



Quantum Blue[®] fCAL extended

Kvantitativni test
lateralnog protoka

Za in vitro dijagnostičku upotrebu

LF-CALE25 25 testova

Datum izdavanja: 2022-07-13
Verzija A4



Proizvođač

BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch, Švajcarska
Tel.: +41 61 487 12 12
Fax: +41 61 487 12 34
info@buhlmannlabs.ch

NAMENA

BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended je *in vitro* dijagnostički test koji služi za kvantitativno određivanje kalprotektina u humanim uzorcima fecesa, kao pomoć pri procenjivanju inflamacije crevne sluznice. Rezultati ispitivanja mogu se koristiti kao pomoć prilikom postavljanja dijagnoze, za razlikovanje organske, inflamatorne bolesti gastrointestinalnog trakta (inflamatorne bolesti creva, IBD, naročito Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa, UC) od funkcionalne bolesti (sindrom iritabilnog kolona, IBS) (ref.1-7), kod pacijenata sa hroničnim bolovima u stomaku i kao pomoć u praćenju sindroma iritabilnog kolona, IBS (ref. 7-18).

Samo za laboratorijsku upotrebu.

PRINCIP TESTA

Test je dizajniran za selektivno merenje kalprotektin antigena sendvič imunotestom. Visokospecifična monoklonska capture antitela na kalprotektin (mAb) inkorporirana su u test membranu. Sekundarno monoklonsko antitelo za detekciju vezano za koloide zlata inkorporirano je u delu za otpuštanje konjugata i otpušta se u reakcionu sistem nakon dodavanja ekstrahovanog i razblaženog uzorka fecesa. Kalprotektin/anti-kalprotektin konjugat sa zlatom vezuje se za anti-kalprotektin antitela inkorporirana u test membrani (test linija), dok se preostali, slobodni anti-kalprotektin konjugat sa zlatom vezuje za kozja anti-mišja antitela inkorporirana u test membranu (kontrolna linija). Intenzitet signala test linije (T) i kontrolne linije (C) kvantitativno se meri pomoću instrumenta BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

OBEZBEĐENI REAGENSI I PRIPREMA

Reagensi	Količina	Kod	Komentari
Test kasete	25 komada	B-LFCALUS-TC	vakuimirana u vrećici od folije
Ekstrakcioni pufer	1 bočica 125 mL	B-CAL-EX	Spreman za upotrebu
Kontrole Niska*/Visoka*	2 bočice 0.5 mL	B-CALE-CONSET	Spreme za upotrebu
RFID Chip kartica	1 komad	B-CALE-RCC	Bela plastična kartica
RFID Chip kartica	1 komad	B-CALE-RCC720	Zelena plastična kartica
Bar-kod kartica	1 komad	B-CALE-BCC	2D barkod plastična kartica

Tabela 1

*Kontrole sadrže određene koncentracije nativnog humanog kalprotektina, koje su specifične za lot. Za stvarne koncentracije pogledati dodatni QC list.

PROVERITE TEST KOMPLET

BÜHLMANN proizvodi proizvedeni su sa najvećom pažnjom i uloženi su svi naponi da bi se osigurala kompletnost ovog test kompleta i njegove performanse. Ipak, savetujemo da proverite test komplet u pogledu stanja test kasete i kesica u kojima su kasete u pogledu sledećih kriterijuma:

- Datum isteka roka upotrebe

- Stanje kesice bez greške (npr. odsustvo bilo kakve perforacije koja bi mogla da bude uzrokovana neodgovarajućim rukovanjem).
- Stanje test kasete bez greške (npr. odsustvo ogrebotina na analitičkoj membrani).

Ako bilo koja od ovih kasete ne ispunjava navedene kriterijume, molimo da koristite drugu test kasetu.

ČUVANJE I ROK UPOTREBE REAGENASA

Neotvoreni reagensi	
Čuvati na 2-8 °C. Ne koristiti reagense nakon isteka roka upotrebe koji je odštampan na nalepicama.	
Otvoreni reagensi	
Test kasete	Test kasete koje se izvade iz kesice moraju se iskoristiti unutar 4 sata.
Ekstrakcioni pufer	Čuvati do 6 meseci na 2-8 °C nakon otvaranja.
Kontrole Niske / Visoke	Čuvati do 6 meseci na 2-8 °C nakon otvaranja.

Tabela 2

REAGENSI I MATERIJAL KOJI SE DOSTAVLJAJU PO ZAHTEVU

Sistemi za ekstrakciju fecesa

Sistemi za ekstrakciju fecesa koji su opisani u tabeli 3 ne isporučuju se sa kompletom. Odabrani sistemi za ekstrakciju fecesa moraju se poručiti odvojeno.

Komplet sistema za ekstrakciju	Količina	Kod
CALEX® Cap sistem	Dostupno pakovanje od 50, 200 ili 500 tuba sa 5 mL ekstrakcionog pufera Spremno za upotrebu	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 tube koje sastoje od špatule i čepa za bazu	B-CAL-RD

Tabela 3

MATERIJALI KOJI SU POTREBNI I NISU OBEZBEĐENI

- Vorteks mešalica za ekstrakciju fecesa
- Precizne pipete sa nastavcima za jednokratnu upotrebu: 10-100 µL, 100-1000 µL i 250-2500 µL
- Centrifuga
- Epruvete od polipropilena ili polistirena za razblaživanje ekstrakata od 5 mL
- Tajmer (opciono)
- Quantum Blue® Reader proizvođača BÜHLMANN (kod za poručivanje: BI-POCTR-ABS)
- Papirni ubrus ili upijajući papir

PREDOSTROŽNOSTI

Bezbednosne predostrožnosti

- Kontrole ovog testa sadrže komponente humanog porekla. Iako su testirani i ustanovljeno je da su negativni na HBV površinski antigen, antitela na HCV i HIV 1/2, reagensima treba rukovati kao da mogu preneti infekcije i njima treba rukovati u skladu sa smernicama Dobre laboratorijske prakse (DLP), koristeći odgovarajuće mere opreza.

