo schermo di QB3G. Per le modalità Fast Track e Fail Safe Mode si possono consultare anche le Guide rapide a QB3G.



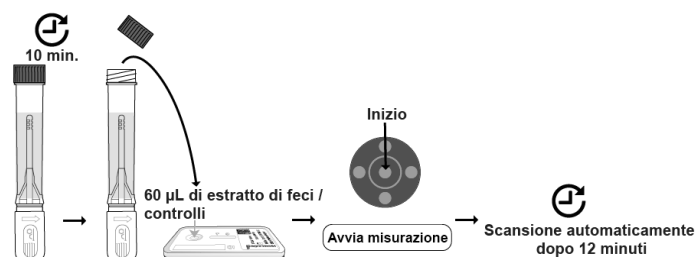
3.1 Metodo con timer interno

QB2: utilizzare la carta chip RFID verde B-CALE-RCC720

QB3G (Fast Track Mode): quando QB3G chiede se si desidera saltare il tempo di incubazione, selezionare "NO"

QB3G (Fail Safe Mode): impostazione predefinita

- Estrarre dalla confezione la cassetta del test ed equilibrarla per almeno 2 minuti nell'ambiente di laboratorio.
- Aggiungere 60 µL di estratto di feci sulla porta di carico del campione nella cassetta.
- Caricare la cassetta nell'apposito vano a scorrere per cassetta del Quantum Blue® Reader.
- Chiudere il supporto della cassetta del test e avviare la misurazione premendo il pulsante di inizio su QB2 oppure l'opzione "Avvia misurazione" su QB3G.
- La scansione inizia automaticamente dopo 12 minuti (720 secondi).
- Per i controlli basso / alto: Ripetere il punto 3.1 utilizzando 60 µL di controllo, invece del estratto di feci diluito.



3.2 Metodo senza timer interno

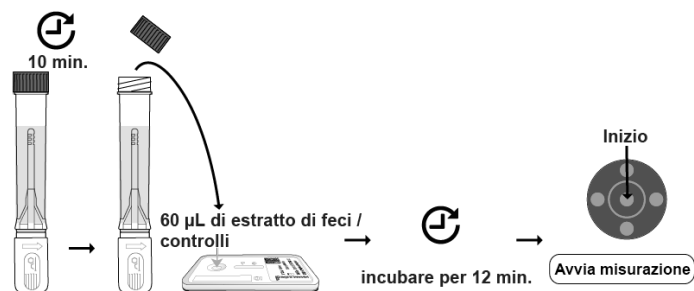
QB2: utilizzare la carta chip RFID bianca B-CALE-RCC

QB3G (Fast Track Mode): quando QB3G chiede se si desidera saltare il tempo di incubazione, selezionare "Sì"

QB3G (Fail Safe Mode): opzione non disponibile

- Estrarre dalla confezione la cassetta del test ed equilibrarla per almeno 2 minuti nell'ambiente di laboratorio.

- Aggiungere 60 µL di estratto di feci sulla porta di carico del campione nella cassetta
- Incubare per 12 minuti +/-1 minuto (impostare un timer manuale).
- Caricare la cassetta nell' apposito vano a scorrere per cassetta del Quantum Blue® Reader.
- Eseguire immediatamente la scansione della cassetta del test con Quantum Blue® Reader premendo il pulsante di inizio su QB2 oppure l'opzione "Avvia misurazione" su QB3G.
- Per i controlli basso / alto: Ripetere il punto 3.2 utilizzando 60 µL di controllo, invece del estratto di feci diluito.



Nota: consultare il manuale del proprio Quantum Blue® Reader per imparare le funzioni basilari e come inizializzare e far funzionare i lettori Quantum Blue® Reader, in particolare come selezionare i metodi di analisi e come caricare i parametri lotto-specifici dalla scheda chip RFID (QB2) / carta con codice a barre (QB3G) sul Quantum Blue® Reader. Accertarsi che la cassetta del test sia stata inserita correttamente nel Quantum Blue® Reader, con la finestra di lettura per prima (figura 1D).

