



Quantum Blue[®] fCAL extended

Kvantitatívne
Test bočného toku

Na diagnostické použitie *in vitro*

LF-CALE25 25 testov

Dátum vydania: 2022-07-13
Verzia A4



Výrobca

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

URČENÉ POUŽITIE

BÜHLMANN Quantum Blue fCAL® extended je *in vitro* diagnostický test na kvantitatívne stanovenie kalprotektínu vo vzorkách ľudskej stolice určený ako pomôcka pri hodnotení zápalu črevnej sliznice. Výsledky testu možno použiť ako pomôcku pri diagnostike na rozlíšenie organického, zápalového ochorenia gastrointestinálneho traktu (zápalové ochorenie čreva, IBD, konkrétne Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída, UC) od funkčného ochorenia (syndróm dráždivého čreva, IBS) (ref. 1-7), u pacientov s chronickou bolesťou brucha a ako pomôcku pri monitorovaní ochorenia IBD (ref. 7-18).

Len na laboratórne použitie.

PRINCÍP SKÚŠKY

Test je určený na selektívne meranie antigénu kalprotektínu pomocou sendvičovej imunoanalýzy. Monoklonálna záchytná protilátka (mAb) vysoko špecifická pre kalprotektín je nanosená na testovaciu membránu. Druhá monoklonálna detekčná protilátka konjugovaná s koloidmi zlata sa naniesie na podložku na uvoľňovanie konjugátu a uvoľní sa do reakčného systému po pridaní extrahovanej a zriedenej vzorky stolice. Konjugát kalprotektín/antikalprotektín zlato sa viaže na protilátku proti kalprotektínu nanosenú na testovacej membráne (testovacia línia) a zvyšný voľný konjugát antikalprotektín zlato sa viaže na koziu protilátku proti myši nanosenú na testovacej membráne (kontrolná línia). Intenzita signálu testovacej línie (T) a kontrolnej línie (C) sa meria kvantitatívne pomocou BÜHLMANN Quantum Blue® Reader.

DODANÉ ČINIDLÁ A PRÍPRAVA

Činidlá	Množstvo	Kód	Komentáre
Testovacia kazeta	25 kusov	B-LFCALUS-TC	vákuovo uzavreté vo fóliovom vrecku
Extrakčný pufr	1 fľaša 125 mL	B-CAL-EX	Pripravené na použitie
Ovládacie prvky Nízke* / Vysoké*	2 injekčné liekovky 0,5 mL	B-CALE-CONSET	Pripravené na použitie
Karta s čipom RFID	1 kus	B-CALE-RCC	Bielej plastová karta
Karta s čipom RFID	1 kus	B-CALE-RCC720	Zelená plastová karta
Karta s čiarovým kódom	1 kus	B-CALE-BCC	Plastová karta s 2D čiarovým kódom

Tabuľka 1

* Kontroly obsahujú množstvá natívneho ľudského kalprotektínu špecifické pre danú šaržu. Skutočné koncentrácie nájdete v dodatočnom hárku s údajmi o kontrole kvality.

SKONTROLUJTE SI SVOJU TESTOVACIU SÚPRAVU

Výrobky BÜHLMANN boli vyrobené s maximálnou starostlivosťou a bolo vynaložené všetko možné úsilie na zabezpečenie úplnosti tejto testovacej súpravy a jej výkonu. Napriek tomu vám odporúčame overiť si testovaciu súpravu

z hľadiska stavu testovacej kazety a jej vrecúška na základe nasledujúcich kritérií:

- Dátum skončenia platnosti
- Bezchybný stav vrecka (napr. neprítomnosť akejkoľvek perforácie, ktorá by mohla byť spôsobená nesprávnou manipuláciou).
- Bezchybný stav testovacej kazety (napr. neprítomnosť škrabancov na analytickej membráne).

Ak niektorá z testovacích kaziet nespĺňa vyššie uvedené kritériá, použite inú testovaciu kazetu.

SKLADOVANIE A TRVANLIVOSŤ ČINIDIEL

Neotvorené činidlá	
Uchovávajú sa pri teplote 2-8 °C. Nepoužívajte činidlá po dátume expirácie vytlačenom na štítkoch.	
Otvorené činidlá	
Testovacia kazeta	Testovacie kazety vybrané z fóliového vrecka sa musia použiť do 4 hodín.
Extrakčný pufr	Po otvorení skladujte až 6 mesiacov pri teplote 2-8 °C.
Ovládacie prvky Nízke / Vysoké	Po otvorení skladujte až 6 mesiacov pri teplote 2-8 °C.

Tabuľka 2

REAGENTY A DODÁVANÉ MATERIÁLY
DOPLNKY

Zariadenia na extrakciu výkalov

Zariadenia na extrakciu stolice opísané v tabuľke 3 sa nedodávajú spolu so súpravou. Vybrané extrakčné zariadenia sa musia objednať samostatne.

