



Quantum Blue[®] fCAL extended

Kvantitativ
Lateral flow-analyse

For *in-vitro*-diagnostisk bruk

LF-CALE25 25 tester

Utgivelsesdato: 2022-07-13
Versjon A4



Produsent

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Sveits

Tlf.: +41 61 487 12 12

Faks: +41 61 487 12 34

info@buhlmannlabs.ch

TILTENKT BRUK

BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended er en *in-vitro*-diagnostisk analyse for kvantitativ fastsettelse av kalprotektin i avføringsprøver fra mennesker, til hjelp i vurdering av betennelse i tarmslimhinnen. Analyseresultatene kan brukes som et hjelpemiddel i diagnostisering ved å skille mellom organisk betennelsessykdom i mage-tarm-kanalen (inflammatorisk tarmsyndrom, IBD, spesielt Crohns sykdom eller ulcerativ kolitt, UC) og funksjonell sykdom (irritabel tarm-syndrom, IBS) (ref. 1-7), hos pasienter med kroniske magesmerter, og som en hjelp i overvåking av IBD-sykdom (ref. 7-18).

Kun til bruk i laboratorium.

ANALYSEPRINSIPPER

Analysen er utformet for selektiv måling av kalprotektin-antigen ved sandwich-immunanalyse. Testmembranen er belagt med et monoklonalt oppfangende antistoff (mAb) som er svært spesifikt for kalprotektin. Den andre monoklonale påvisningsantistoff som er konjugert til gullkolloider, er avsatt på konjugatfrigjøringsputen og frigjøres inn i reaksjonssystemet etter at den ekstraherte og fortyndede avføringsprøven er tilsatt. Kalprotektin/-antikalprotektin-gullkonjugatet binder seg til antikalprotektin-konjugatet som er belagt på testmembranen (testlinjen), og det gjenværende frie antikalprotektin-gullkonjugatet binder seg til antimus-antistoffet fra geit, som er belagt på testmembranen (kontrollinjen). Signalintensiteten til testlinjen (T) og kontrollingen (C) måles kvalitativt av BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

MEDFØLGENDE REAGENSER OG KLARGJØRING

Reagenser	Mengde	Kode	Kommentarer
Testkassett	25 stk.	B-LFCALUS-TC	vakuumforseglet i en foliepose
Ekstraksjonsbuffer	1 flaske 125 mL	B-CAL-EX	Klar til bruk
Kontroller lav*/høy*	2 hetteglass 0,5 mL	B-CALE-CONSET	Klar til bruk
RFID-chipkort	1 stk.	B-CALE-RCC	Hvitt plastkort
RFID-chipkort	1 stk.	B-CALE-RCC720	Grønt plastkort
Strekkodekort	1 stk.	B-CALE-BCC	Plastkort med 2D-strekkode

Tabell 1

* Kontrollene inneholder lotspesifikke mengder med nativt humant kalprotektin. Se det ekstra kvalitetskontrolldatabladet for faktiske konsentrasjoner.

SJEKK TESTSETTET

BÜHLMANN-produkter er fremstilt med størst mulig omhu, og alle mulige tiltak er iverksatt for å sikre at dette testsettet og dets ytelse er fullstendige. Vi anbefaler likevel å kontrollere testsettet med tanke på testkassetten og posens tilstand basert på følgende kriterier:

- Utløpsdato

- At posen er i feilfri stand (dvs. uten perforeringer som kan være forårsaket av feilaktig håndtering).
- At testkassetten er i feilfri stand (dvs. uten riper på analysemembranen).

Dersom testkassetten ikke oppfyller disse kriteriene, skal en annen testkassett brukes.

REAGENSENES HOLDBARHET OG OPPBEVARING

Uåpnede reagenser	
Oppbevares ved 2–8 °C. Ikke bruk reagensene etter utløpsdatoen som er trykt på etikettene.	
Åpnede reagenser	
Testkassett	Testkassetter som er tatt ut av folieposen, må brukes innen 4 timer.
Ekstraksjonsbuffer	Oppbevares i opptil 6 måneder ved 2–8 °C etter åpning.
Kontroller lav/høy	Oppbevares i opptil 6 måneder ved 2–8 °C etter åpning.

Tabell 2

TILLEGGSEVERTE REAGENSER OG MATERIALER

Fekale ekstraksjonsenheter

Fekale ekstraksjonsenheter beskrevet i tabell 3 følger ikke med i settet. De valgte ekstraksjonsenhetene må bestilles separat.

Ekstraksjonsenhetssett	Mengde	Kode
CALEX® Cap enhet	Pakker med 50, 200 eller 500 rør er tilgjengelig, fylt med 5 mL ekstraksjonsbuffer Klar til bruk	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 rør bestående av spateler og basehetter	B-CAL-RD

Tabell 3

MATERIALER SOM ER NØDVENDIGE, MEN SOM IKKE FØLGER MED

- Vorteksblender for ekstraksjon av avføring
- Presisjonspipetter med engangsspisser: 10–100 µL, 100–1000 µL og 250–2500 µL
- Sentrifuge
- 5 mL polypropylen- eller polystyrenrør for fortykning av ekstraktene
- Tidtager (ekstrautstyr)
- Quantum Blue® Reader tilgjengelig fra BÜHLMANN (bestillingskode: BI-POCTR-ABS)
- Mykt tørkepapir eller trekkpapir

FORHOLDSREGLER

Sikkerhetsforanstaltninger

- Kontrollene i denne analysen inneholder komponenter av human opprinnelse. Selv om reagensene er testet og funnet negative for HBV-overflateantigener, HCV- og HIV1/2-antistoffer, skal de håndteres som om de kan overføre infeksjoner, og skal håndteres i henhold til God laboratoriepraksis (GLP) ved bruk av egnede forholdsregler.
- Ekstraksjonsbufferen og kontrollene i dette settet inneholder komponenter som er klassifisert i samsvar

med Regulativ (EF) nr. 1272/2008: 2-metyl-4-isotiazolin-3-one hydroklorid (kons. $\geq 0,0015\%$), og derfor kan reagensene gi allergiske hudreaksjoner (H317).