CONTROLLO DI QUALITÀ

- Se la prestazione del dosaggio non correla con i limiti stabiliti e la ripetizione del test esclude errori tecnici, si controllino gli aspetti seguenti: i) dispositivi di pipettaggio, controllo della temperatura e temporizzazione, ii) data di scadenza dei reagenti e iii) condizioni di conservazione e incubazione.
- Il risultato del self-test, che viene eseguito quando si accende il Quantum Blue® Reader, deve essere valido.

VALIDAZIONE DEI RISULTATI

- Per un risultato valido, la banda di controllo (C) deve in ogni caso essere visibile (vedere figure 1A e 1B). Tale banda rappresenta unicamente un controllo funzionale del test e non può essere utilizzata per interpretare la banda di rilevazione (T). Se la banda di rilevazione (T) non è rilevabile dopo 12 minuti di incubazione (figura 1A), la concentrazione di calprotectina presente nel campione di feci è al di sotto del limite di rilevazione. Se la banda di rilevazione (T) è rilevabile dopo 12 minuti d'incubazione (figura 1B), la concentrazione di calprotectin presente nel campione di feci viene misurata tramite il Quantum Blue® Reader.
- Se è rilevabile solo la banda di rilevazione (T) dopo 12 minuti d'incubazione (figura 1C), il risultato non è valido

e il test con il Quantum Blue® fCAL extended deve essere ripetuto con una nuova cassetta.

- Se né la banda di controllo (C), né la banda di rilevazione (T) sono rilevabili dopo 12 minuti di incubazione (figura 1D), il risultato non è valido e il test con il Quantum Blue® fCAL extended deve essere ripetuto con una nuova cassetta.
- Dal momento che il Quantum Blue® Reader effettua una valutazione quantitativa sia delle bande di rilevazione (T) che di controllo (C), una ulteriore verifica della banda di controllo (C) è necessaria. Se l'intensità di segnale della banda di controllo (C) è inferiore alla soglia specifica dopo 12 minuti d'incubazione, il risultato non è valido e il test con il Quantum Blue® fCAL extended deve essere ripetuto con una nuova cassetta.

STANDARDIZZAZIONE

- Non esistono materiali di riferimento riconosciuti a livello nazionale o internazionale o procedure di misurazione di riferimento per l'analita calprotectina nei campioni di feci. Il Quantum Blue® fCAL extended è standardizzato con il BÜHLMANN fCAL® ELISA (codice d'ordine: EK-CAL), che è standardizzato utilizzando materiale di riferimento interno.
- Il BÜHLMANN Quantum Blue® Reader utilizza una curva standard lotto-specifica per calcolare la concentrazione di calprotectina. L'intervallo di confidenza al 95% dell'incertezza composta dei calibratori del prodotto è inferiore al 20,0%, l'incertezza composta dei controlli inferiore al 30,0%.
- L'intervallo del dosaggio è compreso tra 30 e 1000 µg/g.
- Per ottenere risultati quantitativi per la concentrazione di calprotectina tra 850 e 1800 µg/g, i campioni con concentrazione superiori a 850 µg/g possono essere riesaminati con il saggio BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL high range (codice: LF-CHR25).

LIMITAZIONI

- I reagenti forniti con il kit Quantum Blue® fCAL extended sono destinati alla determinazione di livelli di calprotectina solo in campioni di feci umane.
- I valori di calprotectina fecale sono intesi come supporto per la diagnosi nel distinguere malattie organiche da malattie funzionali e come supporto per il monitoraggio di malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). I risultati devono essere sempre interpretati in abbinamento ad altri esami clinici e di laboratorio.
- Per il monitoraggio delle MICI si consiglia di eseguire più misure di calprotectina fecale ad intervalli massimi di 4 settimane, al fine di ottenere la migliore accuratezza diagnostica per la previsione di recidive cliniche nei pazienti (rif. 19-20).
- In rari casi in cui i livelli di calprotectina sono estremamente elevati (oltre 5000 µg/g, es. nel caso di colite ulcerosa acuta), il sistema di test potrebbe esibire un effetto gancio a dose elevata e misurare valori inferiori al limite superiore previsto di 1000 µg/g in regime lineare. Si consiglia di prestare particolare attenzione in caso di misure superiori a 300 µg/g qualora accompagnate da forti sintomi.

- I pazienti che assumono regolarmente farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) possono esibire livelli elevati di calprotectina fecale.
- I risultati non possono essere clinicamente applicabili a bambini di età inferiore ai 4 anni, i quali presentano livelli di calprotectina lievemente più alti (rif. 21-24).