Súpravy extrakčných zariadení	Množstvo	Kód
Zariadenie CALEX® Cap	K dispozícii sú balenia po 50, 200 alebo 500 skúmavkách naplnených 5 mL extrakčného pufru Pripravené na použitie	B-CALEX-C50 B-CALEX-C200 B-CALEX-C500
Smart-Prep	50 skúmaviek pozostávajúcich zo špachtle a uzáverov podstavcov	B-CAL-RD

Tabuľka 3

POŽADOVANÉ, ALE NEPOSKYTOVANÉ MATERIÁLY

- Vortex mixér na extrakciu stolice
- Presné pipety s jednorazovými špičkami: 10-100 µL, 100-1000 µL a 250-2500 µL
- Odstredivka
- 5 ml polypropylénové alebo polystyrénové skúmavky na riedenie extraktov
- Časovač (voliteľný)
- Quantum Blue® Reader je k dispozícii od spoločnosti BÜHLMANN (objednávkový kód: BI-POCTR-ABS)
- Mäkké utierky alebo papier na utieranie

OPATRENIA

Bezpečnostné opatrenia

- Kontroly tohto testu obsahujú zložky ľudského pôvodu. Hoci boli testované a zistené negatívne výsledky na

povrchový antigén HBV, HCV a protilátky HIV1/2, s reagensiami by sa malo zaobchádzať, ako keby mohli prenášať infekcie, a malo by sa s nimi zaobchádzať v súlade so správnou laboratórnou praxou (SLP) s použitím vhodných bezpečnostných opatrení.

- Extrakčný pufr a kontroly tejto súpravy obsahujú zložky klasifikované v súlade s nariadením (ES) č. 1272/2008: 2-metyl-4-izotiazolin-3-ón hydrochlorid (konc. $\geq 0,0015\%$), preto môžu činiť látky spôsobiť alergické kožné reakcie (H317).
- So vzorkami pacientov by sa malo zaobchádzať tak, ako keby mohli prenášať infekcie, a malo by sa s nimi zaobchádzať v súlade so správnou laboratórnou praxou (SLP) s použitím vhodných bezpečnostných opatrení.
- Činidlá: Vyhnite sa kontaktu činidiel s pokožkou, očami alebo sliznicami. Ak dôjde ku kontaktu s činidlami, okamžite ich umyte veľkým množstvom vody, inak môže dôjsť k podráždeniu.
- S činidlami a chemikáliami sa musí zaobchádzať ako s nebezpečným odpadom v súlade s vnútroštátnymi smernicami alebo predpismi o biologickom nebezpečenstve.

Technické opatrenia

Komponenty súpravy

- Test sa musí vykonať pri izbovej teplote (18-28 °C).
- Všetky činidlá a testovacie vzorky sa musia pred začatím testu vyrovnáť na izbovú teplotu (18-28 °C).
- Po vyrovnaní na izbovú teplotu vyberte testovaciu kazetu z fóliového vrečka. Pred začatím testu nechajte testovaciu kazetu v laboratórnom prostredí temperovať aspoň 2 minúty.
- Pred použitím činidla dobre premiešajte (vortex).
- Komponenty súpravy sa nesmú používať po dátume expirácie vytlačenej na štítkoch.
- Nemiešajte rôzne dávky činidiel.
- Test je určený pre fekálne extrakty pripravené pomocou extrakčného pufru dodaného v súprave alebo pomocou zariadenia CALEX® Cap. Použitie iných extrakčných pufov by mohlo viesť k nesprávnym výsledkom.
- Testovacie kazety nerozoberajte.
- S testovacími kazetami zaobchádzajte opatrne. Nekontaminujte otvor na vkladanie vzoriek ani okienko na odčítanie vzoriek kontaktom s pokožkou, inými kvapalinami atď. (obrázok 1D).
- Počas vykonávania testu zabezpečte rovnú, vodorovnú polohu testovacej kazety.
- Testovacie kazety nie je možné opätovne použiť.

Postup testovania

- Pred vykonaním testu si pozorne prečítajte pokyny. Ak sa činidlá nesprávne riedia, manipuluje sa s nimi alebo sa skladujú za iných podmienok, ako sú uvedené v tomto návode na použitie, bude to mať nepriaznivý vplyv na výkon testu.
- Upozorňujeme, že existujú dve generácie čitateľov: Quantum Blue® Reader 2nd Generation so sériovými číslami od 1000 do 3000 (QB2) a Quantum Blue® Reader 3rd Generation so sériovými číslami nad 3000 (QB3G).