- Pasientprøver skal håndteres som om de kan overføre infeksjoner, og skal håndteres i henhold til God laboratoriepraksis (GLP) ved bruk av egnede forholdsregler.
- **Reagenser:** Unngå at reagensene kommer i kontakt med hud, øyne eller slimhinner. Hvis kontakt skulle forekomme, vask umiddelbart med store mengder vann. Hvis ikke kan det oppstå irritasjon.
- Reagenser og kjemikalier må behandles som farlig avfall i henhold til nasjonale retningslinjer eller forskrifter for biologisk farlig avfall.

Tekniske forholdsregler

Komponenter i settet

- Analysen må utføres ved romtemperatur (18–28 °C).
- Alle reagenser og testprøver må utlignes til romtemperatur (18–28 °C) før analysen påbegynnes.
- Når prøvene er utlignet til romtemperatur, tas testkassetten ut av folieposen. La testkassetten utlignes i laboratoriemiljøet i minst 2 minutter før analysen påbegynnes.
- Bland godt (vorteks) reagensene før bruk.
- Settets komponenter må ikke brukes etter utløpsdatoen som er trykt på etikettene.
- Ikke bland forskjellige reagensloter.
- Analysen er laget for fekale ekstrakter som er klargjort ved bruk av ekstraksjonsbufferen som finnes i settet, eller med CALEX® Cap-enhet. Bruk av andre ekstraksjonsbufferer kan gi gale resultater.
- Ikke demonter testkassetten.
- Håndter testkassetten med forsiktighet. Ikke kontaminer prøvelastingsporten eller avlesningsvinduet via hudkontakt, andre væsker osv. (figur 1D).
- Påse at testkassetten ligger flatt og vannrett mens analysen utføres.
- Testkassetter kan ikke gjenbrukes.

Analyseprosedyre

- Les instruksjonene nøye før du utfører analysen. Analysens ytelse vil påvirkes negativt dersom reagensene fortynnes feil, håndteres eller oppbevares under andre forhold enn dem som er angitt i denne bruksanvisningen.
- Vær oppmerksom på at det finnes to generasjoner avlesere: Quantum Blue® Reader 2. generasjon med serienummer mellom 1000 og 3000 (QB2) og Quantum Blue® Reader 3. generasjon med serienummer over 3000 (QB3G).
- QB2 må slås på og programmeres for Quantum Blue® fCAL extended-analyse. Last inn analysemetoden ved bruk av RFID-chipkortet (B-CALE-RCC eller B-CALE-RCC720) før du starter analysen (se håndboken for Quantum Blue® Reader).
- QB3G må slås på og programmeres for Quantum Blue® fCAL extended-analyse enten ved bruk av strekkodekortet (B-CALE-BCC) eller ved å velge fra testmenyen

(Kun hurtigmodus). Du finner mer informasjon i håndboken for Quantum Blue® Reader.

- Bruk RFID-chipkortet (QB2)/strekkodekortet (QB3G) for å endre lottspesifikke testparametere.
- Pasientprøver som ikke håndteres på riktig måte, kan gi unøyaktige resultater.
- For å få pålitelige og kvantitative resultater er det viktig å homogenisere avføringsprøven helt i ekstraksjonsbuffer inne i ekstraksjonsenheten.
- Når man bruker BÜHLMANN Smart-Prep, er det viktig å sentrifugere ekstraktene før oppbevaring. Sentrifuger rørene i 5 minutter ved 3000 x g. Etter sentrifugering må supernatanten overføres til et nytt oppbevaringsrør.

PRØVETAKING, LAGRING, STABILITET

Det trengs mindre enn 1 g nativ avføring til ekstraksjonsprosedyren. Samle inn avføringsprøver i vanlige rør.

Viktig: Prøven må samles inn uten noen kjemiske eller biologiske tilsetningsstoffer.

Transport av prøver

Avføringsprøver skal mottas for behandling i laboratoriet innen 3 dager etter innsamling. Prøvene kan transporteres ved romtemperatur eller avkjølt.

Lagring av prøver

Avføringsprøver skal avkjøles ved 2–8 °C og ekstraheres innen 3 dager etter at de er mottatt i laboratoriet. Ikke oppbevar prøver ved høye temperaturer.

Ekstraktets stabilitet

Fekale kalprotektineksrakter som er innhentet med CALEX® Cap-enheten, er stabile ved romtemperatur (23 °C) i 7 dager, og ved 2–8 °C i opptil 15 dager. Hvis ekstraktene skal oppbevares lenger, skal de fryses ved -20 °C. Frosne ekstrakter er stabile i en periode på opptil 23 måneder.

CALEX® Cap-ekstrakter kan oppbevares og fryses direkte i CALEX® Cap-enheten. Ekstrakter tåler fire fryse-tine-sykluser. La frosne ekstrakter utlignes til romtemperatur før de måles. Se trinn 2 under kapitlet Analyseprosedyre for gjenbruk/gjenmåling av ekstraktene.

Fekale kalprotektineksrakter innhentet av BÜHLMANN Smart-Prep er stabile ved 2–8 °C i ≤ 7 dager eller ved -20 °C i 36 måneder.

