



Quantum Blue[®] fCAL extended

Test cantitativ de
Flux Lateral

Pentru Utilizarea Diagnosticului *In Vitro*

LF-CALE25

25 teste

Data Eliberării: 2022-07-13
Versiunea A4



Producător

BÜHLMANN Laboratories AG

Baselstrasse 55

4124 Schönenbuch, Elveția

Tel.: +41 61 487 12 12

Fax: +41 61 487 12 34

info@buhlmannlabs.ch

UTILIZARE

BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended este un test de diagnosticare *in vitro* pentru determinarea cantitativă a calprotectinei în probele din fecale umane destinat ca ajutor în evaluarea inflamației mucoasei intestinale. Rezultatele testului pot fi folosite ca ajutor pentru diagnosticare în diferențierea bolii organice, inflamatorii, a tractului gastro-intestinal (boala inflamatorie intestinală, IBD, în special boala Crohn sau colita ulcerativă, UC) de boala funcțională (sindromul de colon iritabil, IBS) (ref. 1-7), la pacienții cu dureri abdominale cronice și ca ajutor pentru monitorizarea bolii IBD (ref. 7-18).

Doar pentru utilizare în laborator.

PRINCIPIUL TESTULUI

Testul este proiectat pentru măsurarea selectivă a antigenului de calprotectină prin imunotestare sandwich. Un anticorp de captură monoclonal (mAb) foarte specific pentru calprotectină este captușit pe membrana de testare. Un al doilea anticorp de detecție monoclonal conjugat la coloizii din aur este depus pe pad-ul de eliberare a conjugatului și eliberat în sistemul de reacție după adăugarea probei din fecale extrasă și diluată. Conjugatul calprotectină / anti-calprotectină cu aur se leagă de anticorpul anti-calprotectină captușit pe membrana de testare (linia testului), iar conjugatul de aur anti-calprotectină liber rămas se leagă de anticorpul anti-șoarece de capră captușit pe membrana testului (linia controlului). Intensitățile semnalului liniei testului (T) și ale liniei controlului (C) se măsoară cantitativ la BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

REACTIVI FURNIZAȚI ȘI PREPARAREA

Reactivi	Cantitate	Cod	Comentarii
Caseta de Testare	25 buc.	B-LFCALUS-TC	Sigilată-în vid într-o husă din folie
Tampon de Extracție	1 flacon 125 mL	B-CAL-EX	Gata de utilizare
Controale Low* / High*	2 flacoane 0.5 mL	B-CALE-CONSET	Gata de utilizare
Card cu Chip RFID	1 buc.	B-CALE-RCC	Card alb din plastic
Card cu Chip RFID	1 buc.	B-CALE-RCC720	Card verde din plastic
Card cu Cod de bare	1 buc.	B-CALE-BCC	Card din plastic 2D cu cod de bare

Tabel 1

* Controalele conțin cantități specifice lotului de calprotectină umană nativă. Consultați fișa tehnică QC suplimentară pentru concentrațiile reale.

VERIFICAȚI-VĂ KITUL DE TESTARE

Produsele BÜHLMANN au fost fabricate cu cea mai mare grijă și s-au depus toate eforturile posibile pentru a asigura caracterul complet al acestui kit de testare și performanța acestuia. Cu toate acestea, vă sfătuim să verificați kitul de testare pentru starea casetei de testare și a husei sale pe baza următoarelor criterii:

- Data expirării

- Starea fără-defecțiuni a husei (de exemplu, absența oricărei perforații care ar putea fi cauzată de manipularea necorespunzătoare).
- Starea fără-defecțiuni a casetei de testare (de exemplu, absența zgârieturilor pe membrana analitică).

În cazul în care una dintre casetele de testare nu îndeplinește criteriile menționate mai sus, vă rugăm să utilizați o altă casetă de testare.

STOCAREA ȘI TERMENUL DE VALABILITATE AL REACTIVILOR

Reactivi nedeschși	
Stocare la 2-8 °C. Nu utilizați reactivii după data de expirare tipărită pe etichete.	
Reactivi deschși	
Caseta de Testare	Casetele de testare scoase din husa de folie trebuie utilizate în decurs de 4 ore.
Tampon de Extracție	Stocare până la 6 luni la 2-8 °C după deschidere.
Controale Low / High	Stocare până la 6 luni la 2-8 °C după deschidere.

Tabel 2

REACTIVI & MATERIALE FURNIZATE SUPLIMENTAR

Dispozitive de extracție a fecalelor

Dispozitivele de extracție a fecalelor descrise în tabelul 3 nu sunt livrate împreună cu kitul. Dispozitivele de extracție selectate trebuie comandate separat.

Extraction device Kits	Cantitate	Cod
Dispozitive CALEX® Cap	Ambalaje de 50, 200 sau 500 tuburi disponibile, umplute cu 5 mL tampon de extracție Gata de utilizare	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 tuburi ce constau din spatule și capace de bază	B-CAL-RD

Tabel 3

MATERIALE NECESARE DAR NEFURNIZATE

- Vortex pentru extracția probei din fecale
- Pipete de precizie cu vârful de unică folosință: 10-100 µL, 100-1000 µL și 250-2500 µL
- Centrifugă
- 5 mL tuburi de polipropilenă sau polistiren pentru diluția extractelor
- Cronometru (opțional)
- Quantum Blue® Reader disponibil de la BÜHLMANN (cod de comandă: BI-POCTR-ABS)
- Șervețele moi sau hârtie blotting

PRECAUȚII

Precauții de siguranță

- Controalele acestui test conțin componente de origine umană. Deși au fost testați și depistați negativi pentru antigenul de suprafață al HVB, HVC și pentru anticorpii HIV1/2, reactivii trebuie manipulați ca și cum ar fi capabili să transmită infecții și ar trebui manipulați în conformitate

cu Practicile Bune de laborator (PBL), utilizând precauții adecvate.