- Ekstrakcioni pufer i kontrole ovog kompleta sadrže komponente klasifikovane u skladu sa Regulativom (EC) br. 1272/2008: 2-metil-4-izotiazolin-3-on hidrohlorid (konc. $\geq 0.0015\%$), zbog kog reagensi mogu uzrokovati alergijsku reakciju (H317).
- Uzorcima pacijenata treba rukovati kao da mogu biti izvor infekcije i njima treba rukovati u skladu sa smernicama Dobre laboratorijske prakse (DLP), koristeći odgovarajuće mere opreza.
- **Reagensi:** Izbegavati kontakt reagenasa sa kožom, očima ili sluzokožom. Ako dođe do kontakta, odmah isprati obilno vodom; u suprotnom, može doći do iritacije.
- Reagense i hemikalije treba tretirati kao opasan otpad u skladu nacionalnim smernicama ili propisima za bezbednost od biološke opasnosti.

Tehničke mere opreza

Komponente kompleta

- Testiranje se mora izvesti na sobnoj temperaturi (18-28 °C).
- Svi reagensi i uzorci moraju dostići sobnu temperaturu (18-28 °C) pre početka testiranja.
- Nakon što komponente dostignu sobnu temperaturu, izvaditi test kasetu iz kesice. Omogućiti da test kasete bude u laboratorijskom okruženju radi temperiranja najmanje 2 minuta pre početka testiranja.
- Reagense treba dobro izmešati (na vorteks mešalici) pre upotrebe.
- Komponente se ne smeju koristiti nakon isteka roka upotrebe koji je odštampan na nalepnicama.
- Ne kombinovati reagense različitih lot brojeva.
- Test je dizajniran za upotrebu sa ekstraktom fecesa pripremljenim upotrebom ekstrakcionog pufera obezbeđenog u kompletu ili pomoću CALEX® Cap sistem. Upotreba drugih ekstrakcionih pufera može uzrokovati netačne rezultate.
- Ne rastavljati test kasetu.
- Test kasetom rukovati sa pažnjom. Deo za dodavanje uzorka i prozor za očitavanje ne smeju se kontaminirati kontaktom sa kožom, drugim tečnostima, itd. (slika 1D).
- Kasete tokom testiranja treba da bude na ravnoj, horizontalnoj površini.
- Test kasete se ne mogu ponovo koristiti.

Procedura testiranja

- Pre izvođenja testa, pažljivo pročitati uputstvo. Izvođenje testa će biti ugroženo ako su reagensi pogrešno razblaženi, ili ako se čuvaju ili njima rukuje pod uslovima koji su drugačiji od onih opisanih u uputstvu za upotrebu.
- Imati na umu da postoje dve generacije čitača: Quantum Blue® Reader 2nd Generacije sa serijskim brojem između 1000 i 3000 (QB2) i Quantum Blue® Reader 3rd Generacije sa serijskim brojem iznad 3000 (QB3G).
- QB2 mora biti uključen i programiran za Quantum Blue® fCAL extended test. Uneti test metod pomoću RFID čip kartice (B-CALE-RCC ili B-CALE-RCC720) pre

započinjanja testa (pogledati priručnik za Quantum Blue® Reader).

- QB3G mora biti uključen i programiran za Quantum Blue® fCAL extended test ili pomoću bar-kod kartice (B-CALE-BCC) ili odabirom iz test menija (samo Fast Track Mode). Za više informacija molimo pogledati uputstvo za Quantum Blue® Reader.
- Koristiti RFID čip karticu (QB2)/bar-kod karticu (QB3G) za promenu lot specifičnih test parametara.
- Uzorci pacijenata, kojima se ne rukuje pravilno, mogu dati netačne rezultate.
- U cilju dobijanja pouzdanih i kvantitativnih rezultata važno je u potpunosti homogenizovati uzorak fecesa u sistemu za ekstrakciju.
- Kada se koristi BÜHLMANN Smart-Prep, važno je centrifugirati ekstrakt pre čuvanja. Centrifugirati epruvete 5 minuta na 3000 x g. Nakon centrifugiranja, supernatant se mora prebaciti u novu epruvetu za čuvanje.

SAKUPLJANJE, ČUVANJE I STABILNOST UZORAKA

Ako se koristi sistem za ekstrakciju potrebno je manje od 1 g svežeg fecesa za proceduru ekstrakcije. Prikupiti uzorke fecesa u čiste epruvete.

Važno: Uzorak treba prikupiti u sistem bez ikakvih hemijskih ili bioloških dodataka.

Transport uzoraka

Uzorci fecesa treba da se dopreme u laboratoriju u roku od 3 dana od sakupljanja. Uzorci se mogu transportovati na sobnoj temperaturi ili temperaturi frižidera.

Skladištenje uzoraka

Primljeni uzorci treba da se skladište na 2-8 °C i ekstrahuju u roku od 3 dana od prijema u laboratoriju. Ne čuvati uzorke na povišenim temperaturama.

Stabilnost ekstrakta

Kalprotektin u ekstraktu, dobijen sa CALEX® Cap je stabilan na sobnoj temperaturi (23 °C) 7 dana i na 2-8 °C do 15 dana. Za duže čuvanje zamrznuti ekstrakte na -20 °C. Zamrznuti ekstrakti su stabilni do 23 meseca.