ANALYSEPROSEDYRE

Analyseprosedyren består av tre trinn:

1. Ekstraksjon av avføringsprøver

Ekstraksjonen er beskrevet i bruksanvisningen som følger med den respektive ekstraksjonsenheten.

CALEX® Cap-enhet: Flytende avføringsprøver kan pipetteres direkte inn i CALEX® Cap-enheten. Skru av den blå hetten og pipetter 10 μ L avføringsprøve i enheten. Sett hetten tilbake på CALEX® Cap-enheten og gå videre til virvlingstrinnet i henhold til ekstraksjonsprosedyren som er beskrevet og illustrert i bruksanvisningen som leveres med CALEX® Cap-enheten.

2. Prøvebehandling

- Smart-Prep: La avføringsprøven hvile i 10 minutter etter ekstrahering. Fortynn supernatanten 1:10 med

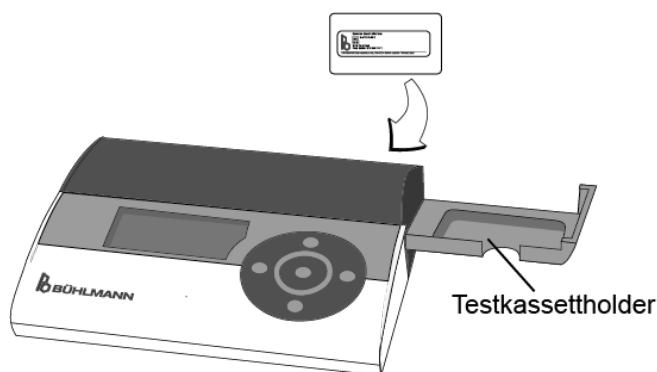
ekstraksjonsbuffer (f.eks. 50 µL avføringsekstrakt og 450 µL ekstraksjonsbuffer) og bland godt. La prøvene utlignes i minst 5 minutter ved 18–28 °C før du går videre til neste trinn (trinn nr. 3).

- CALEX® Cap-enhet: La avføringsprøven hvile i 10 minutter etter ekstrahering, med det hvite hodet på enheten nedover. Skru av den blå hetten. Supernatanten kan brukes uten ytterligere fortykning i lateral flow-analysen.

3. Prosedyre for lateral flow-analyse og avlesning

QB2

To alternative metoder kan lastes inn fra det respektive RFID-chipkortet: B-CALE-RCC720 (med innebygd tidtaker) eller B-CALE-RCC (uten innebygd tidtaker). Velg ett av RFID-chipkortene før du starter eksperimentene. Last inn analysemetoden ved bruk av RFID-chipkortet på Quantum Blue® Reader.



QB3G

To ulike driftsmoduser er tilgjengelige fra BÜHLMANN for å måle prøver med QB3G: Hurtigmodus og sikkermodus. Før du starter analysen, må du finne ut hvilken driftsmodus din avleser virker i.

Analysemetoden kan lastes inn fra strekkodekortet (Hurtigmodus eller sikkermodus) eller, hvis metoden har vært brukt tidligere, velges fra testmenyen (Kun hurtigmodus). Målinger kan utføres med eller uten en innebygd tidtaker i hurtigmodus. Målinger i sikkermodus kan kun utføres med en innebygd tidtaker.

Følg instruksjonene på skjermen på QB3G. Du kan også se hurtigveiledningen for QB3G for hurtigmodus og sikkermodus.



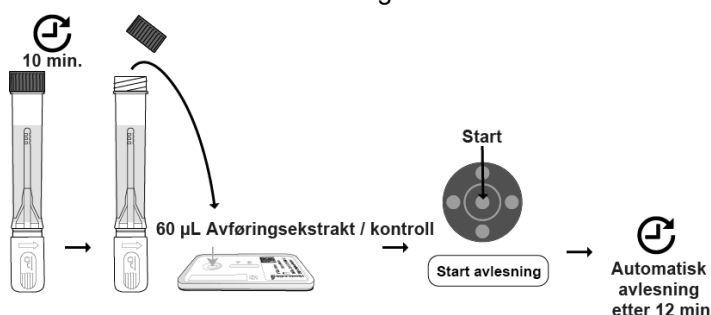
3.1. Metode med innebygd tidtaker

QB2: Bruk det grønne RFID-chipkortet B-CALE-RCC720

QB3G (Hurtigmodus): Velg "NO" (Nei) når QB3G ber deg om å hoppe over inkubasjonstiden

QB3G (Sikkermodus): Standardinnstilling

- Pakk ut testkassetten og utlign i minst 2 minutter i laboriemiljøet.
- Tilsett 60 µL avføringsekstrakt på testkassetts prøvelastingsport.
- Last inn testkassetten på leserens testkassettholder.
- Lukk testkassettholderen og start målingen ved å trykke på start-knappen på QB2 eller alternativet "Start Measurement" (Start måling) på QB3G.
- Skanningen starter automatisk etter 12 minutter (720 sekunder).
- For høye/lave kontroller: Gjenta trinn 3.1 med 60 µL kontroller i stedet for avføringsekstrakt.