- Tamponul de extracție și controalele acestui kit conțin componente clasificate în conformitate cu regulamentul (EC) Nr. 1272/2008: hidrociorură de 2-metil-4-izotiazolin-3-onă (conc. $\geq 0.0015\%$), de aceea reactivii pot cauza reacții alergice ale pielii (H317).
- Probele de la pacienți trebuie tratate ca și cum ar fi capabile să transmită infecții și trebuie manipulate în conformitate cu practicile bune de laborator (BPL), utilizând precauții adecvate.
- **Reactivii:** Evitați contactul reactivilor cu pielea, ochii sau membranele mucoase. Dacă are loc contactul, spălați imediat cu cantități generoase de apă; în caz contrar, pot apărea iritații.
- Reactivii și substanțele chimice trebuie tratate ca deșeuri periculoase în conformitate cu ghidurile sau reglementările naționale privind siguranța pericolului biologic.

Precauții tehnice

Componentele kitului

- Testul trebuie efectuat la temperatura camerei (18-28 °C).
- Toți reactivii și probele de testare trebuie să fie echilibrate la temperatura camerei (18-28 °C) înainte de începerea testului.
- Odată echilibrată la temperatura camerei, scoateți caseta de testare din husa de folie. Se lasă caseta de testare să se echilibreze în mediul de laborator timp de cel puțin 2 minute înainte de începerea testului.
- Se amestecă bine (vortex) reactivii înainte de utilizare.
- Componentele kitului nu trebuie utilizate după data expirării tipărită pe etichetă.
- Nu amestecați loturi diferite de reactivi.
- Testul este conceput pentru extracte din fecale preparate prin utilizarea tamponului de extracție furnizat în kit sau cu dispozitivul CALEX® Cap. Utilizarea altor tamponuri de extracție ar putea duce la rezultate incorecte.
- Nu dezamblați casetele de testare.
- Manipulați cu grijă casetele de testare. Nu contaminați portul de încărcare a probei sau fereastra de citire prin contactul cu pielea, alte lichide etc. (figura 1D).
- Asigurați o poziție plană, orizontală a casetei de testare în timp ce efectuați testul.
- Casetele de testare nu pot fi reutilizate.

Procedura de testare

- Citiți instrucțiunile cu atenție înainte de efectuarea testului. Rezultatul testului va fi afectat în mod negativ, dacă reactivii sunt incorect diluați, manipulați sau depozitați în alte condiții decât cele detaliate în prezenta instrucțiune de utilizare.
- Vă rugăm să rețineți că există două generații de cititoare: Cititorul Quantum Blue® Reader de generația a 2-a cu numere de serie între 1000 și 3000 (QB2) și Cititorul Quantum Blue® Reader de generația a 3-a cu numere de serie de peste 3000 (QB3G).

- QB2 trebuie să fie pornit și programat pentru testul Quantum Blue® fCAL extended. Încărcați metoda de testare utilizând cardul cu cip RFID (B-CALE-RCC sau B-CALE-RCC720) înainte de începerea testului (vezi manualul Quantum Blue® Reader).
- QB3G trebuie să fie pornit și programat pentru testul Quantum Blue® fCAL extended, fie prin utilizarea cardului cu cod de bare (B-CALE-BCC) fie prin selectarea din meniul de testare (doar Modul Fast Track). Pentru mai multe informații, vă rugăm să consultați manualul Quantum Blue® Reader.
- Utilizați cardul cu cip RFID (QB2) / cardul cu cod de bare (QB3G) pentru a modifica parametrii de testare specifici -lotului.
- Probele de la pacient care nu sunt manipulate în mod corespunzător pot determina rezultate inexacte.
- Pentru a obține rezultate fiabile și cantitative, este important să se omogenizeze în întregime proba din scaun în tamponul de extracție din cadrul dispozitivului de extracție.
- Atunci când utilizați BÜHLMANN Smart-Prep este important să centrifugați extractele înainte de stocare. Se centrifughează tuburile timp de 5 minute la 3000 x g. După centrifugare, supernatantul trebuie transferat într-un tub proaspăt de depozitare.

RECOLTAREA, STOCAREA ȘI STABILITATEA PROBEI

Pentru procedura de extracție, este necesar mai puțin de 1 g de probă din scaun nativ. Colectați proba din scaun în tuburi simple.

Important: Proba trebuie colectată fără aditivi chimici sau biologici.

Transportul probei

Probele din fecale trebuie primite pentru prelucrare de către laborator în termen de 3 zile de la recoltare. Probele pot fi transportate la temperatura camerei sau la frigider.

Stocarea probei

Probele din scaun trebuie ținute la frigider la 2-8 °C și extrase în termen de 3 zile de la primirea la laborator. Nu depozitați probele la temperaturi ridicate.

Stabilitatea extractului

Extractele de calprotectină din fecale obținute cu dispozitivul CALEX® Cap sunt stabile la temperatura camerei (23 °C) timp de 7 zile și la 2-8 °C timp de până la 15 zile. Pentru o stocare mai îndelungată, se congelează extractele la -20 °C. Extractele congelate sunt stabile pentru o perioadă de până la 23 de luni.

Extractele CALEX® Cap pot fi stocate și congelate direct în dispozitivul CALEX® Cap. Extractele pot fi supuse la patru cicluri de îngheț-dezgeț. Înainte de măsurare, se lasă extractele congelate să se echilibreze la temperatura camerei. Pentru reutilizarea/remăsurarea extractelor, a se vedea etapa 2 din cadrul procedurii de testare de la capitolul respectiv.