- QB2 musí byť zapnutý a naprogramovaný pre test Quantum Blue® fCAL extended. Pred začatím analýzy načítajte metódu analýzy pomocou čipovej karty RFID (B-CALE-RCC alebo B-CALE-RCC720) (pozri príručku k Quantum Blue® Reader).
- QB3G sa musí zapnúť a naprogramovať na test Quantum Blue® fCAL extended buď pomocou karty s čiarovým kódom (B-CALE-BCC), alebo výberom z testovacieho menu (len v režime Fast Track). Ďalšie informácie nájdete v príručke k Quantum Blue® Reader.
- Na zmenu parametrov testu špecifických pre danú šaržu použite kartu s čipom RFID (QB2) / kartu s čiarovým kódom (QB3G).
- Vzorky pacientov, s ktorými sa nesprávne manipuluje, môžu spôsobiť nepresné výsledky.
- Na získanie spoľahlivých a kvantitatívnych výsledkov je dôležité vzorku stolice úplne homogenizovať v extrakčnom pufrí v extrakčnom zariadení.
- Pri použití BÜHLMANN Smart-Prep je dôležité extrakty pred uskladnením odstrediť. Skúmavky odstredíte 5 minút pri 3000 x g. Po odstredení sa supernatant musí preniesť do čerstvej skúmavky na skladovanie.

ODBER VZORIEK, SKLADOVANIE, STABILITA

Na extrakčný postup je potrebný menej ako 1 g natívnej vzorky stolice. Vzorku stolice odoberte do obyčajných skúmaviek.

Dôležité: Vzorka musí byť odobratá bez akýchkoľvek chemických alebo biologických prísad.

Preprava vzoriek

Vzorky stolice by mali byť doručené na spracovanie do laboratória do 3 dní od odberu. Vzorky sa môžu prepravovať pri izbovej teplote alebo v chladničke.

Skladovanie vzoriek

Vzorky stolice by sa mali uchovávať v chladničke pri teplote 2-8 °C a mali by sa extrahovať do 3 dní od prijatia v laboratóriu. Vzorky neskladujte pri zvýšenej teplote.

Stabilita výťažku

Extrakty fekálneho kalprotektínu získané pomocou zariadenia CALEX® Cap sú stabilné pri izbovej teplote (23 °C) 7 dní a pri teplote 2-8 °C až 15 dní. Na dlhšie skladovanie extrakty zamrazte pri -20 °C. Zmrazené extrakty sú stabilné až 23 mesiacov.

Extrakty CALEX® Cap sa môžu uchovávať a zmrazovať priamo v zariadení CALEX® Cap. Extrakty možno podrobiť štyrom zmrazovacím a rozmrazovacím cyklom. Pred meraním nechajte zmrazené extrakty vytemperovať na izbovú teplotu. Pre opätovné použitie/opätovné meranie extraktov pozri krok 2 v kapitole Postup analýzy.

Extrakty fekálneho kalprotektínu získané pomocou BÜHLMANN Smart-Prep sú stabilné pri 2-8 °C počas ≤ 7 dní alebo pri -20 °C počas 36 mesiacov.

POSTUP ANALÝZY

Postup analýzy pozostáva z troch krokov:

1. Extrakcia vzoriek stolice

Odsávanie je opísané v návode na použitie dodávanom s príslušnými odsávacími zariadeniami.

Zariadenie CALEX® Cap: Vzorky tekutej stolice sa môžu pipetovať priamo do zariadenia CALEX® Cap. Odskrutkujte modrý uzáver a napipetujte 10 µL vzorky stolice do zariadenia. Znovu uzavrite zariadenie CALEX® Cap a pokračujte v kroku vortexovania podľa postupu extrakcie opísaného a znázorneného v návode na použitie dodanom so zariadením CALEX® Cap.

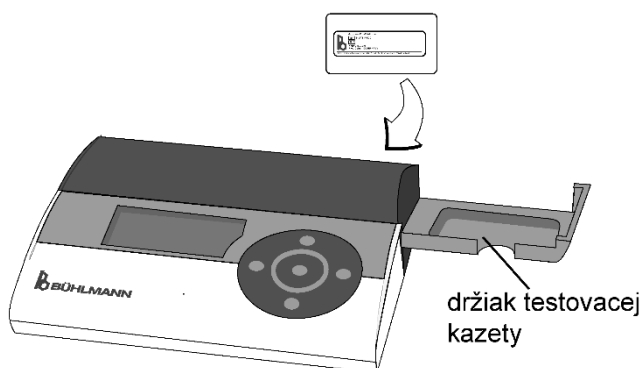
2. Spracovanie vzoriek

- Smart-Prep: Po extrakcii nechajte výťažok zo stolice 10 minút usadiť. Supernatant zriedte v pomere 1:10 s extrakčným pufróm (napr. 50 µL extraktu stolice a 450 µL extrakčného pufru) a dobre premiešajte. Pred pokračovaním v ďalšom kroku (krok č. 3) nechajte vzorky najmenej 5 minút ekvilibrovať pri teplote 18-28 °C.
- Zariadenie CALEX® Cap: Po extrakcii nechajte výťažok stolice usadiť 10 minút bielou hlavicou prístroja nadol. Odskrutkujte modrý uzáver. Supernatant sa môže použiť bez ďalšieho riedenia v teste laterálneho toku.