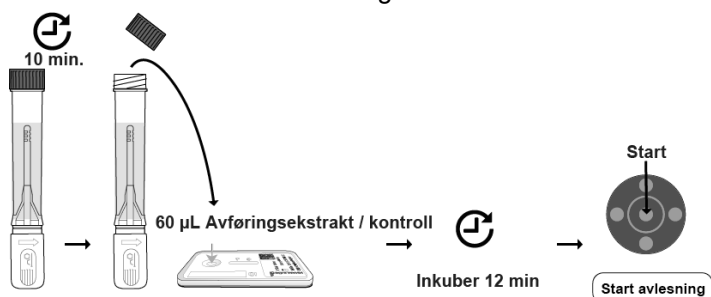
3.2. Metode uten innebygd tidtaker

QB2: Bruk det hvite RFID-chipkortet B-CALE-RCC

QB3G (Hurtigmodus): Velg "YES" (Ja) når QB3G ber deg om å hoppe over inkubasjonstiden

QB3G (Sikkermodus): Alternativet er ikke tilgjengelig

- Pakk ut testkassetten og utlign i minst 2 minutter i laboriemiljøet.
- Tilsett 60 µL avføringsekstrakt på testkassetts prøvelastingsport.
- Inkuber i 12 minutter +/- 1 minutt (still inn en tidtaker manuelt).
- Last inn testkassetten på leserens testkassettholder.
- Skann testkassettholderen med Quantum Blue® Reader umiddelbart ved å trykke på start-knappen på QB2 eller alternativet "Start Measurement" (Start måling) på QB3G.
- For høye/lave kontroller: Gjenta trinn 3.2 med 60 µL kontroller i stedet for avføringsekstrakt.



Merknad: Se håndboken for Quantum Blue® Reader for å lære om de grunnleggende funksjonene og hvordan du starter opp og bruker Quantum Blue® Readers, særlig Quantum Blue® fCAL extended

hvordan du velger analysemetode og hvordan du laster inn bestemte parametere fra RFID-chipkortet (QB2) / strekkodekortet (QB3G) på Quantum Blue® Reader. Pass på at testkassetten settes inn i Quantum Blue® Reader på riktig måte, med avlesningsvinduet først (figur 1D).

KVALITETSKONTROLL

- Hvis analysens ytelse ikke samsvarer med de fastsatte grensene, og gjentakelse utelukker tekniske feil, skal du sjekke følgende muligheter: i) pipettering, temperaturkontroll og tidtaking ii) reagensenes utløpsdato og iii) oppbevarings- og inkubasjonsforhold.
- Resultatene av selvtesten til Quantum Blue® Reader som utføres ved oppstart, må være gyldig.

VALIDERING AV RESULTATER

- For at testresultatet skal være gyldig, må kontrollinjen (C) være synlig i alle tilfeller (se figur 1A og 1B). Den brukes kun som en kontroll av testens funksjon og kan ikke brukes til å tolke testlinjen (T). Hvis testlinjen (T) ikke er synlig etter 12 minutters inkubasjonstid (figur 1A), er konsentrasjonen av kalprotektin i avføringsprøven under påvisningsgrensen. Hvis testlinjen (T) er synlig etter 12 minutters inkubasjonstid (figur 1B), beregnes konsentrasjonen av kalprotektin i avføringsprøven av Quantum Blue® Reader.
- Hvis bare testlinjen (C) er synlig etter 12 minutters inkubasjonstid (figur 1C), er testresultatet ugyldig, og analysen må gjentas med en annen testkassett.
- Hvis verken kontrollinjen (C) eller testlinjen (T) er synlig etter 12 minutters inkubasjonstid (figur 1D), er testresultatet ugyldig, og analysen må gjentas med en annen testkassett.
- Ettersom Quantum Blue® Reader tillater en kvantitativ evaluering av testlinjen (T) og kontrollinjen (C), utføres en ekstra gyldighetstest av kontrollinjen (C). Hvis kontrollinjens (C) signalintensitet er under en terskel etter 12 minutters inkubasjonstid, er også testen ugyldig og analysen må gjentas med en annen testkassett.

STANDARDISERING

- Det finnes ingen internasjonalt eller nasjonalt anerkjente referansematerialer eller referansemålingsprosedyrer for kalprotektinanalytt i avføringsprøver. Quantum Blue® fCAL extended er standardisert med BÜHLMANN fCAL® ELISA (bestillingskode: EK-CAL), som er standardisert ved bruk av internasjonalt referansemateriale.
- Quantum Blue® Reader bruker en lotspesifikk standardkurve for å beregne kalprotektinkonsentrasjonen. 95 % konfidensintervallet for den samlede usikkerheten til produktkalibratoren er lavere enn 20,0 %, og den samlede usikkerheten til kontrollene er lavere enn 30,0 %.
- Analyseområdet er mellom 30 og 1000 µg/g.
- For å få kvantitative resultater for kalprotektinkonsentrasjon mellom 850 og 1800 µg/g kan prøver med høye avlesninger over 850 µg/g testes på nytt med BÜHLMANN Quantum Blue® high range-testen (bestillingskode: LF-CHR25).

BEGRENSNINGER

- Reagenser som leveres med BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended-settet, er kun ment for fastsettelse av kalprotektinnivåer i avføringsprøver fra mennesker.
- Fekale kalprotektinverdier er ment som et hjelpemiddel i diagnostisering ved å skille mellom organisk sykdom og funksjonell sykdom, og til hjelp i IBD-overvåking. Resultatene skal alltid vurderes i sammenheng med andre kliniske funn og laboratoriefunn.
- For overvåking av IBD-sykdom har det vært antydning av flere fekale kalprotektinmålinger utført med opptil 4 ukers intervaller, har den beste diagnostiske nøyaktigheten i å forutsi klinisk tilbakefall hos pasienter (ref. 19-20).
- I sjeldne tilfeller, når kalprotektinnivåene er ekstremt høye (over 5000 µg/g, f.eks. ved akutt UC), kan systemet ha en tendens til en høydose hook-effekt, som kan føre til verdier under den forventede grensen på 1000 µg/g for analyseområdet. Det anbefales å være spesielt oppmerksom på resultater over 300 µg/g når de ledsages av sterke symptomer.
- Pasienter som regelmessig tar NSAID-er, kan ha økte fekale kalprotektinnivåer.
- Resultatene har kanskje ikke klinisk gyldighet hos barn under 4 år som har lett forhøyede fekale kalprotektinnivåer (ref. 21-24).