Extractele de calprotectină din fecale obținute cu BÜHLMANN Smart-Prep sunt stabile la 2-8 °C timp de ≤ 7 zile sau la -20 °C timp de 36 luni.

PROCEDURA DE TESTARE

Procedura de testare constă în trei etape:

1. Extracția probelor din fecale

Extracția este descrisă în instrucțiunea de utilizare furnizată cu dispozitivele de extracție respective.

Dispozitivul CALEX® Cap: Probele din scaun lichid pot fi pipetate direct în dispozitivul CALEX® Cap. Deșurubați capacul albastru și pipetați în dispozitiv 10 µL de probă din fecale. Reacoperiți dispozitivul CALEX® Cap și continuați cu etape de vortexare în conformitate cu procedura de extracție descrisă și ilustrată în instrucțiunile de utilizare furnizate cu dispozitivul CALEX® Cap.

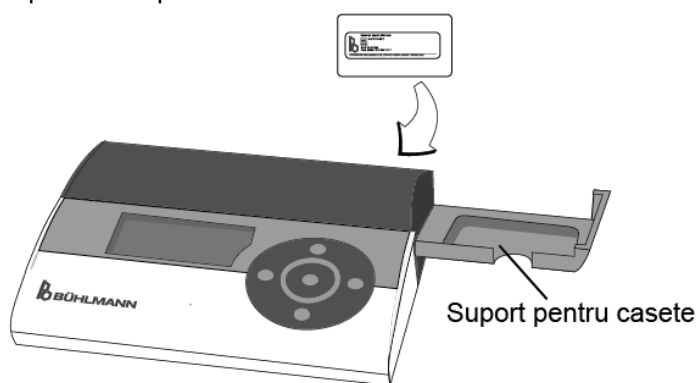
2. Procesarea probei

- **Smart-Prep:** Se lasă extractul din fecale să se așeze timp de 10 minute după extracție. Se diluează supernatantul 1:10 cu tampon de extracție (de exemplu, extract din fecale de 50 µL și tampon de extracție de 450 µL) și se amestecă bine. Se lasă probele să se echilibreze timp de cel puțin 5 minute la 18-28 °C înainte de a trece la etapa următoare (etapa nr. 3).
- **Dispozitivul CALEX® Cap:** După extracție, lăsați extractul din fecale să se așeze timp de 10 minute cu vârful alb al dispozitivului în jos. Deșurubați capacul albastru. Supernatantul poate fi utilizat fără diluare suplimentară în testul fluxului lateral.

3. Procedura de testare de tip flux lateral și citirea

QB2

Două metode alternative pot fi încărcate de pe cardul cu cip RFID respectiv: B-CALE-RCC720 (cu cronometru intern) sau B-CALE-RCC (fără cronometru intern). Selectați unul dintre cardurile cu cip RFID înainte de a începe experimentele. Încărcați metoda de testare de pe cardul cu cip RFID de pe Quantum Blue® Reader.

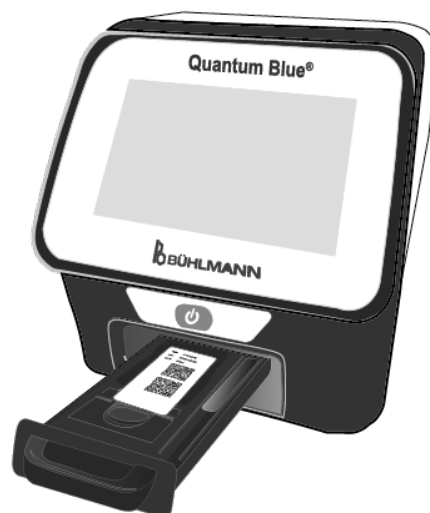


QB3G

Sunt disponibile două moduri diferite de operare de la BÜHLMANN pentru a măsura probele cu QB3G: Modul Fast Track sau Modul Fail Safe. Înainte de a începe testul, vă rugăm să vă informați în ce mod de operare funcționează cititorul dvs.

Metoda de testare poate fi încărcată de pe cardul cu cod de bare (Modul Fast Track și Fail Safe) sau, dacă s-a utilizat anterior, selectată din meniul de testare (doar Modul Fast Track). Măsurătorile pot fi efectuate cu sau fără un cronometru intern în Modul Fast Track. Măsurătorile în Modul Safe Fail pot fi efectuate doar cu cronometru intern.

Urmați instrucțiunile furnizate pe ecranul QB3G. De asemenea, puteți consulta la Ghidurile Rapide ale QB3G pentru Modul Fast Track și Fail Safe.



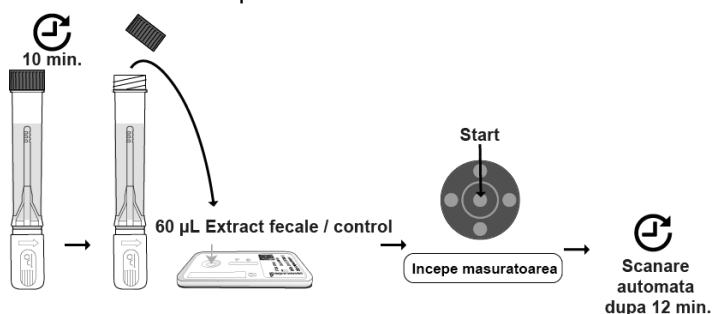
3.1. Metoda cu cronometru intern

QB2: utilizați cardul verde cu cip RFID B-CALE-RCC720

QB3G (Modul Fast Track): când i se solicită de către QB3G să sară peste timpul de incubare, selectați "NO"

QB3G (Modul Fail Safe): setare implicită

- Desfaceți caseta de testare și echilibrați-o timp de cel puțin 2 minute în mediul de laborator.
- Adăugați 60 µL extract din fecale pe portul casetei de testare de încărcare a probei.
- Închideți suportul casetei de testare și începeți măsurarea apăsând butonul de pornire de pe QB2 sau opțiunea "Start Measurement" de pe QB3G.
- Scanarea începe automat după 12 minute (720 secunde).
- Pentru controale low / high: Repetați etapa 3.1 cu controale de 60 µL în loc de extract din fecale.