CALEX® Cap ekstrakti mogu se skladištiti i zamrznuti direktno u CALEX® Cap-u. Ekstrakti mogu biti podvrgnuti četiri ciklusa zamrzavanja i odmrzavanja. Pre merenja moogući da zamrznuti ekstrakti dostignu sobnu temperaturu. Za ponovnu upotrebu/ponovno merenje ekstrakata pogledati korak 2 u poglavlju Postupak ispitivanja.

Fekalni ekstrakti kalprotektina dobijeni pomoću BÜHLMANN Smart-Prep su stabilni na 2-8 °C \leq 7 dana ili na -20 °C 36 meseci.

PROCEDURA TESTIRANJA

Procedura testa se sastoji iz tri koraka:

1. Ekstrakcija uzoraka fecesa

Ekstrakcija je opisana u uputstvu za upotrebu koje se isporučuje zajedno sa odgovarajućim sistemom za ekstrakciju.

CALEX® Cap: Tečni uzorci fecesa mogu se pipetirati direktno u CALEX® Cap. Odviti plavi čep i dodati 10 μ L

uzorka fecesa. Zatvoriti CALEX® Cap i nastaviti sa korakom vorteksiranja prema postupku ekstrakcije opisanoj i ilustrovanoj u uputstvu za upotrebu isporučenoj sa CALEX® Cap.

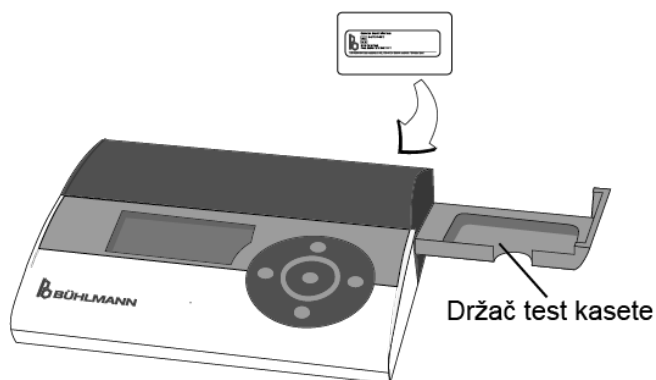
2. Obrada uzorka

- Smart-Prep: Ostaviti ekstrakt fecesa da odstoji 10 minuta nakon ekstrakcije. Supernatant razblažiti u razmeri 1:10 ekstrakcionim puferom (npr. 50 µL ekstrakta fecesa i 450 µL ekstrakcionog pufera) i dobro izmešati. Pustiti da se uzorci uravnoteže najmanje 5 minuta na 18-28 °C pre prelaska na sledeći korak (korak br. 3).
- CALEX® Cap: Nakon ekstrakcije, ostaviti ekstrakt fecesa da odstoji 10 minuta sa belom glavom sistema okrenutom na dole. Odvrnuti plavi čep. Supernatant se može koristiti za testiranje tesom lateralnog protoka bez daljeg razblaživanja.

3. Procedura testa lateralnog protoka

QB2

Dve alternativne metode se mogu učitati sa odgovarajuće RFID čip kartice: B-CALE-RCC720 (sa internim tajmerom) i B-CALE-RCC (bez internog tajmera). Izabrati jednu od RFID čip kartica pre nego što se započne testiranje. Učitati metod ispitivanja sa RFID čip kartice na Quantum Blue® Reader.



QB3G

Postoje dve operativna moda dostupna od strane BÜHLMANN-a za merenje uzoraka sa QB3G: Fast Track Mode ili Fail Safe Mode. Pre početka ispitivanja, molimo da proverite u kom režimu rada radi vaš čitač.

Metod testa se može učitati sa bar-kod kartice (Fast Track i Fail Safe Mode) ili, ako se prethodno koristio, odabrati iz test menija (samo Fast Track Mode). Merenja se mogu izvoditi sa ili bez internog tajmera u Fast Track Mode. Merenja u režimu Fail Safe Mode mogu se vršiti samo sa internim tajmerom.

Slediti uputstva obezbeđena na ekranu QB3G. Takođe možete pogledati QB3G kratki vodič Fast Track i Fail Safe Mode.



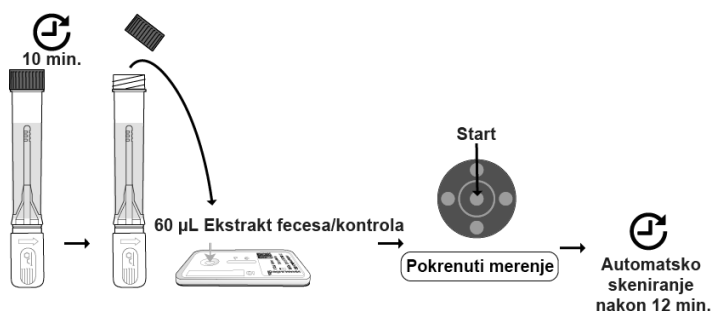
3.1. Metod sa internim tajmerom

QB2: koristiti zelenu RFID čip karticu B-CALE-RCC720.

QB3G (Fast Track Mode): kada se zatraži od QB3G za preskakanje vremena inkubacije, odabrati "NO"

QB3G (Fail Safe Mode): default podešenost

- Raspakovati test kasetu i omogućiti da dostigne sobnu temperaturu u periodu od najmanje 2 minuta.
- Dodati 60 µL razblaženog ekstrakta fecesa u otvor za dodavanje uzorka na test kaseti.
- Postaviti test kasete u držač čitača.
- Zatvoriti držač kasete i započeti merenje pritiskom na taster start QB2 ili "Start Measurement" opcije QB3G.
- Skeniranje započinje automatski nakon 12 minuta (720 sekundi).
- Za niske/visoke kontrole: Ponoviti korak 3.1 korišćenjem 60 µL kontrole umesto ekstrakta fecesa.