TOLKNING AV RESULTATER

I. SKILLE MELLOM ORGANISK SYKDOM OG FUNKSJONELL GASTROINTESTINAL SYKDOM

Fastsettelse av fekale kalprotektinnivåer kan brukes som et pålitelig og enkelt hjelpemiddel i å skille organiske fra funksjonelle gastrointestinale sykdommer (ref. 1-7).

Resultatkategoriene er basert på data fra kliniske studier utført av BÜHLMANN, og er BÜHLMANNs anbefalinger. Alle analyseresultater skal tolkes i sammenheng med tilgjengelig informasjon fra pasientens kliniske symptomer, medisinske historikk samt andre kliniske funn og laboratoriefunn.

Kliniske terskler

Følgende data ble fastsatt med BÜHLMANN fCAL® ELISA (bestillingskode: EK-CAL).

Resultater fra 58 kliniske prøver fra pasienter diagnostisert med IBS og 131 kliniske prøver fra pasienter diagnostisert med IBD, fra en internasjonal klinisk studie, ble analysert for å få verdiene som er beskrevet i tabell 4.

Kalprotektinkonsentrasjon	Tolkning	Oppfølging
< 80 µg/g	Normal	Ingen
80–160 µg/g	Gråsoner/borderline	Oppfølging innen 4–6 uker
> 160 µg/g	Forhøyet	Gjenta etter behov

Tabell 4

Kalprotektinnivåverdier under 80 µg/g

Fekale kalprotektinverdier <80 µg/g indikerer ikke betennelse i mage-tarmkanalen. Pasienter med lave kalprotektinverdier trenger sannsynligvis ikke invasive prosedyrer for å fastsette årsaken til betennelsen.

Kalprotektinverdier mellom og lik 80 og 160 µg/g

Middels fekale kalprotektinverdier mellom og lik 80 og 160 µg/g, også kalt gråsonenivåer, er ikke direkte indikative for en aktiv betennelse som krever umiddelbar oppfølging med invasiv testing. En betennelse kan imidlertid ikke utelukkes. Det anbefales å evaluere fekale kalprotektinverdinivåer på nytt etter 4 til 6 uker, for å fastslå betennelsesstatus.

Kalprotektinnivåverdier over 160 µg/g

Fekale kalprotektinverdier >160 µg/g indikerer nøytrofitt infiltrat i mage-tarm-kanalen. Derfor kan dette tyde på en aktiv betennelsessykdom. Ytterligere egnede undersøkelsesprosedyrer av spesialister anbefales for å få en total klinisk diagnose.

Klinisk evaluering

Quantum Blue® fCAL extended-testens evne til å skille mellom pasienter med IBD og andre ikke-inflammatoriske GI-sykdommer, inkludert IBS, ble evaluert ved bruk av kliniske prøver innsamlet fra 278 pasienter og ekstrahert ved bruk av CALEX® Cap-enhet. Ett hundre og tjuetre (124) pasienter hadde en endelig diagnose med IBD (Crohns sykdom, ulcerativ kolitt eller ubestemt kolitt), 92 pasienter hadde IBS og 62 pasienter hadde magesmerter og/eller diaré eller andre GI-relaterte ikke-inflammatoriske tilstander (se tabell 5). Endelig diagnose ble støttet av endoskopiske og andre kliniske funn.

En klinisk følsomhet på 91,9 % ved 80 µg/g og en klinisk spesifisitet på 78,6 % ved 160 µg/g kan nås i differensiering mellom IBD og GI-relaterte ikke-inflammatoriske tilstander, inkludert IBS. Analyse av ROC-kurve ga en AUC på 0,901 (se tabell 6).

En klinisk følsomhet på 91,9 % ved 80 µg/g og en klinisk spesifisitet på 80,4 % ved 160 µg/g kan nås i differensiering mellom IBD og IBS. Analyse av ROC-kurve ga en AUC på 0,913 (se tabell 7).

Den optimale grenseverdi-kombinasjonen for disse pasienten kan defineres ved ROC-analyse ved 80 µg/g og 160 µg/g kalprotektin, som er noe strengere enn en kombinasjon av **en mer følsom nedre grenseverdi på 50 µg/g** med lavere ytelse i spesifisitet, og **en øvre grenseverdi på 200 µg/g** med noe lavere følsomhet (tabell 8 og 9).

II. IBD-overvåking

Kliniske terskler

Fastsettelse av fekalt kalprotektin er også en pålitelig og enkel måte å bidra i overvåking av IBD-pasienter på (ref. 7-18).

De viste resultatkategoriene er anbefalinger, og de er fastsatt basert på sammenfattet kunnskap om publiserte studier av grenseverdier og ytelse. Helsepersonell rådes til å etablere individuelle terskler for pasientene ved å fastsette pasientens kalprotektinnivå ved baseline under sykdomsremisjon.

Kalprotektinnivåverdier under 100 µg/g

Fekale kalprotektinnivåverdier under 100 µg/g kan pålitelig indikere pasienter med lav risiko for klinisk tilbakefall, i endoskopisk remisjon, der invasive endoskopiske prosedyrer kan unngås (ref. 7-18).