3.2. Metoda fără cronometru intern

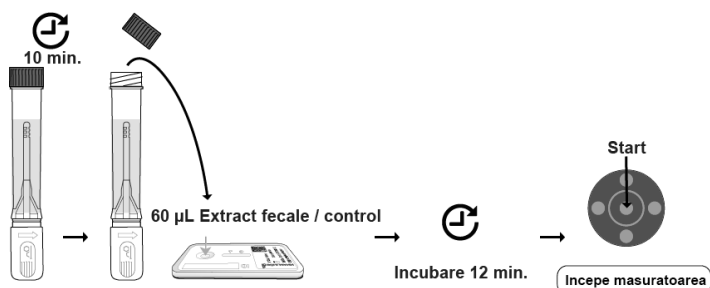
QB2: Utilizați cardul alb cu cip RFID B-CALE-RCC

QB3G (Modul Fast Track) când i se solicită de către QB3G să sară peste timpul de incubare, selectați "YES"

QB3G (Modul Fail Safe): opțiunea nu este disponibilă

- Desfaceți caseta de testare și echilibrați-o timp de cel puțin 2 minute în mediul de laborator.
- Adăugați 60 µL extract din fecale pe portul casetei de testare de încărcare a probei.
- Incubați timp de 12 minute +/- 1 minut (setați manual un cronometru).
- Încărcați caseta de testare pe suportul casetei de testare al cititorului.

- Scanați caseta de testare cu Quantum Blue® Reader apăsând imediat butonul de pornire de pe QB2 sau opțiunea "Start Measurement" de pe QB3G.
- Pentru controale low / high: Repetați etapa 3.2 cu 60 µL controale în loc de extract din fecale.



Observație: Vă rugăm să consultați manualul Quantum Blue® Reader pentru a învăța despre funcțiile de bază și cum să porniți și să operați Quantum Blue® Readers, în special cum să selectați metodele de testare și cum să încărcați parametrii specifici lotului de pe cardul cu cip RFID (QB2) / cardul cu cod de bare (QB3G) de pe Quantum Blue® Reader. Asigurați introducerea corectă a casetei de testare în Quantum Blue® Reader, cu fereastra de citire mai întâi (figura 1D).

CONTROLUL CALITĂȚII

- În cazul în care rezultatul testului nu se corelează cu limitele stabilite și repetiția exclude erori în tehnică, verificați următoarele aspecte: i) pipetarea, controlul temperaturii și cronometrarea ii) datele de expirare ale reactivilor și iii) condițiile de stocare și de incubare.
- Rezultatul self-testului de la Quantum Blue® Reader efectuat la pornire trebuie să fie valid.

VALIDAREA REZULTATELOR

- Pentru un rezultat valid al testului, linia controlului (C) trebuie să fie vizibilă în fiecare caz (vezi figurile 1A și 1B). Se utilizează doar ca control funcțional al testului și nu poate fi utilizat pentru interpretarea liniei testului (T). Dacă linia testului (T) nu este detectabilă după 12 minute timp de incubare (figura 1A), concentrația de calprotectină prezentă în proba din fecale este sub limita de detecție. Dacă linia testului (T) este detectabilă după un timp de incubare de 12 minute (figura 1B), concentrația de calprotectină prezentă în proba din fecale se calculează de către Quantum Blue® Reader.
- În cazul în care este detectabilă doar linia testului (T) după un timp de incubare de 12 minute (figura 1C), rezultatul testului nu este valid și testul trebuie repetat cu ajutorul unei alte casete de testare.
- În cazul în care nici linia controlului (C), nici linia testului (T) nu pot fi detectate după un timp de incubare de 12 minute (figura 1D), rezultatul testului nu este valid, iar testul trebuie repetat cu ajutorul unei alte casete de testare.
- Deoarece Quantum Blue® Reader permite o evaluare cantitativă a liniilor pentru test (T) și pentru control (C), se efectuează o verificare suplimentară a valabilității liniei pentru control (C). În cazul în care intensitatea semnalului liniei de control (C) este sub un prag după un timp de incubare de 12 minute, rezultatul testului este, de

asemenea, invalid, iar testul trebuie repetat cu ajutorul unei alte casete de testare.

STANDARDIZARE

- Nu există materiale de referință recunoscute la nivel național sau internațional sau proceduri de măsurare de referință pentru analitul calprotectină din proba de fecale. Quantum Blue® fCAL extended este standardizat cu BÜHLMANN fCAL® ELISA (cod de comandă: EK-CAL), care este standardizat folosind materialul de referință intern.
- Quantum Blue® Reader utilizează o curbă standard specifică-lotului pentru a calcula concentrația de calprotectină. Intervalul de confidență 95 % al incertitudinii combinate a calibratorului produsului este mai mic de 20,0 %, incertitudinea combinată a controalelor fiind mai mică de 30,0 %.
- Intervalul de testare este între 30 și 1000 µg/g.
- Pentru a primi rezultate cantitative pentru concentrația de calprotectină între 850-1800 µg/g, citirea probelor concentrate de peste 850 µg/g poate fi retestată cu testul BÜHLMANN Quantum Blue® high range (cod de comandă: LF-CHR25).