3.2. Metod bez internog tajmera

QB2: koristiti belu RFID čip karticu B-CALE-RCC.

QB3G (Fast Track Mode): kada se zatraži od QB3G za preskakanje vremena inkubacije, odabrati "YES"

QB3G (Fail Safe Mode): opcija nije dostupna

- Raspakovati test kasetu i omogućiti da dostigne sobnu temperaturu u periodu od najmanje 2 minuta.
- Dodati 60 µL razblaženog ekstrakta fecesa u otvor za dodavanje uzorka na test kaseti.
- Inkubirati 12 minuta ± 1 minut (ručno podesiti tajmer).
- Postaviti test kasete u držač čitača.
- Odmah skenirati kasete sa Quantum Blue® Reader aparatom pritiskom na taster start na QB2 ili "Start Measurement" opcije na QB3G.
- Za niske/visoke kontrole: Ponoviti korak 3.2 korišćenjem 60 µL kontrole umesto razblaženog ekstrakta fecesa.



Napomena: U priručniku za Quantum Blue® Reader može se naći više informacija o osnovnim funkcijama i načinu inicijalizacije i rukovanja Quantum Blue® Readers, posebno o tome kako odabrati metode ispitivanja i kako učitati parametre specifične za lot sa RFID čip kartice (QB2)/barkod (QB3G) na Quantum Blue® Reader. Obezbediti pravilno postavljanje test kasete u Quantum Blue® Readers sa prozorom za očitavanje postavljenim napred (slika 1D).

KONTROLA KVALITETA

- Ukoliko performanse testa nisu u saglasnosti sa ustanovljenim limitima i ponavljanjem se isključe tehničke greške u radu, proveriti sledeće: i) pipete, termometre i tajmere, ii) datum isteka roka upotrebe reagenasa; iii) skladištenje i uslove inkubacije.
- Rezultati samoprovore Quantum Blue® Reader izvedene pri pokretanju aparata moraju biti validni.

VALIDACIJA REZULTATA

- Da bi rezultati testa bili validni, kontrolna linija (C) mora obavezno biti vidljiva (Dodatak I, slike 1A i 1B). Ovo je samo kontrolni test koji se ne može koristiti za tumačenje test linije (T). Ukoliko test linija (T) nije vidljiva nakon 12 minuta inkubacije (slika 1A), koncentracija prisutnog kalprotektina u uzorku je ispod limita detekcije. Ukoliko je Test linija (T) vidljiva nakon 12 minuta inkubacije (slika 1B), koncentracija prisutnog kalprotektina u uzorku se očitava pomoću Quantum Blue® Reader.
- Ako je nakon 12 minuta inkubacije vidljiva samo test linija (T) (slika 1C), rezultati testa nisu validni i test treba ponoviti uz korišćenje nove test kasete.
- Ukoliko ni kontrolna linija (C), ni test linija (T) nisu vidljive nakon 12 minuta inkubacije (slika 1D), rezultati testa nisu validni i test treba ponoviti uz korišćenje nove test kasete.
- Obzirom da Quantum Blue® Reader vrši kvantitativnu evaluaciju test (T) i kontrolne (C) linije, vrši se dodatna validacija kontrolne linije (C). Ukoliko je intenzitet signala na kontrolnoj liniji (C) nakon 12 minuta inkubacije ispod zadatog nivoa, rezultati testa takođe nisu validni i test treba ponoviti uz korišćenje nove test kasete.

STANDARDIZACIJA

- Ne postoji internacionalno ili nacionalno prepoznat referentni materijal ili referentna procedura merenja za analit kalprotektin u uzorcima fecesa. Quantum Blue® fCAL extended je standardizovan sa BÜHLMANN fCAL® ELISA testom (kod za poručivanje: EK-CAL), koji je

standardizovan upotrebom internog referentnog materijala.

- Quantum Blue® Reader funkcioniše na osnovu standardne krive specifične za lot pomoću koje izračunava koncentraciju kalprotektina. 95 % intervala pouzdanosti kombinovane nepouzdanosti kalibratora je niži od 20.0 %, kombinovana nepouzdanost kontrola kalibratora je niža od 30.0 %.
- Opseg testa je između 30 i 1000 µg/g.
- Za dobijanje kvantitativnih rezultata koncentracije kalprotektina između 850-1800 µg/g, uzorci sa vrednostima većim od 850 µg/g mogu se testirati ponovo sa BÜHLMANN Quantum Blue® high range testom (kod za poručivanje: LF-CHR25).

OGRANIČENJA

- Reagensi koji se nalaze u okviru BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended kompleta optimizovani su samo za određivanje kalprotektina u uzorcima humanog fecesa.
- Vrednosti fekalnog kalprotektina namenjene su kao pomoć prilikom postavljanja dijagnoze, za diferencijaciju organskog oboljenja od funkcionalnog i kao pomoć prilikom praćenja IBD. Rezultate uvek treba tumačiti u kombinaciji sa drugim kliničkim i laboratorijskim nalazima.
- Za praćenje IBD, predloženo je višestruko merenje fekalnog kalprotektina sprovedeno u intervalima do 4 nedelje, kako bi se obezbedila najveća dijagnostička tačnost u predviđanju kliničkog relapsa kod pacijenata (ref. 19-20).
- U retkim slučajevima, kada je nivo kalprotektina izuzetno visok (iznad 5000 µg/g, npr. kod akutnog ulceroznog kolitisa), test sistem može biti podložan visokodoznom hook efektu, što može dovesti do vrednosti ispod očekivanih 1000 µg/g gornje granice linearnog opsega. Savetuje se da se posebna pažnja posveti rezultatima iznad 300 µg/g kada su isti praćeni izraženim simptomima.
- Pacijenti koji redovno uzimaju NSAID mogu imati povišen nivo fekalnog kalprotektina.
- Rezultati možda neće biti klinički primenjivi na decu mlađu od 4 godine koja imaju blago povišenu vrednost fekalnog kalprotektina (ref. 21-24).