Kalprotektinnivåverdier mellom 100 og 300 µg/g

Fekale kalprotektinnivåverdier mellom 100 og 300 µg/g kan indikere at det er nødvendig med tettere kontroll i den følgende perioden, for å vurdere tendensene i sykdomsutviklingen.

Kalprotektinnivåverdier over 300 µg/g

Fekale kalprotektinnivåverdier over 300 µg/g skal gjentas og dersom forhøyede nivåer blir bekreftet, skal man foreta ytterligere undersøkelsesprosedyrer (ref. 7-18).

Klinisk evaluering

Korrelasjonen mellom kalprotektinnivåer og inflammasjonsstatus i pasientens tarmslimhinner, i henhold til endoskopiske vurderinger, ble fastsatt i tre uavhengige studier ved bruk av BÜHLMANN kalprotektintester (tabell 10). Kalprotektinets diagnostiske verdi i å forutsi klinisk remisjon og tilbakefall, i henhold til pasientens symptomer, indikatorer for klinisk aktivitet, uplanlagt behov for eskalert terapi, sykehusinnleggelse eller akuttbehandling, ble fastsatt i tre studier som brukte BÜHLMANN kalprotektintester (tabell 11).

YTELSESEGENSKAPER

De presenterte ytelsesegenskapene er fastsatt på Quantum Blue® Reader 3. generasjon, med unntak av den presenterte lineariteten for begge lesergenerasjonene.

Quantum Blue® fCAL extended ble validert på både Quantum Blue® Reader 2. og 3. generasjonsinstrumenter. Den angitte spesifikasjonen for ytelsesegenskaper gjelder for lesere av begge generasjoner.

Metodesammenligning

Påvirkning ved klinisk avgjørelsespunkt og gjennomsnittlig påvirkning: ≤15 %

Metodesammenligningsstudien ble utført i henhold til CLSI-retningslinje EP09-A3. Ett hundre og åttitre (183) avføringsprøver ekstrahert med CALEX® Cap-enheten ble målt over 10 dager med tre Quantum Blue® fCAL extended reagensloter. Referanseverdier, med et endelig kalprotektinkonsentrasjonsintervall på 30,5 til 925,8 µg/g ble fastsatt i en klinisk studie med BÜHMANN fCAL® ELISA ved bruk av den manuelle veie- og ekstraksjonsmetoden. Resultatene er oppsummert i tabell 12 og 13.

Nøyaktighet/gjenfinning: innenfor 80 % – 120 %

Åtte avføringsprøveekstrakter ble spiket med 60,2 µg/g og 120,4 µg/g kalprotektin i kalibrormateriale av avføringsekstrakter, ved henholdsvis 5 % og 10 % av prøveekstraktets volum. "Baseline"-prøver ble spiket med tilsvarende volum med ekstraksjonsbuffer. "Baseline"- og "Baseline + spike"-prøver ble målt i 13 replikater. Resultatene er oppsummert i tabell 14.

Repeterbarhet: ≤ 25 % CV

Presisjon innenfor laboratorium: ≤25 % CV

Repeterbarhet og presisjon innenfor laboratorium ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved bruk av studiedesignen med 20 dager x 2 kjøring x 2 replikater. Seks poolede avføringsprøveekstrakter med kalprotektinkonsentrasjoner fra 49,9 til 485,0 µg/g ble testet. Resultatene er oppsummert i tabell 15.

Presisjon mellom loter: ≤25 % CV

Presisjon mellom loter ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved bruk av studiedesignen med 3

loter x 5 dager x 5 replikater. Seks poolede avføringsprøveekstrakter med kalprotektinkonsentrasjoner fra 55,3 til 552,5 µg/g ble testet. Resultatene er oppsummert i tabell 16.

Reproduserbarhet mellom instrumenter: ≤25 % CV

Presisjon mellom instrumenter ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved bruk av studiedesignen med 3 instrumenter x 5 dager x 5 replikater. Seks poolede avføringsprøveekstrakter med kalprotektinkonsentrasjoner fra 48,5 til 502,8 µg/g ble testet. Resultatene er oppsummert i tabell 17.

Påvisningsgrense (LoD): ≤30 µg/g

LoD ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP17-A2 ved bruk av klassisk tilnærming, parametriske analyse og en LoB <20 µg/g, fastsatt ved bruk av en ikke-parametriske analyse.

Kvantifiseringsgrense (LoQ): ≤ 30 µg/g

LoQ ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP17-A2, basert på 90 fastsettelse og et presisjonsmål på 25 % CV.

Linearitet: 25,2 til 908,9 µg/g

Det lineære området til Quantum Blue® fCAL extended ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP06-A. Målinger ble utført i 10 replikater på totalt fire reagensloter. Et maksimalt avvik fra linearitet på 20 % eller 15 µg/g, for prøver under 75 µg/g, var tillatt. Resultatene er oppsummert i tabell 18.

Hook-effekt ved høy dose

Testing av hook-effekt ved høy dose ble utført på to reagensloter. Prøver med kalprotektinkonsentrasjoner opptil 5000 µg/g ble korrekt angitt som over 1000 µg/g for alle replikater. For prøver med høyere verdier for kalprotektinkonsentrasjon (6308,2–11214,4 µg/g) ble replikater med verdier under 1000 µg/g (643,4 µg/g lavest) observert.