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I. Differenziazione della malattia gastrointestinale organica da quella funzionale

La determinazione dei livelli di calprotectina può essere usata come supporto semplice e affidabile per differenziare le malattie gastrointestinali organiche da quelle funzionali (rif. 1-7).

Le categorie dei risultati sono basate su dati ottenuti in studi clinici eseguiti da BÜHLMANN e costituiscono le raccomandazioni di BÜHLMANN. Tutti i risultati dei test devono essere interpretati congiuntamente alle informazioni disponibili dai sintomi clinici del paziente, dalla anamnesi e da altri risultati clinici e di laboratorio.

Soglie cliniche

I seguenti dati sono stati stabiliti usando il dispositivo BÜHLMANN fCAL® ELISA (codice ordine EK-CAL).

Per ottenere i valori descritti nella tabella 3, sono stati analizzati i risultati ottenuti in uno studio clinico internazionale condotto su 58 campioni clinici di pazienti con diagnosi di IBS e 131 campioni clinici di pazienti con diagnosi di IBD.

Concentrazione di calprotectina	Interpretazione	Follow-up
< 80 µg/g	Normale	Nessuno
80 - 160 µg/g	Zona grigia/Borderline	Follow-up entro 4-6 settimane
> 160 µg/g	Elevata	Ripetere ogni qualvolta necessario

Tabella 4

Valori di calprotectina inferiori a 80 µg/g

I valori di calprotectina fecale <80 µg/g non sono indicative di infiammazione nel tratto gastrointestinale. È probabile che i pazienti con livelli bassi di calprotectina non necessitano di procedure invasive per determinare la causa dell'infiammazione.

Valori di calprotectina compresi tra o uguali a 80 e 160 µg/g

I livelli intermedi di calprotectina fecale compresi tra o uguali a 80 e 160 µg/g, detti anche livelli nella zona grigia, non sono direttamente indicativi di un'infiammazione attiva che richieda un controllo immediato con l'esecuzione di test invasivi. Tuttavia non si può escludere la presenza di infiammazione. Si raccomanda di rivalutare il livello della calprotectina dopo 4-6 settimane per determinare lo stato infiammatorio.

Valori di calprotectina maggiori di 160 µg/g

I valori di calprotectina fecale >160 µg/g sono indicativi di infiltrati di neutrofili nel tratto gastrointestinale; pertanto questo può segnalare la presenza di una malattia infiammatoria in fase attiva. Per ottenere una diagnosi clinica completa si suggerisce di procedere con le appropriate procedure investigative da parte di specialisti.

Valutazione clinica

La capacità di Quantum Blue® fCAL extended di differenziare tra IBD e altre malattie gastrointestinali (GI) non infiammatorie, inclusa la IBS, è stata valutata su campioni clinici raccolti da 278 pazienti e estratti utilizzando il dispositivo CALEX® Cap. Di questi pazienti, 124 pazienti hanno avuto una diagnosi finale di IBD (morbo di Crohn, colite ulcerosa o colite indeterminata), 92 una diagnosi di IBS e 62 presentavano dolore addominale e/o diarrea, o altre condizioni non infiammatorie GI-correlate (vedi tabella 5). La diagnosi finale è stata confermata sia endoscopicamente sia tramite altri risultati clinici.

Nella differenziazione tra IBD e condizioni non infiammatorie GI-correlate, inclusa la IBS, si può ottenere una sensibilità clinica del 91,9% a 80 µg/g e una specificità clinica dell'78,6% a 160 µg/g. Dall'analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic) è risultata una AUC (area sotto la curva) di 0,901 (vedere la tabella 6).

Nella differenziazione tra IBD e IBS, si può ottenere una sensibilità clinica del 91,9% a 80 µg/g e una specificità clinica dell'80,4% a 160 µg/g. Dall'analisi della curva ROC è risultata una AUC di 0,913 (vedere la tabella 7).

È stato possibile definire una combinazione di cut-off ottimale mediante un'analisi ROC per questi pool di pazienti pari a 80 µg/g e a 160 µg/g di calprotectina che è leggermente più stringente rispetto a una combinazione con **cut-off minimo a 50 µg/g**, più sensibile ma con prestazioni di specificità inferiori, e **cut-off massimo a 200 µg/g** con sensibilità leggermente minore (tabelle 8 e tabelle 9).