3. Postup analýzy bočného toku a odčítanie

QB2

Z príslušnej čipovej karty RFID možno načítať dve alternatívne metódy: B-CALE-RCC720 (s interným časovačom) alebo B-CALE-RCC (bez interného časovača). Pred spustením experimentov vyberte jednu z čipových kariet RFID. Načítajte testovaciu metódu z čipovej karty RFID do Quantum Blue® Reader.



QB3G

Spoločnosť BÜHLMANN ponúka na meranie vzoriek pomocou QB3G dva rôzne prevádzkové režimy: Režim Fast Track alebo Fail Safe. Pred začatím analýzy sa informujte, v akom prevádzkovom režime pracuje vaša čítačka.

Testovaciu metódu možno načítať z karty s čiarovým kódom (režim Fast Track a Fail Safe) alebo, ak bola použitá skôr, vybrať z ponuky testu (len režim Fast Track). V režime Fast Track Mode (Rýchle sledovanie) sa merania môžu vykonávať s interným časovačom alebo bez neho. Merania v režime Fail Safe Mode sa môžu vykonávať len s interným časovačom.

Postupujte podľa pokynov na obrazovke QB3G. Môžete si tiež pozrieť stručné príručky QB3G pre režim Fast Track a režim Fail Safe.



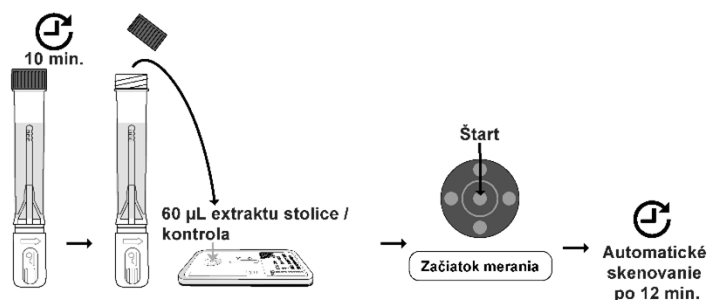
3.1. Metóda s interným časovačom

QB2: použite zelenú čipovú kartu RFID B-CALE-RCC720

QB3G (režim Fast Track): keď QB3G vyzve na preskočenie inkubačného času, vyberte "NO".

QB3G (režim Fail Safe): predvolené nastavenie

- Rozbaľte testovaciu kazetu a aspoň 2 minúty ju v laboratórnom prostredí vytemperujte.
- Pridajte 60 µL extraktu stolice do vstupného otvoru testovacej kazety.
- Vložte testovaciu kazetu do držiaka testovacích kariet čítačky.
- Zatvorte držiak testovacej kazety a spustíte meranie stlačením tlačidla Štart na QB2 alebo možnosti "Start Measurement" (Začiatok merania) na QB3G.
- Skenovanie sa spustí automaticky po 12 minútach (720 sekundách).
- Pre nízke/vysoké ovládanie: Zopakujte krok 3.1 so 60 µL kontrol namiesto extraktu stolice.



3.2. Metóda bez interného časovača

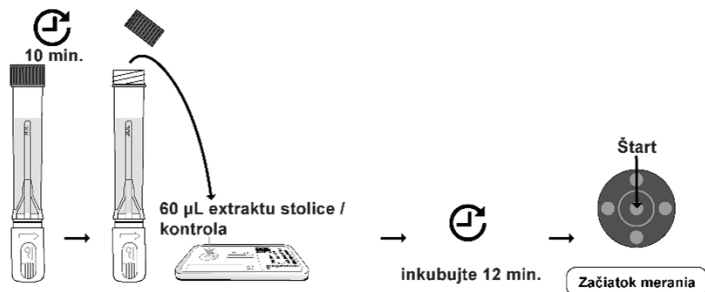
QB2: Použite bielu čipovú kartu RFID B-CALE-RCC

QB3G (režim Fast Track): keď QB3G vyzve na preskočenie času inkubácie, vyberte "YES".

QB3G (režim Fail Safe): možnosť nie je k dispozícii

- Rozbaľte testovaciu kazetu a aspoň 2 minúty ju v laboratórnom prostredí vytemperujte.
- Pridajte 60 µL extraktu stolice do vstupného otvoru testovacej kazety.
- Inkubujte 12 minút +/- 1 minútu (časovač nastavte manuálne).

- Vložte testovaciu kazetu do držiaka testovacích kaziet čítačky.
- Testovaciu kazetu okamžite naskenujte pomocou Quantum Blue® Reader stlačením tlačidla Štart na QB2 alebo možnosti "Start Measurement" (Začiatok merania) na QB3G.
- Pre nízke/vysoké ovládanie: Zopakujte krok 3.2 so 60 µL kontrol namiesto extraktu stolice.