INTERPRETACIJA REZULTATA

I. Razlikovanje organske bolesti od funkcionalne gastrointestinalne bolesti

Određivanje nivoa fekalnog kalprotektina može se koristiti kao pouzdana i jednostavna pomoć za razlikovanje organskih od funkcionalnih gastrointestinalnih bolesti (ref. 1-7).

Kategorije rezultata zasnivaju se na podacima iz kliničkih studija koje je izveo BÜHLMANN i preporuke su BÜHLMANN-a. Sve rezultate ispitivanja treba tumačiti zajedno sa informacijama dostupnim iz kliničkih simptoma pacijenta, istorije bolesti i drugih kliničkih i laboratorijskih nalaza.

Klinički pragovi

Sledeći podaci su ustanovljeni sa BÜHLMANN fCAL® ELISA (kod za poručivanje: EK-CAL).

Rezultati 58 kliničkih uzoraka pacijenata sa IBS dijagnozom i 131 kliničkog uzorka pacijenata sa IBD dijagnozom, iz međunarodne kliničke studije, su analizirani i dobijene su vrednosti opisane u tabeli 4.

Koncentracija kalprotektina	Interpretacija	Praćenje
< 80 µg/g	Normalno	Ne
80 - 160 µg/g	Siva zona/granično	Praćenje unutar 4 – 6 nedelja
> 160 µg/g	Povišeno	Ponoviti po potrebi

Tabela 4

Vrednosti kalprotektina manje od 80 µg/g

Vrednosti kalprotektina manje od 80 µg/g nisu indikativne za inflamaciju u gastrointestinalnom traktu. Pacijentima sa niskim nivoom kalprotektina verovatno neće biti potrebne invazivne procedure za utvrđivanje uzroka inflamacije.

Povišene vrednosti između i jednake 80 i 160 µg/g

Nivoi kalprotektina između i jednak 80 i 160 µg/g, koji se, takođe, zovu nivoi sive zone, nisu direktno pokazatelj aktivne inflamacije koja zahteva trenutno praćenje invazivnim testiranjem. Međutim, prisustvo inflamacije ne može se isključiti. Preporučuje se ponovna procena nivoa fekalnog kalprotektina nakon 4 do 6 nedelja da bi se utvrdio status inflamacije.

Povišene vrednosti veće od 160 µg/g:

Vrednosti fekalnog kalprotektina veće od 160 µg/g indikativne su za infiltrat neutrofila u gastrointestinalnom traktu; stoga ovo može signalizirati prisustvo aktivne inflamatorne bolesti. Predlažu se odgovarajuće dalje procedure ispitivanja od strane specijaliste radi dobijanja sveukupne kliničke dijagnoze.

II. IBD monitoring

Klinička evaluacija

Mogućnost Quantum Blue® fCAL extended da omogući razlikovanje pacijenata sa IBD i drugim neinflamatornim GI poremećajima, uključujući IBS, ispitana je u kliničkoj studiji sa ukupno 278 pacijenata i ekstrakata dobijenih sa CALEX® Cap. Sto dvadeset četiri (124) pacijenata imalo je konačnu dijagnozu IBD-a (Kronova bolest, ulcerozni kolitis ili neodređeni kolitis), 92 pacijenta obolela su od IBS-a, a 62 pacijenta imala su bolove u truhu i/ili dijareju ili druga GI-povezana inflamatorna stanja (pogledati tabelu 5). Konačna dijagnoza podržana je endoskopskim i drugim kliničkim nalazima.

Klinička senzitivnost od 91.9 % na 80 µg/g i klinička specifičnost od 78.6 % na 160 µg/g, može se postići za diferencijaciju između IBD i neinflamatornih stanja povezanih sa GI, uključujući IBS. Analiza ROC krive rezultirala je AUC od 0.901 (pogledati tabelu 6).

Klinička senzitivnost od 91.9 % pri 80 µg/g i klinička specifičnost od 80.4 % pri 160 µg/g mogu se postići za diferencijaciju između IBD i IBS. Analiza ROC krive rezultirala je AUC od 0.913 (videti tabelu 7).

Optimalna cut-off kombinacija za ove grupe pacijenata mogla bi se definisati ROC analizom na 80 µg/g i 160 µg/g kalprotektina, što je malo strožiji kriterijum od kombinacije **osetljivijeg donjeg cut-offa od 50 µg/g** sa nižim performansama u specifičnosti i **gornjom cut-off vrednošću od 200 µg/g** sa nešto nižom senzitivnošću (tabele 8 i 9).

II. IBD monitoring

Klinički prag i procena

Određivanje fekalnog kalprotektina je takođe pouzdan i jednostavan način kao pomoć u praćenju pacijenata sa IBD (ref. 7-18).

Prikazane kategorije rezultata su preporuke i njihovo utvrđivanje je zasnovano na sažetom znanju objavljenih graničnih vrednosti i studija kliničkih performansi. Savetuje se da zdravstveni radnici utvrde individualne pragove za pacijente određivanjem osnovnog nivoa kalprotektina pacijenta tokom remisije bolesti.

Vrednosti kalprotektina manje od 100 µg/g

Nivo fekalnog kalprotektina manje od 100 µg/g može pouzdano ukazati na pacijente sa malim rizikom od kliničkog recidiva, u endoskopskoj remisiji kod kojih se mogu izbeći invazivni endoskopski postupci (ref. 7-18).