LIMITE

- Reactivii livrați cu kitul BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended sunt destinați determinării nivelelor de calprotectină doar în probele din fecale umane.
- Valorile calprotectinei din fecale sunt destinate ca ajutor pentru diagnosticare în diferențierea bolii organice de boala funcțională și ca ajutor pentru monitorizarea IBD. Rezultatele trebuie interpretate mereu în combinație cu alte constatări clinice și de laborator.
- Pentru monitorizarea bolii IBD, s-a sugerat că mai multe măsurători ale calprotectinei din fecale efectuate la intervale de până la 4 săptămâni au cea mai bună precizie de diagnostic în precizarea recidivei clinice la pacienți (ref. 19-20).
- În cazuri rare, atunci când nivelele de calprotectină sunt extrem de ridicate (peste 5000 µg/g, de exemplu în CU acută), sistemul de testare poate fi predispus la un efect hook de doză crescută, ceea ce poate duce la valori sub limita preconizată a intervalului de testare de 1000 µg/g. Se recomandă să se acorde o atenție deosebită rezultatelor de peste 300 µg/g atunci când sunt însoțite de simptome puternice.
- Pacienții care iau NSAID-uri în mod regulat pot avea nivele ridicate ale calprotectinei din fecale.
- Este posibil ca rezultatele să nu fie aplicabile clinic copiilor cu vârsta mai mică de 4 ani care au nivele ușor crescute ale calprotectinei din fecale (ref. 21-24).

INTERPRETAREA REZULTATELOR

I. Diferențierea bolii organice de boala gastro-intestinală funcțională

Determinarea nivelelor de calprotectină din fecale poate fi utilizată ca ajutor simplu și fiabil în diferențierea bolilor gastrointestinale organice de cele funcționale (ref. 1-7).

Categoriile de rezultate se bazează pe datele din studiile clinice efectuate de BÜHLMANN și sunt recomandări ale BÜHLMANN. Toate rezultatele testelor trebuie interpretate împreună cu informațiile disponibile din simptomele clinice ale pacientului, istoricul medical și alte constatări clinice și de laborator.

Praguri clinice

Următoarele date au fost stabilite cu testul BÜHLMANN fCAL® ELISA (cod de comandă: EK-CAL).

Rezultatele de la 58 de probe clinice de la pacienți diagnosticați cu IBS și 131 de probe clinice de la pacienți diagnosticați cu IBD, dintr-un studiu clinic internațional, au fost analizate pentru a obține valorile descrise în tabelul 4.

Concentrația de calprotectină	Interpretarea	Monitorizare
< 80 µg/g	Normală	Nici una
80 - 160 µg/g	Zona gri / Borderline	Monitorizare în termen de 4 – 6 săptămâni
> 160 µg/g	Crescută	Se repetă după cum e necesar

Tabel 4

Valori ale calprotectinei sub 80 µg/g

Valorile ale calprotectinei din fecale <80 µg/g nu indică inflamația în tractul gastro-intestinal. Pacienții cu un nivel scăzut de calprotectină nu sunt susceptibili să aibă nevoie de proceduri invazive pentru a determina cauza inflamației.

Valori ale calprotectinei între și egale cu 80 și 160 µg/g

Nivelele medii ale calprotectinei din fecale între și egale cu 80 și 160 µg/g, numite și nivele de zonă gri, nu indică în mod direct o inflamație activă care necesită o monitorizare imediată cu testarea invazivă. Cu toate acestea, prezența inflamației nu poate fi exclusă. Se recomandă reevaluarea nivelelor de calprotectină din fecale după 4 până la 6 săptămâni pentru a determina stadiul inflamatoriu.

Valori ale calprotectinei peste 160 µg/g

Valorile calprotectinei fecale >160 µg/g sunt un indicativ al infiltratului de neutrofile în tractul gastro-intestinal; prin urmare, acest lucru poate semnala prezența bolii inflamatorii active. Se sugerează de către specialiști proceduri de investigație suplimentare adecvate pentru a obține un diagnostic clinic general.

Evaluare clinică

Capacitatea testului Quantum Blue® fCAL extended de a discrimina între pacienții cu IBD și alte tulburări GI non-inflamatorii, inclusiv IBS, a fost evaluată folosind probe clinice colectate de la 278 de pacienți și extrase cu ajutorul dispozitivului CALEX® Cap. O sută douăzeci și patru (124) de pacienți au avut un diagnostic final de IBD (boală Crohn, colită ulcerativă sau colită nedeterminată), 92 de pacienți au suferit de IBS și 62 de pacienți au prezentat dureri abdominale și/sau diaree sau alte afecțiuni non-inflamatorii corelate cu GI (vezi tabelul 5). Diagnosticul final a fost susținut de constatări endoscopice, precum și de alte constatări clinice.

O sensibilitate clinică de 91,9 % la 80 µg/g și o specificitate clinică de 78,6 % la 160 µg/g, poate fi atinsă în diferențierea dintre IBD și afecțiunile non-inflamatorii corelate cu GI, inclusiv IBS. Analiza curbei ROC a avut ca rezultat un AUC de 0,901 (vezi tabelul 6).

O sensibilitate clinică de 91,9 % la 80 µg/g și o specificitate clinică de 80,4 % la 160 µg/g, poate fi atinsă în diferențierea dintre IBD și IBS. Analiza curbei ROC a avut ca rezultat un AUC de 0,913 (vezi tabelul 7).