Poznámka: Quantum Blue® Reader nájdete v príručke, kde sa dozviete o základných funkciách, inicializácii a prevádzke Quantum Blue® Reader, najmä o výbere testovacích metód a načítaní parametrov špecifických pre danú šaržu z čipovej karty RFID (QB2) / karty čiarového kódu (QB3G) na Quantum Blue® Reader. Dbajte na správne vloženie testovacej kazety do Quantum Blue® Reader, pričom najprv sa musí otvoriť čítacie okienko (obrázok 1D).

KONTROLA KVALITY

- Ak výkon testu nekoreluje so stanovenými limitmi a opakovanie vylučuje chyby v technike, skontrolujte tieto otázky: i) pipetovanie, kontrolu teploty a načasovanie ii) dátumy expirácie reagensov a iii) podmienky skladovania a inkubácie.
- Výsledok autotestu Quantum Blue® Reader vykonaného pri spustení musí byť platný.

OVEROVANIE VÝSLEDKOV

- Aby bol výsledok testu platný, musí byť kontrolná čiara (C) v každom prípade viditeľná (pozri obrázky 1A a 1B). Používa sa len ako funkčná kontrola testu a nemôže sa použiť na interpretáciu testovacej čiary (T). Ak testovacia čiara (T) nie je detekovateľná po 12 minútach inkubácie (obrázok 1A), koncentrácia kalprotektínu prítomného vo vzorke stolice je pod detekčným limitom. Ak je testovacia čiara (T) detegovateľná po 12 minútach inkubácie (obrázok 1B), koncentrácia kalprotektínu prítomného vo vzorke stolice sa vypočíta pomocou Quantum Blue® Reader.
- Ak je po 12 minútach inkubácie detekovateľná len testovacia línia (T) (obrázok 1C), výsledok testu je neplatný a test sa musí zopakovať s použitím inej testovacej kazety.
- Ak po 12 minútach inkubácie nie je detekovateľná ani kontrolná línia (C), ani testovacia línia (T) (obrázok 1D), výsledok testu je neplatný a test sa musí opakovať s použitím inej testovacej kazety.
- Keďže Quantum Blue® Reader umožňuje kvantitatívne vyhodnotenie testovacích (T) a kontrolných (C) línií,

vykonáva sa dodatočná kontrola platnosti kontrolnej línie (C). Ak je intenzita signálu kontrolnej línie (C) po 12 minútach inkubácie pod prahovou hodnotou, výsledok testu je tiež neplatný a test sa musí opakovať s použitím inej testovacej kazety.

ŠTANDARDIZÁCIA

- Pre analyt kalprotektín vo vzorke stolice neexistujú žiadne medzinárodne alebo národne uznávané referenčné materiály alebo referenčné postupy merania. Quantum Blue® fCAL extended je štandardizovaný s BÜHLMANN fCAL® ELISA (objednávaci kód: EK-CAL), ktorý je štandardizovaný pomocou interného referenčného materiálu.
- Quantum Blue® Reader používa na výpočet koncentrácie kalprotektínu štandardnú krivku špecifickú pre danú šaržu. 95 % interval spoľahlivosti kombinovanej neistoty kalibrátora produktu je nižší ako 20,0 %, kombinovaná neistota kontrol nižšia ako 30,0 %.
- Rozsah stanovenia je od 30 do 1000 µg/g.
- Na získanie kvantitatívnych výsledkov pre koncentráciu kalprotektínu v rozmedzí 850-1800 µg/g je možné vzorky s vysokou hodnotou nad 850 µg/g opätovne otestovať pomocou testu BÜHLMANN Quantum Blue® s vysokým rozsahom (objednávaci kód: LF-CHR25).

OBMEDZENIA

- Reagencie dodávané so súpravou BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL extended sú určené len na stanovenie hladiny kalprotektínu vo vzorkách ľudskej stolice.
- Hodnoty fekálneho kalprotektínu sú určené ako pomôcka pri diagnostike na odlíšenie organického ochorenia od funkčného ochorenia a ako pomôcka pri monitorovaní IBD. Výsledky by sa mali vždy interpretovať v kombinácii s ostatnými klinickými a laboratórnymi nálezmi.
- Na monitorovanie ochorenia IBD sa navrhuje, aby viacnásobné merania fekálneho kalprotektínu vykonávané v intervaloch do 4 týždňov mali najlepšiu diagnostickú presnosť pri predpovedaní klinického relapsu u pacientov (ref. 19-20).
- V zriedkavých prípadoch, keď sú hladiny kalprotektínu extrémne vysoké (nad 5000 µg/g, napr. pri akútnej UC), môže byť testovací systém náchylný na efekt háčika vysokej dávky, ktorý môže viesť k hodnotám pod očakávanou hranicou rozsahu testu 1000 µg/g. Odporúča sa venovať osobitnú pozornosť výsledkom nad 300 µg/g, ak sú sprevádzané silnými príznakmi.
- Pacienti, ktorí pravidelne užívajú NSAID, môžu mať zvýšené hladiny kalprotektínu v stolici.
- Výsledky nemusia byť klinicky použiteľné u detí mladších ako 4 roky, ktoré majú mierne zvýšené hladiny kalprotektínu v stolici (ref. 21-24).

INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV

I. Odlíšenie organického ochorenia od funkčného ochorenia gastrointestinálneho traktu

Stanovenie hladiny kalprotektínu v stolici sa môže použiť ako spoľahlivá a jednoduchá pomôcka pri rozlišovaní

organických a funkčných gastrointestinálnych ochorení (ref. 1-7).

Kategórie výsledkov sú založené na údajoch z klinických štúdií vykonaných spoločnosťou BÜHLMANN a predstavujú odporúčania spoločnosti BÜHLMANN. Všetky výsledky testov by sa mali interpretovať v spojení s informáciami dostupnými z klinických symptómov pacienta, anamnézy a iných klinických a laboratórných nálezov.

Klinické prahové hodnoty

Nasledujúce údaje boli zistené pomocou BÜHLMANN fCAL® ELISA (objednávaci kód: EK-CAL).

Na získanie hodnôt uvedených v tabuľke 4 boli analyzované výsledky 58 klinických vzoriek od pacientov s diagnózou IBS a 131 klinických vzoriek od pacientov s diagnózou IBD z medzinárodnej klinickej štúdie.

Koncentrácia kalprotektínu	Výklad	Sledovanie
< 80 µg/g	Normálne	Žiadne
80 - 160 µg/g	Šedá zóna/hranica	Následná kontrola v priebehu 4 - 6 týždňov
> 160 µg/g	Zvýšené	Opakujte podľa potreby

Tabuľka 4

Hodnoty kalprotektínu pod 80 µg/g

Hodnoty fekálneho kalprotektínu < 80 µg/g neindikujú zápal v gastrointestinálnom trakte. U pacientov s nízkymi hodnotami kalprotektínu nie je pravdepodobné, že budú potrebovať invazívne postupy na určenie príčiny zápalu.

Hodnoty kalprotektínu medzi 80 a 160 µg/g

Stredné hladiny kalprotektínu v stolici medzi 80 a 160 µg/g, nazývané aj hladiny v šedej zóne, priamo neindikujú aktívny zápal, ktorý si vyžaduje okamžité sledovanie invazívnym testovaním. Prítomnosť zápalu však nemožno vylúčiť. Na určenie zápalového stavu sa odporúča opätovné vyhodnotenie hladín fekálneho kalprotektínu po 4 až 6 týždňoch.

Hodnoty kalprotektínu nad 160 µg/g

Hodnoty fekálneho kalprotektínu >160 µg/g svedčia o infiltrácii neutrofilov v gastrointestinálnom trakte, preto môžu signalizovať prítomnosť aktívneho zápalového ochorenia. Na dosiahnutie celkovej klinickej diagnózy sa navrhujú vhodné ďalšie vyšetrovacie postupy u špecialistov.

Klinické hodnotenie

Schopnosť testu Quantum Blue® fCAL extended rozlišovať medzi pacientmi s IBD a inými nezápalovými poruchami tráviaceho traktu vrátane IBS sa hodnotila pomocou klinických vzoriek odobratých 278 pacientom a extrahovaných pomocou zariadenia CALEX® Cap. Sto dvadsaťštyri (124) pacientov malo konečnú diagnózu IBD (Crohnova choroba, ulcerózna kolitída alebo neurčitá kolitída), 92 pacientov trpelo IBS a 62 pacientov malo bolesti brucha a/alebo hnačky alebo iné nezápalové ochorenia gastrointestinálneho traktu (pozri tabuľku 5). Konečná diagnóza bola podporená endoskopickými, ako aj inými klinickými nálezmi.

Klinickú citlivosť 91,9 % pri 80 µg/g a klinickú špecifickosť 78,6 % pri 160 µg/g možno dosiahnuť pri rozlišovaní medzi IBD a nezápalovými stavmi gastrointestinálneho traktu

vrátane IBS. Výsledkom analýzy krivky ROC je AUC 0,901 (pozri tabuľku 6).

Pri rozlišovaní medzi IBD a IBS možno dosiahnuť klinickú citlivosť 91,9 % pri 80 µg/g a klinickú špecifickosť 80,4 % pri 160 µg/g. Výsledkom analýzy krivky ROC je AUC 0,913 (pozri tabuľku 7).

Optimálnu kombináciu hraničných hodnôt pre tieto skupiny pacientov možno definovať pomocou analýzy ROC pri 80 µg/g a 160 µg/g kalprotektínu, čo je o niečo prísnejšie ako kombinácia **citlivejšej dolnej hraničnej hodnoty 50 µg/g** s nižšou výkonnosťou v špecifickosti a **hornej hraničnej hodnoty 200 µg/g** s o niečo nižšou citlivosťou (tabuľka 8 a 9).

II. Monitorovanie IBD

Klinické prahové hodnoty

Stanovenie fekálneho kalprotektínu je tiež spoľahlivý a jednoduchý spôsob, ako pomôcť pri monitorovaní pacientov s IBD (ref. 7-18).