II. Monitoraggio della IBD

Soglie cliniche e valutazione

La determinazione della calprotectina fecale è una procedura affidabile e semplice a supporto del monitoraggio dei pazienti con IBD (rif. 7-18).

Le categorie dei risultati mostrate costituiscono soltanto delle raccomandazioni e la loro determinazione è basata sulla valutazione globale dei valori di cut-off e degli studi sulle prestazioni cliniche pubblicati. Si consiglia ai medici di stabilire le soglie individuali di ogni paziente determinando il livello basale di calprotectina del paziente durante la remissione della malattia.

Valori di calprotectina inferiori a 100 µg/g

I livelli di calprotectina fecale inferiori a 100 µg/g possono indicare in modo affidabile i pazienti, a basso rischio di recidiva clinica, in remissione endoscopica nei quali si possono evitare le procedure endoscopiche invasive (rif. 7-18).

Valori di calprotectina nel range 100-300 µg/g

I livelli di calprotectina fecale nel range 100-300 µg/g possono indicare la necessità di controlli più ravvicinati nel periodo successivo per valutare l'andamento della malattia.

Valori di calprotectina superiori a 300 µg/g

In caso di livelli di calprotectina fecale superiori a 300 µg/g l'esame va ripetuto e, se l'aumento dei livelli è confermato, è necessario eseguire altri accertamenti (rif. 7-18).

Valutazione clinica

La correlazione tra livelli di calprotectina e stato infiammatorio della mucosa intestinale del paziente, valutato

tramite endoscopia, è stata stabilita da tre studi indipendenti che si sono avvalsi di test Calprotectina BÜHLMANN per la (tabella 10). Il valore diagnostico della calprotectina nel prevedere la remissione e la recidiva clinica, in base ai sintomi del paziente, agli indici di attività clinica, alla necessità non pianificata di incrementare la terapia, al ricovero o all'emergenza, è stato determinato in tre studi utilizzando i test Calprotectina BÜHLMANN, (tabella 11).

CARATTERISTICHE DI PRESTAZIONE

Le caratteristiche di prestazione sono state stabilite con Quantum Blue® Reader 3ª generazione, con l'eccezione della linearità presentata per entrambe le generazioni di lettori.

Quantum Blue® fCAL extended è stato convalidato su entrambi gli strumenti Quantum Blue® Reader 2ª e 3ª generazione. Le specifiche delle prestazioni indicate sono valide per entrambe le generazioni di lettori.

Confronto metodi

Scostamento ai valori decisionali clinici e bias medio: ≤15%:

Lo studio sul confronto dei metodi è stato condotto secondo le linee guida CLSI EP09-A3. Centottantatre (183) campioni di feci estratti con il dispositivo CALEX® Cap sono stati misurati in 10 giorni con tre lotti di reagenti estesi Quantum Blue® fCAL. I valori di riferimento, con un intervallo di concentrazione finale di calprotectina da 30,5 a 925,8 µg/g, sono stati stabiliti in uno studio clinico con il BÜHLMANN fCAL® ELISA utilizzando il metodo di pesatura ed estrazione manuale. I risultati sono riassunti nelle tabelle 12 e 13.

Accuratezza / Recupero: entro l'80%-120%

Otto estratti di campioni di feci sono stati dosati con 60,2 µg/g e 120,4 µg/g di calprotectina nel materiale di calibrazione degli estratti di feci, rispettivamente al 5% e al 10% del volume dell'estratto del campione. I campioni "baseline" sono stati dosati con il corrispondente volume di tampone di estrazione. I campioni "baseline" e "baseline + spike" sono stati misurati in 13 repliche. I risultati sono riassunti nella tabella 14.

Precisione (ripetibilità): ≤25% CV

Precisione intra-laboratorio: ≤25% CV

La riproducibilità e la precisione intra-laboratorio sono state determinate secondo le linee guida EP05-A3 del CLSI usando il seguente disegno di studio: 20 giorni x 2 analisi x 2 replicati. Sono stati testati sei estratti di campioni fecali riuniti insieme con concentrazioni di calprotectina variabili da 49,9 - 485,0 µg/g. I risultati sono riassunti nella tabella 15.