Combinăția optimă a cut-off-ului pentru aceste probe de la pacienți ar putea fi definită prin analiza ROC la 80 µg/g și 160 µg/g calprotectină, care este puțin mai strictă decât o combinație a unui **cut-off sensibil mai scăzut de 50 µg/g** cu rezultat inferior în specificitate și **un cut-off superior de 200 µg/g** cu sensibilitate ușor mai scăzută (tabelele 8 și 9).

II. Monitorizare IBD

Praguri clinice

Determinarea calprotectinei din fecale este, de asemenea, o modalitate simplă și fiabilă de a ajuta la monitorizarea pacienților cu IBD (ref. 7-18).

Categoriile de rezultate prezentate sunt recomandări, iar stabilirea lor se bazează pe cunoștințe condensate privind reducerile publicate și studiile privind rezultatul clinic. Se recomandă ca practicienii din domeniul sănătății să stabilească praguri individuale ale pacienților prin determinarea nivelului de calprotectină de bază al pacientului în timpul remisieii bolii.

Valori ale calprotectinei sub 100 µg/g

Nivelele de calprotectină din fecale sub 100 µg/g pot indica în mod fiabil pacienții cu risc scăzut de recidivă clinică, în remisie endoscopică pentru care pot fi evitate procedurile endoscopice invazive (ref. 7-18).

Valori ale calprotectinei între 100 și 300 µg/g

Nivelele de calprotectină din fecale cuprinse între 100-300 µg/g pot indica necesitatea unui control mai strict în perioada următoare pentru a evalua tendințele de dezvoltare a bolii.

Valori ale calprotectinei peste 300 µg/g

Nivelele de calprotectină din fecale de peste 300 µg/g ar trebui repetate și, în cazul în care se confirmă nivele ridicate, se impun proceduri suplimentare prompte de investigare (ref. 7-18).

Evaluare clinică

Corelarea nivelelor de calprotectină și al stadiului inflamator al mucoasei intestinale a pacienților, conform evaluărilor endoscopice, a fost determinată în trei studii independente folosind teste de calprotectină BÜHLMANN (tabel 10). Valoarea de diagnostic a calprotectinei în prezicerea remisieii clinice și a recidivei, în funcție de simptomele pacientului, indicii activității clinice, nevoia neplanificată de escaladare a terapiei, spitalizare sau urgență a fost determinată în trei studii folosind teste de calprotectină BÜHLMANN (tabel 11).

CARACTERISTICI ALE REZULTATULUI

Caracteristicile prezentate ale rezultatului au fost stabilite pe Quantum Blue® Reader de Generația a 3-a, cu excepția liniarității prezentate pentru ambele generații de cititoare.

Quantum Blue® fCAL extended a fost validat pe ambele instrumente Quantum Blue® Reader de Generația a 2a și a 3-a. Specificațiile indicate ale caracteristicilor rezultatului se aplică ambelor generații de cititor.

Compararea metodei

Bias la punctele de decizie clinică și bias mediu: ≤15 %

Studiul de comparare a metodei a fost efectuat în conformitate cu ghidul EP09-A3 al CLSI. O sută optzeci și trei (183) de probe din fecale extrase cu dispozitivul CALEX® Cap au fost măsurate timp de 10 zile cu trei loturi de reactivi pentru Quantum Blue® fCAL extended. Valorile de referință, cu un interval final de concentrație a calprotectinei de 30,5 până la 925,8 µg/g, au fost stabilite într-un studiu clinic cu testul BÜHMANN fCAL® ELISA utilizând metoda manuală de cântărire și de extracție. Rezultatele sunt prezentate în tabelele 12 și 13.

Precizie / Recuperare: în intervalul 80 %-120 %

Opt extracte de probe din fecale au fost marcate cu 60,2 µg/g și 120,4 µg/g calprotectină în materialul pentru calibrator al extractelor din fecale, la 5% și, respectiv, 10% din volumul extractului din probă. Probele "de referință" au fost marcate cu volumul corespunzător de tampon de extracție. Probele "Baseline" și "Baseline + Spike" au fost măsurate în 13 replici. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 14.

Repetabilitate: ≤ 25 % CV

Precizie în interiorul-laboratorului: ≤25 % CV

Repetabilitatea și precizia în interiorul-laboratorului au fost stabilite în conformitate cu ghidul EP05-A3 al CLSI folosind proiectul de studiu standardizat de 20 de zile x 2 run-uri x 2 replici. Au fost testate șase extracte de probă din fecale cu concentrații ale calprotectinei cuprinse între 49,9 – 485,0 µg/g. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 15.

Precizia între-loturi: ≤25 % CV

Precizia între loturi a fost stabilită în conformitate cu ghidul EP05-A3 al CLSI folosind un proiect de studiu de 3 loturi x 5 zile x 5 replici. Au fost testate șase extracte de probă de scaun în comun cu concentrații de calprotectină cuprinse între 55,3 și 552,5 µg/g. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 16.

Reproductibilitate între-instrumente: ≤25 % CV

Precizia între-instrumente a fost stabilită în conformitate cu ghidul EP05-A3 al CLSI folosind un proiect de studiu de 3 instrumente x 5 zile x 5 replici. Au fost testate șase extracte de probă din fecale cu concentrații ale calprotectinei cuprinse între 48,5 și 502,8 µg/g. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 17.

Limita de Detecție (LoD): ≤30 µg/g

LoD a fost stabilită în conformitate cu ghidul EP17-A2 al CLSI utilizând abordarea clasică, analiza parametrică și un LoB <20 µg/g, determinată printr-o analiză non-parametrică.