Uvedené kategórie výsledkov sú odporúčaniami a ich stanovenie vychádza zo skrátených poznatkov publikovaných hraničných hodnôt a štúdií klinického výkonu. Zdravotníckym pracovníkom sa odporúča, aby stanovili hraničné hodnoty pre jednotlivých pacientov určením východiskovej hladiny kalprotektínu u pacienta počas remisie ochorenia.

Hodnoty kalprotektínu pod 100 µg/g

Hladiny fekálneho kalprotektínu pod 100 µg/g môžu spoľahlivo indikovať pacientov s nízkym rizikom klinickej recidívy v endoskopickej remisii, u ktorých sa možno vyhnúť invazívnym endoskopickým zákrokom (ref. 7-18).

Hodnoty kalprotektínu medzi 100 a 300 µg/g

Hladiny fekálneho kalprotektínu medzi 100-300 µg/g môžu naznačovať potrebu prísnejšej kontroly v nasledujúcom období na posúdenie tendencií vývoja ochorenia.

Hodnoty kalprotektínu nad 300 µg/g

Hladiny fekálneho kalprotektínu nad 300 µg/g by sa mali opakovať a v prípade potvrdenia zvýšených hladín by sa mali vykonať ďalšie vyšetrovacie postupy (ref. 7-18).

Klinické hodnotenie

Korelácia hladín kalprotektínu a zápalového stavu črevnej sliznice pacientov podľa endoskopického hodnotenia bola stanovená v troch nezávislých štúdiách s použitím BÜHLMANN kalprotektínových testov (tabuľka 10). Diagnostická hodnota kalprotektínu pri predpovedaní klinickej remisie a relapsu podľa symptómov pacienta, indexov klinickej aktivity, neplánovanej potreby zvýšenia terapie, hospitalizácie alebo urgentného stavu sa stanovila v troch štúdiách s použitím BÜHLMANN kalprotektínových testov (tabuľka 11).

VÝKONNOSTNÉ CHARAKTERISTIKY

Prezentované výkonnostné charakteristiky boli stanovené na Quantum Blue® Reader 3rd generácie, s výnimkou linearity prezentovanej pre obe generácie čítačiek.

Quantum Blue® fCAL extended bol validovaný na oboch prístrojoch Quantum Blue® Reader 2nd a 3rd Generation. Uvedené špecifikácie výkonnostných charakteristík sa vzťahujú na obe generácie čítačiek.

Porovnanie metód

Predpojatosť v klinických rozhodovacích bodoch a priemerná predpojatosť: $\leq 15\%$

Štúdia porovnania metód sa vykonala podľa usmernenia CLSI EP09-A3. Stoosemdesiattri (183) vzoriek stolice extrahovaných pomocou zariadenia CALEX® Cap sa meralo počas 10 dní s tromi šaržami činidla Quantum Blue® fCAL extended. Referenčné hodnoty s konečným intervalom koncentrácie kalprotektínu od 30,5 do 925,8 $\mu\text{g/g}$ boli stanovené v klinickej štúdii s prístrojom BÜHMANN fCAL® ELISA s použitím metódy manuálneho váženia a extrakcie. Výsledky sú zhrnuté v tabuľkách 12 a 13.

Presnosť / výťažnosť: v rozmedzí 80 % - 120 %

Do ôsmich extraktov vzoriek stolice sa pridalo 60,2 $\mu\text{g/g}$ a 120,4 $\mu\text{g/g}$ kalprotektínu v kalibračnom materiáli extraktov stolice v množstve 5 % a 10 % objemu extraktu vzorky. "Základné" vzorky boli obohatené zodpovedajúcim objemom extrakčného pufu. Vzorky "Baseline" a "Baseline + spike" sa merali v 13 opakovaniach. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 14.

Opakovateľnosť: $\leq 25\%$ CV

Presnosť v rámci laboratória: $\leq 25\%$ CV

Opakovateľnosť a presnosť v rámci laboratória sa stanovili podľa usmernenia CLSI EP05-A3 s použitím štandardizovaného dizajnu štúdie 20 dní x 2 série x 2 opakovania. Testovalo sa šesť spoločných extraktov vzoriek stolice s koncentraciami kalprotektínu v rozmedzí 49,9 - 485,0 $\mu\text{g/g}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 15.

Presnosť medzi jednotlivými dávkami: $\leq 25\%$ CV

Precíznosť medzi jednotlivými šaržami sa stanovila podľa usmernenia CLSI EP05-A3 s použitím plánu štúdie 3 šarže x 5 dní x 5 opakovaní. Testovalo sa šesť spoločných extraktov vzoriek stolice s koncentraciami kalprotektínu v rozmedzí 55,3 - 552,5 $\mu\text{g/g}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 16.