Precisione inter-lotto: ≤25% CV

La precisione tra lotti è stata determinata secondo le linee guida EP05-A3 del CLSI applicando il seguente disegno di studio: 3 lotti x 5 giorni x 5 replicati e un modello di analisi della varianza a effetti casuali. Sono stati testati 6 estratti di campioni fecali con concentrazioni di calprotectina variabili da 55,3 a 552,5 µg/g. I risultati sono riassunti nella tabella 16.

Riproducibilità tra strumenti: ≤25% CV

La precisione interstrumentale è stata stabilita secondo la linea guida CLSI EP05-A3 utilizzando un disegno di studio con 3 strumenti x 5 giorni x 5 repliche. Sono stati testati sei estratti di campioni di feci con concentrazioni di calprotectina che vanno da 48,5 a 502,8 µg/g. I risultati sono riassunti nella tabella 17.

Limite di rilevabilità (Limit of Detection, LoD): ≤30 µg/g

Il LoD è stato stabilito secondo la linea guida CLSI EP17-A2 utilizzando l'approccio classico, l'analisi parametrica e un LoB <20 µg/g, determinato utilizzando un'analisi non parametrica.

Limite di quantificabilità (Limit of Quantification, LoQ): ≤30 µg/g

Il LoQ è stato determinato secondo le linee guida EP17-A2 del CLSI, basandosi su 90 determinazioni e un obiettivo di precisione valutato come coefficiente di variazione (CV) del 25%.

Linearità: 25.2 a 908.9 µg/g

Il range di linearità di BÜHLMANN fCAL® ELISA è stato determinato secondo le linee guida EP06-A del CLSI. Le misurazioni sono state eseguite in 10 repliche su un totale di quattro lotti di reagenti. È stata ammessa una deviazione massima dalla linearità del 20% o di 15 µg/g, per campioni inferiori a 75 µg/g. I risultati sono riassunti nella tabella 18.

Effetto "hook" alle concentrazioni elevate

Il test dell'effetto gancio ad alta dose è stato eseguito su due lotti di reagenti. I campioni con concentrazioni di calprotectina fino a 5000 µg/g sono stati correttamente indicati come superiori a 1000 µg/g per tutti i replicati. Per i campioni con valori di concentrazione di calprotectina più alti (6308,2 - 11214,4 µg/g) sono stati osservati replicati con valori inferiori a 1000 µg/g (643,4 µg/g il più basso).

PREANALISI

Riproducibilità dell'estrazione – CALEX® Cap: ≤ 30% CV

La riproducibilità dell'estrazione è stata determinata secondo le linee guida EP05-A3 del CLSI utilizzando il design 2 giorni x 2 operatori x 3 lotti di CALEX® Cap x 2 estrazioni x 3 replicati. Sono stati testati otto campioni fecali con concentrazioni di calprotectina comprese tra 51,2 - 615,3 µg/g. I risultati sono riassunti nella tabella 19.

SOSTANZE INTERFERENTI

La suscettibilità del test Quantum Blue fCAL® extended a farmaci orali, integratori nutrizionali, emoglobina e microrganismi enteropatologici è stata analizzata secondo le linee guida EP07-A2 del CLSI, utilizzando il range di lavoro esteso. Nei risultati, un bias eccedente il 20% è stato considerato interferenza.

Non sono emerse interferenze con le sostanze elencate nella tabella 20, fino alle concentrazioni indicate. Non sono emerse interferenze con i microrganismi enteropatologici elencati nella tabella 21, fino alle quantità di unità formanti colonie (CFU) indicate per mL di estratto di campione di fece.