PREANALYSE

Reproduserbarhet for CALEX® Cap ekstraksjon ≤ 30 % CV

Ekstraksjonens reproduserbarhet ble fastsatt i henhold til CLSI-retningslinje EP05-A3 ved bruk av en studiedesign med 2 dager x 2 operatører x 3 CALEX® Cap-loter x 2 ekstraksjoner x 3 replikater. Åtte kliniske avføringsprøver med kalprotektinkonsentrasjoner fra 51,2 til 615,3 µg/g ble analysert. Resultatene er oppsummert i tabell 19.

FORSTYRENDE STOFFER

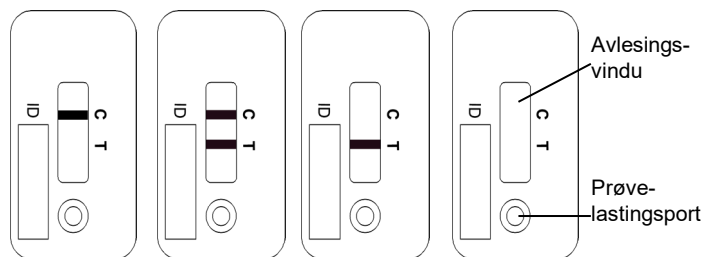
Quantum Blue® fCAL extended-analysens følsomhet for orale farmasøytika, ernæringstilskudd, hemoglobin samt enteropatologiske mikroorganismer ble vurdert i henhold til CLSI-retningslinje EP07-A2. Påvirkning i resultater som overskred 20 %, ble ansett som interferens.

Ingen interferens ble påvist med stoffene listet opp i tabell 20, opptil de angitte konsentrasjonene.

Ingen interferens ble påvist med enteropatologiske mikroorganismer listet opp i tabell 21, opptil de angitte mengdene med kolonidannende enheter (CRU) per mL avføringsprøveekstrakt.

TABELLER OG FIGURER

Testresultater



Figur 1A Figur 1B Figur 1C Figur 1D

Figur 1

Klinisk studie – Skille mellom organisk sykdom og funksjonell gastrointestinal sykdom

Endelig diagnose	Fordeling av pasientenes resultater i tall (prosent) innenfor de diagnostiske områdene til Quantum Blue® fCAL extended			
	< 80 µg/g	80–160 µg/g	> 160 µg/g	Totalt
IBD	10 (8,1 %)	12 (9,7 %)	102 (82,3 %)	124
IBS	62 (67,4 %)	12 (13,0 %)	18 (19,6 %)	92
Annen GI	38 (61,3 %)	9 (14,5 %)	15 (24,2 %)	62

Tabell 5

IBD vs. ikke-IBD	Klinisk avgjørelsespunkt	
	80 µg/g	160 µg/g
Følsomhet (95 % KI)	91,9% (85,7%, 96,1%)	82,3% (74,4%, 88,5%)
Spesifisitet (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)	

Tabell 6

IBD vs. IBS	Klinisk avgjørelsespunkt	
	80 µg/g	160 µg/g
Følsomhet (95 % KI)	91,9% (85,7%, 96,1%)	82,3% (74,4%, 88,5%)
Spesifisitet (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)	

Tabell 7

IBD vs. ikke-IBD	Klinisk avgjørelsespunkt	
	50 µg/g	200 µg/g
Følsomhet (95 % KI)	96,0% (90,8%, 98,7%)	79,0% (70,8%, 85,8%)
Spesifisitet (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%)

Tabell 8

IBD vs. IBS	Klinisk avgjørelsespunkt	
	50 µg/g	200 µg/g
Følsomhet (95 % KI)	96,0% (90,8%, 98,7%)	79,0% (70,8%, 85,8%)
Spesifisitet (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%)

Tabell 9

ikke-IBD - IBS + andre GI

KI – konfidensintervall

PPV – positiv prediktiv verdi

NPV – negativ prediktiv verdi

ROC AUC – område under receiver operating characteristic-kurve

Kliniske studier – IBD-overvåking

Kalprotektin ¹ vs IBD-aktivitet fastsatt ved endoskopiske funn	Studie 1 Spania (ref. 9)	Studie 2 Spania (ref. 10)	Studie 3 Australia, New Zealand (ref.11)
Pasientantall og demografi	89 (CD ²) Alder: 32–58 44% menn	123 (UC ³) Alder: 18–85 66,4% menn	99 (CD ² etter reseksjon) Alder: 29–47 46,5% menn
Grenseverdi	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98 %	86 %	91 %
PPV	76 %	80,3 %	53 %

Tabell 10

¹ Studie 1 og 2 – Quantum Blue® fCAL og Quantum Blue® fCAL high range
Studie 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = Pasienter med Crohns sykdom

³ UC = Pasienter med ulcerativ kolitt

Kliniske studier – IBD-overvåking

Kalprotektin ¹ vs fremtidig klinisk remisjon eller tilbakefall	Studie 4 Storbritannia (ref. 12)	Studie 5 Spania (ref. 13)	Studie 6 Spania (ref. 14)
Pasientantall og demografi	92 (CD ²) 38% menn	30 (CD ²) adalimumab-terapi Alder: 24–64 43,3% menn	33 (CD ²) 20 (UC ³) infliksimumab-terapi Alder: 18–68 47,2% menn
Oppfølgingstid etter kalprotektinmåling	12 måneder	4 måneder	12 måneder
Pasienter i klinisk tilbakefall etter oppfølging	11 %	30 %	23 %
Grenseverdi	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
NPV	96,8 %	100 %	96,1 %
PPV	27,6 %	75 %	68,7 %

Tabell 11

¹ Studie 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Studie 5 og 6 – Quantum Blue® fCAL og Quantum Blue® fCAL high range