Vrednosti kalprotektina između 100 i 300 µg/g

Nivo fekalnog kalprotektina između 100-300 µg/g može ukazivati na potrebu strože kontrole u narednom periodu radi procene tendencija razvoja bolesti.

Vrednosti kalprotektina veće od 300 µg/g

Treba ponoviti testiranje ako je nivo fekalnog kalprotektina veće od 300 µg/g i, ako se povišeni nivoi potvrde, zatražiti dalje dijagnostičke procedure (ref. 7-18).

Klinička evaluacija

Korelacija nivoa kalprotektina i inflamatornog statusa crevne sluzokože pacijenata, prema endoskopskim procenama, utvrđena je u tri nezavisne studije korišćenjem BÜHLMANN kalprotektin testova (tabela 10). Dijagnostička vrednost kalprotektina u predviđanju kliničke remisije i relapsa, prema simptomima pacijenta, indeksima kliničke aktivnosti, neplaniranoj potrebi za intenziviranjem terapije, hospitalizaciji ili hitnoj pomoći utvrđena je u tri studije korišćenjem BÜHLMANN kalprotektin testova (tabela 11).

KARAKTERISTIKE PERFORMANSI

Sledeće karakteristike performansi utvrđene su pomoću Quantum Blue® Reader 3rd generacije, osim linearnosti koja je predstavljena za obe generacije čitača.

Quantum Blue® fCAL extended je validiran za obe Quantum Blue® Reader 2nd i 3rd generacije instrumenata.

Navedene karakteristike performansi važe za obe generacije Reader-a.

Metod poređenja

Bias u tačkama kliničke odluke i srednji bias: ≤15 %

Studija poređenja metoda izvedena je u skladu sa CLSI smernicom EP09-A3. Izmereno je sto osamdeset tri (183) kliničkih uzoraka fecesa ekstrahovanih sa CALEX® Cap tokom 10 dana sa tri lota Quantum Blue® fCAL extended testa. Referentne vrednosti, sa finalnom koncentracijom kalprotektina u intervalu od 30.5 do 925.8 µg/g ustanovljene 0su u kliničkoj studiji izvedenoj sa BÜHMANN fCAL® ELISA primenom ručnog merenja i metodom ekstrakcije. Rezultati su prikazani u tabelama 12 i 13.

Tačnost / Recovery: unutar 80 %-120 %

U osam ekstrakata uzoraka fecesa dodato je 60.2 mg/g i 120.4 mg/g kalprotektina u materijalu kalibratora ekstrakata fecesa, pri 5 % i 10 % zapremine ekstrakta uzorka, tim redosledom. „Osnovnim“ uzorcima su dodate odgovarajuće zapremine ekstrakcionog pufera. „Baseline“ uzorci i

„baseline + spike“ izmereni su u 13 ponavljanja. Rezultati su sumirani u tabeli 14.

Ponovljivost: ≤ 25 % CV

Preciznost unutar laboratorije: ≤ 25 % CV

Ponovljivost i preciznost unutar laboratorije određeni su prema CLSI smernici EP05-A3 primenom standardizovanog dizajna studije od 20 dana x 2 serije x 2 ponavljanja. Testirano je šest puliranih ekstrakata uzoraka fecesa sa koncentracijama kalprotektina u opsegu 49.9 – 485.0 $\mu\text{g/g}$. Rezultati su sumirani u tabeli 15.

Preciznost između lotova: ≤ 25 % CV

Preciznost između lotova je utvrđena u skladu sa CLSI smernicom EP05-A3 korišćenjem dizajna studije 3 lota x 5 dana x 5 ponavljanja. Testirano je šest puliranih ekstrakata uzoraka fecesa sa koncentracijama kalprotektina u rasponu od 55.3 – 552.5 $\mu\text{g/g}$. Rezultati su sumirani u tabeli 16.

Ponovljivost između instrumenata: ≤ 25 % CV

Preciznost između instrumenata je ustanovljena prema CLSI smernici EP05-A3 korišćenjem dizajna studije sa 3 instrumenta x 5 dana x 5 ponavljanja. Testirano je šest puliranih ekstrakata uzoraka fecesa sa koncentracijama kalprotektina u rasponu od 48.5 – 502.8 $\mu\text{g/g}$. Rezultati su sumirani u tabeli 17.

Limit detekcije (LoD): ≤ 30 $\mu\text{g/g}$

LoD je ustanovljen prema CLSI smernici EP17-A2 primenom klasičnog pristupa, parametarske analize i LoB < 20 $\mu\text{g/g}$, određivanjem primenom neparametarske analize.

Limit kvantifikacije (LoQ): ≤ 30 $\mu\text{g/g}$

LoQ je ustanovljen prema CLSI smernici EP17-A2, na osnovu 90 određivanja i cilja preciznosti od 25 % CV.

Linearnost: 25.2 to 908.9 $\mu\text{g/g}$

Linearni opseg Quantum Blue® fCAL extended je određen u skladu sa CLSI smernicama EP06-A. Merenja su obavljena u 10 ponavljanja na ukupno četiri lota reagensa. Dozvoljeno je maksimalno odstupanje od linearosti od 20 % ili 15 $\mu\text{g/g}$, za uzorke ispod 75 $\mu\text{g/g}$. Rezultati su sumirani u tabeli 18.

Visokodozni hook efekat

Visokodozni hook efekat testiran je sa dva lota reagensa. Uzorci sa koncentracijama kalprotektina do 5000 $\mu\text{g/g}$ su bili ispravno označeni kao iznad 1000 $\mu\text{g/g}$ za sva ponavljanja. Za uzorke sa višim koncentracijama kalprotektina (6308.2 - 11214.4 $\mu\text{g/g}$) uočena su ponavljanja sa vrednostima ispod 1000 $\mu\text{g/g}$ (643.4 $\mu\text{g/g}$ najniže).