Limita de Cuantificare (LoQ): ≤ 30 µg/g

LoQ a fost stabilită în conformitate cu ghidul EP17-A2 al CLSI, pe baza a 90 de determinări și a unei ținte de precizie de 25% CV.

Linearitate: de la 25.2 până la 908.9 µg/g

Intervalul liniar al Quantum Blue® fCAL extended a fost determinat în conformitate cu ghidul de îndrumare EP06-A al CLSI. Măsurătorile au fost efectuate în 10 replici pe un total de patru loturi de reactivi. A fost permisă o abatere maximă de la liniaritate de 20% sau 15 µg/g, pentru probe sub 75 µg/g. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 18.

Efectul hook de doză crescută

Testarea efectului hook de doză crescută a fost efectuat pe două loturi de reactivi. Probele cu concentrații de calprotectină de până la 5000 µg/g au fost indicate corect ca fiind mai mari de 1000 µg/g pentru toate replicile. Pentru probele cu valori mai mari ale concentrațiilor de calprotectină (6308,2 - 11214,4 µg/g) au fost observate replici cu valori mai mici de 1000 µg/g (643,4 µg/g cel mai mic).

ETAPA PREANALITICĂ

Reproducibilitatea de extracție a CALEX® Cap ≤ 30 % CV

Reproducibilitatea extracției a fost stabilită în conformitate cu ghidul EP05-A3 al CLSI folosind un proiect de studiu de 2 zile x 2 operatori x 3 loturi CALEX® Cap x 2 extracții x 3 replici. Au fost analizate opt probe clinice din fecale cu concentrații ale calprotectinei cuprinse între 51,2 și 615,3 µg/g. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 19.

SUBSTANȚE DE INTERFERENȚĂ

Susceptibilitatea testului Quantum Blue® fCAL extended la produse farmaceutice orale, suplimente nutritive, hemoglobină, precum și la microorganisme enteropatologice a fost evaluată în conformitate cu ghidul EP07-A2 al CLSI. Biasul în rezultate care depășește 20 % a fost considerat interferență.

Nu a fost detectată nicio interferență cu substanțele enumerate, în tabelul 20, până la concentrațiile indicate.

Nu a fost detectată nici o interferență cu microorganismele enteropatologice, enumerate în tabelul 21, până la cantitățile indicate de unități de formare a coloniilor (UFC) pe ml de extract din probă de fecale.

TABELE ȘI FIGURI

Rezultatele Testului

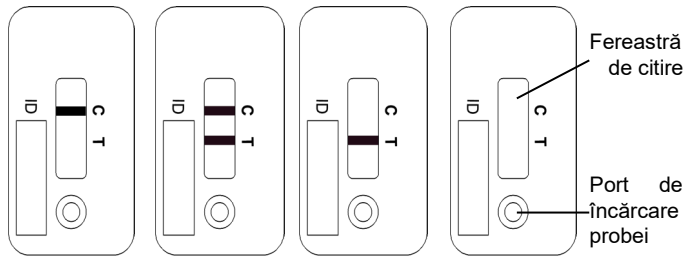


Figura 1A Figura 1B Figura 1C Figura 1D
Figura 1

Studiu Clinic – diferențierea bolilor organice de boala gastro-intestinală funcțională

Diagnostic final	Distribuția rezultatelor pacienților în numere (procent) în cadrul intervalelor de diagnosticare ale testului Quantum Blue® fCAL extins			
	< 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
Alte GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tabel 5

IBD vs. non-IBD	Punct de decizie clinică	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilitate (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specificitate (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)	

Tabel 6

IBD vs. IBS	Punct de decizie clinică	
	80 µg/g	160 µg/g
Sensibilitate (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specificitate (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)	

Tabel 7

IBD vs. non-IBD	Punct de decizie clinică	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilitate (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specificitate (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%)

Tabel 8

IBD vs. IBS	Punct de decizie clinică	
	50 µg/g	200 µg/g
Sensibilitate (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specificitate (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%)

Tabel 9

non-IBD - IBS + alte GI

CI – interval de confidență

PPV – valoare predictivă pozitivă

NPV – valoare predictivă negativă

ROC AUC – zona de sub curba caracteristică de funcționare a receptorului

Studii Clinice – monitorizare IBD

Calprotectină ¹ vs activitatea IBD determinată prin cercetări endoscopice	Studiu 1 Spania (ref. 9)	Studiu 2 Spania (ref. 10)	Studiu 3 Australia, Noua Zeelandă (ref.11)
Numărul de pacienți și date demografice	89 (CD ²) Vârste: 32-58 44% bărbați	123 (UC ³) Vârste: 18-85 66.4% bărbați	99 (CD ² după rezecție) Vârste: 29-47 46.5% bărbați
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80.3%	53%

Tabel 10

¹ Studiu 1 & 2 – Quantum Blue® fCAL și Quantum Blue® fCAL high range
Studiu 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = Pacienți cu boala lui Crohn

³ UC = Pacienți cu Colită Ulcerativă

Studii Clinice – monitorizare IBD

Calprotectină ¹ vs remisie sau recidivă clinică viitoare	Studiu 4 Marea Britanie (ref. 12)	Studiu 5 Spania (ref. 13)	Studiu 6 Spania (ref. 14)
Număr de pacienți și date demografice	92 (CD ²) 38% bărbați	30 (CD ²) Terapie cu adalimumab Vârste: 24-64 43.3% bărbați	33 (CD ²) 20 (UC ³) Terapie cu infliximab Vârste: 18-68 47.2% bărbați
Timp de monitorizare după măsurarea calprotectinei	12 luni	4 luni	12 luni
Pacienți în recidivă clinică după monitorizare	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%