² CD = Pasienter med Crohns sykdom

³ UC = Pasienter med ulcerativ kolitt

TABELLER OG FIGURER

Metodesammenligning

Passing-Bablok regresjonsanalyse						
Helling (95 % KI)	Avskjæring [µg/g] (95 % KI)	Påvirkning ved 80 µg/g (95 % KI)	Påvirkning ved 100 µg/g (95 % KI)	Påvirkning ved 160 µg/g (95 % KI)	Påvirkning ved 300 µg/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

Tabell 12

Bland-Altman-analyse		
Gjennomsnittlig påvirkning (95 % KI)	Nedre LoA (95 % KI)	Øvre LoA (95 % KI)
9,7 % (4,9 %, 14,5 %)	-54,6 % (-62,8 %, -46,4 %)	74,0 % (65,8 %, 82,2 %)

Tabell 13

Gjenoppretting

ID	Spike-verdi [µg/g]	Gj.snittlig baseline [µg/g]	Forventet baseline + spike [µg/g]	Observert baseline + spike [µg/g]	Gjenfinnings-rate [%]
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

Tabell 14

Presisjon innenfor laboratorium

ID	Gj.sn. [µg/g]	n	Innenfor kjøring (repeterbarhet) %CV	Mellom kjøring %CV	Mellom dager %CV	Total presisjon %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

Tabell 15

Presisjon mellom loter

ID	Gj.sn. [µg/g]	n	Innenfor kjøring (repeterbarhet) %CV	Mellom dager %CV	Mellom loter %CV	Total presisjon %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

Tabell 16

Presisjon mellom instrumenter

ID	Gj.sn. [µg/g]	n	Innenfor kjøring (repeterbarhet) %CV	Mellom dager %CV	Mellom instrumenter %CV	Total presisjon %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

Tabell 17

Linearitet

Fortynnings-serier	Lot	Målingsintervall [µg/g]	R2	p-verdi for ikke-lineær koeffisient	Lineært område [µg/g]
1	M0527	15,5 til 939,1	0,911	<0,0001*	15,5 til 939,1
2	M2128	16,1 til 908,9	0,927	<0,0001*	25,2 til 908,9
3	M3048	11,7 til 972,9	0,856	0,018*	11,7 til 972,9
4	M4851	24,3 til 1004,2	0,939	<0,0001*	24,3 til 1004,2

Tabell 18: *signifikant

Repeterbarhet for pre-analytisk ekstraksjon

ID	Gj.sn. [µg/g]	n	Innenfor kjøring %CV	Mellom				Totalt %CV
				Ekstraksjoner %CV	dag %CV	lot %CV	operatør %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

Tabell 19

TABELLER OG FIGURER

Forstyrrende stoffer

Merkenavn	Aktiv komponent	Konsentrasjon mg/50 mg avføring
Duofer Fol	Jern (II)-sulfat (inneholder 0,4 mg folsyre)	0,11
Prednison	Prednison	0,31
Imurek	Azatioprin	0,19
Salofalk	Mesalamin; 5-ASA	5,21
Agopton	Lansoprazol	0,18
Asacol	Mesalamin; 5-ASA	2,50
Vancocin	Vancomycin	2,00
Bactrim	Sulfametoksazol + Trimetoprim	1,7 + 0,35
Ciproksin	Ciprofloksacin	1,25
Vitamin E	DL- α -tokoferolacetat	0,30
Berocca	B1 (1,4 mg), B2 (1,6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 μ g), C (60 mg), folsyre (200 mg), nikotinamid (18 mg), pantotensyre (6 mg), biotin (0,15 mg), kalsium (120 mg), magnesium (120 mg), sink (9,5 mg)	1,06
Hemoglobin	Hemoglobin	1,25

Tabell 20

Navn	Endelig konsentrasjon (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

Tabell 21

REFERANSER

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)

ENDRINGSLOGG

Dato	Versjon	Endring
2022-07-13	A4	<p>Oppdatering i kapittelet <i>Reagensenes holdbarhet og oppbevaring</i></p> <p>Oppdatering i kapittelet <i>Tilleggsleverte reagenser og materialer</i></p> <p>Oppdatering i kapittelet <i>Forholdsregler</i></p> <p>Oppdatering i kapittelet <i>Standardisering</i></p> <p>Oppdatering av <i>Begrensning</i> vedrørende hook-effekt ved høy dose</p> <p>Oppdatering av <i>Klinisk ytelse-data</i> i kapittelet <i>Skille mellom organisk sykdom og funksjonell gastrointestinal sykdom, Klinisk evaluering</i></p> <p>Oppdatering av ytelsesdata i kapittelet <i>Ytelsesegenskaper</i></p> <p>Innledning av kapittelet <i>Forstyrrende stoffer</i></p> <p>Revisjon av kapittelet <i>Symboler</i></p> <p>Inkludering av kontrollorgannummer i CE-merke – prosedyre for samsvarsvurdering i henhold til IVDR 2017/746</p>

HENDELSESRAPPORTERING I EU-MEDLEMSSTATER







Dersom det har oppstått en alvorlig hendelse i tilknytning til denne enheten, skal den straks rapporteres til produsenten og kompetent myndighet i ditt medlemsland.

TRANSPORTSKADE

Varsle din distributør dersom dette produktet var skadet ved mottak.

SYMBOLER

BÜHLMANN bruker symboler og tegn listet opp og beskrevet i ISO 15223-1. I tillegg brukes følgende symboler og tegn:

Symbol	Forklaring
	Testkassett
	Ekstraksjonsbuffer
	Kontroll lav
	Kontroll høy
	RFID-chipkort
	Strekkekort

Deler av settet er patentbeskyttet av EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