PREANALITIKA

Reproducibilnost ekstrakcije CALEX® Cap ≤ 30 % CV

Reproducibilnost ekstrakcije je ustanovljen u skladu sa CLSI smernicama EP05-A3 korišćenjem dizajna studije tokom 2 dana x 2 operatera x 3 CALEX® Cap lota x 2 ekstrakcije x 3 ponavljanja. Ispitano je osam kliničkih uzoraka ekstrakta fecesa sa koncentracijama kalprotektina u opsegu 51.2 - 615.3 $\mu\text{g/g}$. Rezultati su sumirani u tabeli 19.

INTERFERIRAJUĆE SUPSTANCE

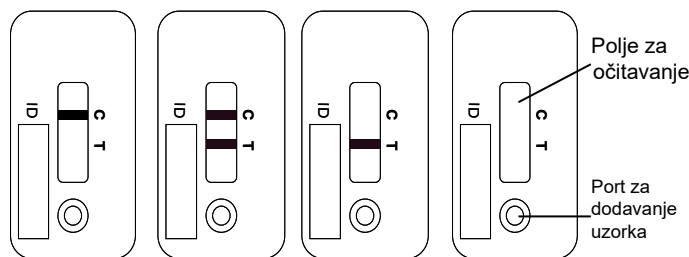
Osteljivost Quantum Blue® fCAL extended testa na oralne lekove, dodatke ishrani, hemoglobin kao i enteropatogene mikroorgnaizme procenjena je u skladu sa CLSI smernicama EP07-A2. Bias u rezultatima veći od 20 % smatran je interferencom.

Za navedene supstance, u tabeli 20, do naznačenih koncentracija nije detektovana interferencija.

Nisu detektovane interference enteropatogenih mikroorganizama, navedenih u tabeli 21, do naznačenog broja jedinica koje formiraju kolonije (CFU) po mL ekstrakta uzorka fecesa.

TABELE I SLIKE

Rezultati testiranja



Slika 1A

Slika 1B

Slika 1C

Slika 1D

Slika 1

Klinička studija – razlikovanje organskih bolesti od funkcionalnih gastrointestinalnih bolesti

Konačna dijagnoza	Distribucija rezultata pacijenata u brojevima (procenat) sa Quantum Blue® fCAL extended dijagnostičkim opsezima			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Ukupno
IBD	10 (8.1%)	12 (9.7%)	102 (82.3%)	124
IBS	62 (67.4%)	12 (13.0%)	18 (19.6%)	92
Ostalo GI	38 (61.3%)	9 (14.5%)	15 (24.2%)	62

Tabela 5

IBD vs. ne-IBD	Tačka kliničke odluke	
	80 µg/g	160 µg/g
Senzitivnost (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifičnost (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)	

Tabela 6

IBD vs. IBS	Tačka kliničke odluke	
	80 µg/g	160 µg/g
Senzitivnost (95% CI)	91.9% (85.7%, 96.1%)	82.3% (74.4%, 88.5%)
Specifičnost (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)	

Tabela 7

IBD vs. ne-IBD	Tačka kliničke odluke	
	50 µg/g	200 µg/g
Senzitivnost (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifičnost (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%)

Tabela 8

IBD vs. IBS	Tačka kliničke odluke	
	50 µg/g	200 µg/g
Senzitivnost (95% CI)	96.0% (90.8%, 98.7%)	79.0% (70.8%, 85.8%)
Specifičnost (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%)

Tabela 9

ne-IBD - IBS + ostali GI

CI – interval pouzdanosti

PPV – pozitivna prediktivna vrednost

NPV – negativna prediktivna vrednost

ROC AUC – površina receiver operating characteristic krive

Kliničke studije – IBD monitoring

Kalprotektin ¹ vs aktivnost IBD određena endoskopskim nalazima	Studija 1 Španija (ref. 9)	Studija 2 Španija (ref. 10)	Studija 3 Australija, Novi Zeland (ref. 11)
Broj pacijenata i demografija	89 (CD ²) Starost: 32-58 44% muškaraca	123 (UC ³) Starost: 18-85 66.4% muškaraca	99 (CD ² nakon resekcije) Starost: 29-47 46.5% muškaraca
Cut-off	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80.3%	53%

Tabela 10

¹ Studije 1 i 2 – Quantum Blue® fCAL i Quantum Blue® fCAL high range
Studija 3 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = pacijenti oboleli od Kronove bolesti

³ UC = pacijenti oboleli od ulcerativnog kolitisa

Kliničke studije – IBD monitoring

Kalprotektin ¹ vs buduće kliničke remisije ili relapsi	Studija 4 UK (ref. 12)	Studija 5 Španija (ref. 13)	Studija 6 Španija (ref. 14)
Broj pacijenata i demografija	92 (CD ²) 38% muškaraca	30 (CD ²) Terapija adalimumabom Starost: 24-64 43.3% muškaraca	33 (CD ²) 20 (UC ³) Terapija infliximabom Starost: 18-68 47.2% muškaraca
Vreme praćenja nakon određivanja kalprotektina	12 meseci	4 meseca	12 meseci
Pacijenti u kliničkom relapsu nakon praćenja	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%