TABELLE E FIGURE

Risultati dei test

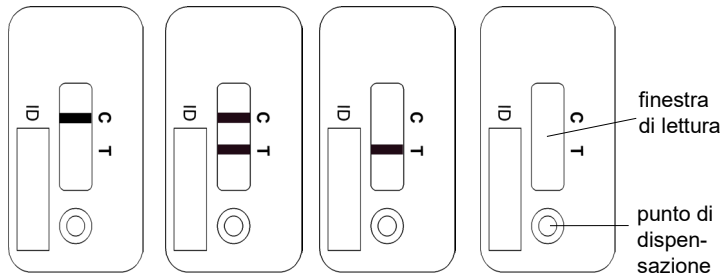


Figura 1A Figura 1B Figura 1C Figura 1D

Figura 1

Studio clinico – Differenziazione della malattia gastrointestinale organica da quella funzionale

Diagnosi finale	Distribuzione dei risultati dei pazienti in numero (percentuale) all'interno dei range diagnostici di Quantum Blue® fCAL extended			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Totale
IBD	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
IBS	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Altre patologie GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tabella 5

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

Tabella 6

IBD vs. IBS	Soglia decisionale clinica	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilità (IC 95%)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specificità (IC 95%)	67.4% (56.8%, 76.8%)	80.4% (70.9%, 88.0%)
PPV (IC 95%)	79.2% (71.6%, 85.5%)	85.0% (77.3%, 90.9%)
NPV (IC 95%)	86.1% (75.9%, 93.1%)	77.1% (67.4%, 85.0%)
AUC ROC (IC 95%)	0.913 (0.876, 0.950)	

Tabella 7

IBD vs. non-IBD	Soglia decisionale clinica	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilità (IC 95%)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specificità (IC 95%)	50.6% (42.5%, 58.8%)	83.8% (77.0%, 89.2%)
PPV (IC 95%)	61.0% (53.8%, 67.9%)	79.7% (71.5%, 86.4%)
NPV (IC 95%)	94.0% (86.5%, 98.0%)	83.2% (76.4%, 88.7%)

Tabella 8

IBD vs. IBS	Soglia decisionale clinica	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilità (IC 95%)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specificità (IC 95%)	52.2% (41.5%, 62.7%)	83.7% (74.5%, 90.6%)
PPV (IC 95%)	73.0% (65.5%, 79.7%)	86.7% (79.1%, 92.4%)
NPV (IC 95%)	90.6% (79.3%, 96.9%)	74.8% (65.2%, 82.8%)

Tabella 9

non-IBD - IBS + altre patologie GI

IC – intervallo di confidenza

PPV – valore predittivo positivo

NPV – valore predittivo negativo

AUC ROC: area sottostante la curva ROC (Receiver Operating Characteristic)

Studio clinico – Monitoraggio della IBD

Calprotectina ¹ vs attività della IBD determinata tramite endoscopia	Studio 1 Spagna (ref. 9)	Studio 2 Spagna (ref. 10)	Studio 3 Australia, Nuova Zelanda (ref.11)
Numero di pazienti e caratteristiche demografiche	89 (CD ²) Età: 32-58 44% uomini	123 (UC ³) Età: 18-85 66.4% uomini	99 (CD ² dopo resezione) Età: 29-47 46.5% uomini
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80.3%	53%

Tabella 10

¹ Studio 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL e Quantum Blue® fCAL high range
Studio 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = pazienti con morbo di Crohn

³ UC = pazienti con colite ulcerosa

Studio clinico – Monitoraggio della IBD

Calprotectina ¹ vs futura remissione o recidiva clinica	Studio 4 Regno Unito (ref. 12)	Studio 5 Spagna (ref. 13)	Studio 6 Spagna (ref. 14)
Numero di pazienti e caratteristiche demografiche	92 (CD ²) 38% uomini	30 (CD ²) terapia con adalimumab Età: 24-64 43.3% uomini	33 (CD ²) 20 (UC ³) terapia con infliximab Età: 18-68 47.2% uomini
Durata del follow-up dopo misurazione della calprotectina	12 mesi	4 mesi	12 mesi
Pazienti in recidiva clinica dopo il follow-up	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%

Tabella 11

¹ Studio 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Studio 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL e Quantum Blue® fCAL high range

² CD = pazienti con morbo di Crohn

³ UC = pazienti con colite ulcerosa

TABELLE E FIGURE

Confronto tra metodi

Analisi di regressione di Passing-Bablok						
Pendenza (IC 95%)	Intercetta [µg/g] (IC 95%)	Bias a 80 µg/g (IC 95%)	Bias at 100 µg/g (IC 95%)	Bias a 160 µg/g (IC 95%)	Bias a 300 µg/g (IC 95%)	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

Tabella 12

Analisi di Bland-Altman		
Bias medio (IC 95%)	Limite concor-danza inferiore (IC 95%)	Limite concor-danza superiore (IC 95%)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tabella 13