Tabel 11

¹ Studiu 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Studiu 5 & 6 – Quantum Blue® fCAL și Quantum Blue® fCAL high range

² CD = Pacienți cu boala lui Crohn

³ UC = Pacienți cu Colită Ulcerativă

TABELE ȘI FIGURI

Compararea Metodei

Analiza Regresiei Passing-Bablok						
Inclinare (95% CI)	Intercept [$\mu\text{g/g}$] (95% CI)	Bias la 80 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Bias la 100 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Bias la 160 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Bias la 300 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	r
1.123 (1.045, 1.221)	-2.7 (-11.3, 3.6)	8.9% (4.2%, 15.3%)	9.6% (4.6%, 16.8%)	10.6% (4.3%, 19.2%)	11.4% (3.8%, 21.1%)	0.900

Tabel 12

Analiza Bland-Altman		
Bias mediu (95 % CI)	LoA inferior (95 % CI)	LoA (95 % CI)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tabel 13

Recuperarea

ID	Valoare spike [$\mu\text{g/g}$]	Baseline medie [$\mu\text{g/g}$]	Baseline estimată + spike [$\mu\text{g/g}$]	Baseline observată + spike [$\mu\text{g/g}$]	Viteza de Recuperare [%]
#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

Tabel 14

Precizia în cadrul-laboratorului

ID	Media [$\mu\text{g/g}$]	n	%CV In cadrul-run (Repetabilitate)	%CV Intre-run-uri	%CV Intre-zile	%CV Precizia totală
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

Tabel 15

Precizia între-Loturi

ID	Media [$\mu\text{g/g}$]	n	%CV In cadrul-run (Repetabilitate)	%CV Intre-zile	%CV Intre-loturi	%CV Precizia totală
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

Tabel 16

Precizia între-Instrumente

ID	Media [$\mu\text{g/g}$]	n	%CV În cadrul-run (Repetabilitate)	%CV Intre-zile	%CV Intre-instrumente	%CV Precizia totală
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

Tabel 17

Liniaritate

Serii de diluție	Lot	Interval de Măsurare [$\mu\text{g/g}$]	R2	Valoarea-p pentru coeficientul nelinier	Interval liniar [$\mu\text{g/g}$]
1	M0527	15.5 - 939.1	0.911	<0.0001*	15.5 to 939.1
2	M2128	16.1 - 908.9	0.927	<0.0001*	25.2 to 908.9
3	M3048	11.7 - 972.9	0.856	0.018*	11.7 to 972.9
4	M4851	24.3 - 1004.2	0.939	<0.0001*	24.3 to 1004.2

Tabel 18: *semnificativ

Reproductibilitatea extracției înainte de analiză

ID	Media [$\mu\text{g/g}$]	n	In cadrul-run %CV	Intre-				Total %CV
				extracției %CV	zile %CV	loturi %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

Tabel 19

TABELE ȘI FIGURI

Substanțe de interferență

Denumire comercială	Componentă Activă	Concentrația mg/50 mg fecale
Duofer Fol	Sulfat de fier (II) (conține 0.4 mg acid folic)	0.11
Prednison	Prednison	0.31
Imurek	Azatioprină	0.19
Salofalk	Mezalamină; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazol	0.18
Asacol	Mesalamină; 5-ASA	2.50
Vancocin	Vancomicină	2.00
Bactrim	Sulfametoxazol + Trimetoprim	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloxacina	1.25
Vitamina E	DL- α -Tocoferol Acetat	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
Hemoglobină	Hemoglobină	1.25

Tabel 20

Nume	Concentrația Finală (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

Tabel 21

BIBLIOGRAFIE

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)

MODIFICĂRI

Data	Versiune	Modificare
2022-07-13	A4	Actualizare la capitolul <i>Stocarea și termenul de valabilitate al reactivilor</i> Actualizare la capitolul <i>Reactivi și materiale furnizate suplimentar</i> Actualizare la capitolul <i>Precauții</i> Actualizare la capitolul <i>Standardizare</i> Actualizare la <i>Limitarea</i> în ceea ce privește efectul hook de doză crescută Actualizarea datelor <i>Rezultatului clinic</i> în capitolul <i>Diferențierea bolilor organice de bolile gastro-intestinale funcționale, Evaluare Clinică</i> Actualizarea datelor rezultatului în capitolul <i>Caracteristici ale rezultatului</i> Introducerea capitolului <i>Substanțe de interferență</i> Revizuirea capitolului <i>Simboluri</i> Includerea numărului de organism notificat la marcajul CE – procedura de evaluare a conformității în conformitate cu IVDR 2017/746

RAPORTAREA INCIDENTELOR IN STATELE MEMBRE UE

În cazul în care a avut loc un incident grav în legătură cu acest dispozitiv, vă rugăm să raportați fără întârziere producătorului și autorității competente din Statul Membru al dvs.

DAUNE ÎN TIMPUL TRANSPORTULUI

Vă rugăm să anunțați distribuitorul dvs., dacă acest produs a fost primit deteriorat.

OBSERVAȚII

SIMBOLURI

BÜHLMANN utilizează simboluri și semne enumerate și descrise în ISO 15223-1. În plus, se utilizează următoarele simboluri și semne:

Simbol	Explicație
TC	Caseta de testare
BUFEX	Tampon de extracție
CONTROL L	Control Low
CONTROL H	Control High
RCC	Card cu Chip RFID
BCC	Card cu cod de bare

Părți ale kit-ului sunt protejate prin brevet de EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