Tabela 11

¹ Studija 4 – BÜHLMANN fCAL® ELISA

Studije 5 i 6 – Quantum Blue® fCAL i Quantum Blue® fCAL high range

² CD = pacijenti oboleli od Kronove bolesti

³ UC = pacijenti oboleli od ulcerativnog kolitisa

TABELE I SLIKE

Metod poređenja

Passing-Bablok regresiona analiza						
Nagib (95% CI)	Tačka preseka [µg/g] (95% CI)	Bias na 80 µg/g (95% CI)	Bias na 100 µg/g (95% CI)	Bias na 160 µg/g (95% CI)	Bias na 300 µg/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

Tabela 12

Bland-Altman analiza		
Srednja bias vrednost (95 % CI)	Donji LoA (95 % CI)	Gornji LoA (95 % CI)
9.7% (4.9%, 14.5%)	-54.6% (-62.8%, -46.4%)	74.0% (65.8%, 82.2%)

Tabela 13

Recovery

ID	Dodata vrednost [µg/g]	Srednja osnovna linija [µg/g]	Očekivana osnovna linija + dodato [µg/g]	Dobijena osnovna linija + dodato [µg/g]	Recovery stepen [%]
#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

Tabela 14

Preciznost unutar laboratorije

ID	Srednja vrednost [µg/g]	n	Unutar serije (ponovljivost) %CV	Između serija %CV	Između dana %CV	Ukupna preciznost %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

Tabela 15

Preciznost između lotova

ID	Srednja vrednost [µg/g]	n	Unutar serije (ponovljivost) %CV	Između dana %CV	Između serija %CV	Ukupna preciznost %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

Tabela 16

Preciznost između instrumenata

ID	Srednja vrednost [µg/g]	n	Unutar serije (ponovljivost) %CV	Između dana %CV	Između instrumenata %CV	Ukupna preciznost %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

Tabela 17

Linearnost

Serijska razblaženja	Lot	Merni interval [µg/g]	R2	p-vrednost za nelinearni koeficijent	Linearni opseg [µg/g]
1	M0527	15.5 do 939.1	0.911	<0.0001*	15.5 to 939.1
2	M2128	16.1 do 908.9	0.927	<0.0001*	25.2 to 908.9
3	M3048	11.7 do 972.9	0.856	0.018*	11.7 to 972.9
4	M4851	24.3 do 1004.2	0.939	<0.0001*	24.3 to 1004.2

Tabela 18: *značajno

Reproducibilnost preanalitičke ekstrakcije

ID	Srednja vrednost [µg/g]	n	Unutar serije %CV	Između				Ukupno %CV
				ekstrakcija %CV	dana %CV	lotova %CV	operatera %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

Tabela 19

TABELE I SLIKE

Interferirajuće supstance

Trgovački naziv	Aktivna komponenta	Koncentracija mg/50 mg fecesa
Duofer Fol	Gvožđe (II) sulfat (sadrži 0.4 mg folne kiseline)	0.11
Prednisone	Prednizon	0.31
Imurek	Azatioprin	0.19
Salofalk	Mesalamin; 5-ASA	5.21
Agopton	Lansoprazol	0.18
Asacol	Mesalamin; 5-ASA	2.50
Vancocin	Vankomicin	2.00
Bactrim	Sulfametoksazol + Trimetoprim	1.7 + 0.35
Ciproxine	Ciprofloksacin	1.25
Vitamin E	DL- α -tokoferol acetat	0.30
Berocca	B1 (1.4 mg), B2 (1.6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 μ g), C (60 mg), folna kiselina (200 mg), nikotinamid (18 mg), pantotenska kiselina (6 mg), biotin (0.15 mg), kalcijum (120 mg), magnezijum (120 mg), cink (9.5 mg)	1.06
Hemoglobin	Hemoglobin	1.25

Tabela 20

Naziv	Konačna koncentracija (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

Tabela 21

REFERENCE

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. Ferreira-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. Ferreira-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. Lasso 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)

LOG IZMENA

Datum	Verzija	Izmena
2022-07-13	A4	<p>Ažuriranje odeljka <i>Čuvanje i rok upotreba reagenasa</i></p> <p>Ažuriranje odeljka <i>Reagensi i materijali koji se dostavljaju po zahtevu</i></p> <p>Ažuriranje odeljka <i>Predostrožnosti</i></p> <p>Ažuriranje odeljka <i>Standardizacija</i></p> <p>Ažuriranje <i>Ograničenja</i> u pogledu visokodoznog hook efekta</p> <p>Ažuriranje podataka u delu <i>Kliničke performanse</i> u odeljku <i>Razlikovanje organske bolesti od funkcionalne gastrointestinalne bolesti, Klinička evaluacija</i></p> <p>Ažuriranje podataka o performansama u odeljku <i>Karakteristike performansi</i></p> <p>Uvođenje odeljka <i>Interferirajuće supstance</i></p> <p>Revizija odeljka <i>Simboli</i></p> <p>Uključivanje broja notifikovanog tela CE znaku – postupak ocenjivanja usaglašenosti u skladu sa IVDR 2017/746</p>

IZVEŠTAVANJE O INCIDENTIMA U ZEMLJAMA EU







Ako se desio bilo kakav ozbiljan incident u vezi sa ovim medicinskim sredstvom, molimo da ga bez odlaganja prijavite proizvođaču i nadležnom organu svoje države članice EU.

OŠTEĆENJE PRILIKOM TRANSPORTA

Ukoliko ste proizvod primili u oštećenom stanju, molimo da kontaktirate svog distributera.

SIMBOLI

BÜHLMANN koristi simbole i oznake navedene u ISO 15223-1 standardu. Dodatno se koriste sledeći simboli i oznake:

Simbol	Objašnjenje
	Test kasete
	Ekstrakcioni pufer
	Kontrola sa niskim vrednostima
	Kontrola sa visokim vrednostima
	RFID Chip kartica
	Bar-kod kartica

Delovi kompleta su zaštićeni patentom od strane EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