Recupero

ID	Spike valore [µg/g]	Basale media [µg/g]	Basale atteso + spiking [µg/g]	Basale osservato + spiking [µg/g]	Tasso di recupero [%]
#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

Tabella 14

Precisione intra-laboratorio

ID	Media [µg/g]	n	Nella singola analisi (Riproducibilità) %CV	Tra analisi %CV	Tra giorni %CV	Precisione e totale %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

Tabella 15

Precisione inter-lotto:

ID	Media [µg/g]	n	Nella singola analisi (Riproducibilità) %CV	Tra giorni %CV	Tra lotti %CV	Precisione e totale %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

Tabella 16

Precisione tra strumenti

ID	Mean [µg/g]	n	Within-run (Riproducibilità) %CV	Tra- giorno %CV	Tra- operatori %CV	Precisione totale %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

Tabella 17

Linearità

Diluizioni	Lot	Range di misurazione testato [µg/g]	R2	Valore di p per il coefficiente non lineare	Range lineare [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

Tabella 18: *significativa

Preanalisi Riproducibilità dell'estrazione

ID	Media [µg/g]	n	Tra analisi %CV	Tra-				Totale %CV
				estrazioni %CV	giorno %CV	lotti %CV	operatori %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

Tabella 19

TABELLE E FIGURE

Sostanze interferenti

Nome commerciale	Principio attivo	Concentrazione mg/50 mg fecale)
Duofer Fol	Solfato di ferro (II) (contiene 0,4 mg di acido folico)	0.11
Prednisone	Prednisone	0.31
Imurek	Azatioprina	0.19
Salofalk	Mesalamine; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazole	0.18
Asacol	Mesalazina; 5-ASA	2.50
Vancocin	Vancomicina	2.00
Bactrim	Sulfametoxazolo + Trimethoprim	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloxacina	1.25
Vitamina E	DL- α -Tocoferolo acetato	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
Emoglobina	Emoglobina	1.25

Tabella 20

Nome	Concentrazione finale (CFU/mL di estratto fecale)
<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

Tabella 21

RIFERIMENTI

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)

REGISTRO DELLE MODIFICHE

Data	Versione	Modifica
2022-07-13	A4	<p>Aggiornamento al capitolo <i>Conservazione e durata di conservazione dei reagenti</i></p> <p>Aggiornamento al capitolo <i>Reagenti e materiali forniti in aggiunta</i></p> <p>Aggiornamento al capitolo <i>Precauzioni</i></p> <p>Aggiornamento al capitolo <i>Standardizzazione</i></p> <p>Aggiornamento a <i>limitazione</i> per quanto riguarda l'effetto gancio ad alta dose</p> <p>Aggiornamento ai dati sulle prestazioni cliniche nel capitolo <i>Distinguere la malattia organica dalla malattia gastrointestinale funzionale, valutazione clinica</i></p> <p>Aggiornamento dei dati sulle prestazioni nel capitolo <i>Caratteristiche delle prestazioni</i></p> <p>Introduzione del capitolo <i>Sostanze interferenti</i></p> <p>Revisione del Capitolo <i>Simboli</i></p> <p>Aggiunta del numero di ente notificato al marchio CE – procedura di valutazione della conformità conformemente al Regolamento sui dispositivi diagnostici in vitro (IVDR) 2017/746</p>

SEGNALAZIONE DI INCIDENTI NEGLI STATI MEMBRI UE

Si prega di segnalare immediatamente al produttore e alle autorità competenti del proprio paese eventuali incidenti gravi avvenuti in relazione all'uso di questo dispositivo.

DANNI DOVUTI ALLA SPEDIZIONE

Informare il proprio distributore se il prodotto è stato ricevuto danneggiato.

SIMBOLI

BÜHLMANN utilizza i simboli e i segni elencati e descritti in ISO 15223-1. Inoltre, vengono utilizzati i seguenti simboli e segni:

Simbolo	Spiegazione
TC	Cassette di rilevazione
BUF EX	Tampone di diluzione
CONTROL L	Controllo Basso
CONTROL H	Controllo Alto
RCC	Carta chip RFID
BCC	Carta con codice a barre

Parti del kit sono protette da brevetto EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