Reprodukovateľnosť medzi prístrojmi: $\leq 25\%$ CV

Presnosť medzi prístrojmi sa stanovila podľa usmernenia CLSI EP05-A3 s použitím plánu štúdie 3 prístroje x 5 dní x 5 opakovaní. Testovalo sa šesť spoločných extraktov vzoriek stolice s koncentraciami kalprotektínu v rozmedzí 48,5 - 502,8 $\mu\text{g/g}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 17.

Medza detekcie (LoD): $\leq 30\ \mu\text{g/g}$

LoD bola stanovená podľa usmernenia CLSI EP17-A2 s použitím klasického prístupu, parametrickej analýzy a LoB $< 20\ \mu\text{g/g}$, ktorá bola stanovená pomocou neparametrickej analýzy.

Limit kvantifikácie (LoQ): $\leq 30\ \mu\text{g/g}$

LoQ bola stanovená podľa usmernenia CLSI EP17-A2 na základe 90 stanovení a cieľa presnosti 25 % CV.

Linearita: 25,2 až 908,9 $\mu\text{g/g}$

Lineárny rozsah Quantum Blue® fCAL extended bol stanovený podľa usmernenia CLSI EP06-A. Merania sa vykonali v 10 opakovaniach na celkovo štyroch šaržach činidla. Maximálna odchýlka od linearity bola 20 % alebo 15 $\mu\text{g/g}$ pre vzorky pod 75 $\mu\text{g/g}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 18.

Účinok háčika pri vysokej dávke

Testovanie účinku vysokých dávok sa vykonalo na dvoch šaržach činidla. Vzorky s koncentraciou kalprotektínu do 5000 $\mu\text{g/g}$ boli správne označené ako vzorky s

koncentraciou nad 1000 $\mu\text{g/g}$ pre všetky opakovania. V prípade vzoriek s vyššími hodnotami koncentrácie kalprotektínu (6308,2 - 11214,4 $\mu\text{g/g}$) boli pozorované repliky s hodnotami pod 1000 $\mu\text{g/g}$ (najnižšia hodnota 643,4 $\mu\text{g/g}$).

PREANALYTIKA

Reprodukovateľnosť extrakcie CALEX® Cap $\leq 30\%$ CV

Reprodukovateľnosť extrakcie sa stanovila podľa usmernenia CLSI EP05-A3 s použitím plánu štúdie 2 dni x 2 operátori x 3 dávky CALEX® Cap x 2 extrakcie x 3 opakovania. Testovalo sa osem klinických vzoriek stolice s koncentraciami kalprotektínu v rozmedzí 51,2 - 615,3 $\mu\text{g/g}$. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke 19.

RUŠIVÉ LÁTKY

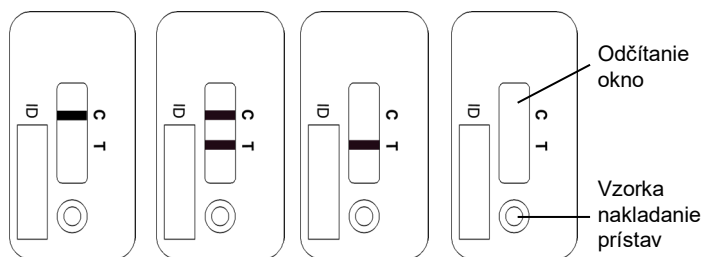
Citlivosť testu Quantum Blue® fCAL extended na perorálne liečivá, výživové doplnky, hemoglobín, ako aj enteropatologické mikroorganizmy sa hodnotila podľa usmernenia CLSI EP07-A2. Za interferenciu sa považovalo skreslenie výsledkov presahujúce 20 %.

V tabuľke 20 sa nezistila žiadna interferencia s uvedenými látkami až do uvedených koncentrácií.

Nezistila sa žiadna interferencia s enteropatologickými mikroorganizmami uvedenými v tabuľke 21 až do uvedeného množstva jednotiek tvoriacich kolónie (CFU) na mL extraktu vzorky stolice.

TABUĽKY A OBRÁZKY

Výsledky testov



Obrázok 1 Obrázok 1B Obrázok 1C Obrázok 1D
Obrázok 1

Klinická štúdia - odlišenie organického ochorenia od funkčného ochorenia gastrointestinálneho traktu

Konečná diagnóza	Rozdelenie výsledkov pacientov v počte (percent) v rámci diagnostických rozsahov Quantum Blue® fCAL extended			
	< 80 µg/g	80 - 160 µg/g	> 160 µg/g	Celkom
IBD	10 (8,1%)	12 (9,7%)	102 (82,3%)	124
IBS	62 (67,4%)	12 (13,0%)	18 (19,6%)	92
Ostatné GI	38 (61,3%)	9 (14,5%)	15 (24,2%)	62

Tabuľka 5

IBD vs. non-IBD	Klinický rozhodovací bod	
	80 µg/g	160 µg/g
Citlivosť (95% CI)	91,9% (85,7%, 96,1%)	82,3% (74,4%, 88,5%)
Špecifickosť (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)	

Tabuľka 6

IBD vs. IBS	Klinický rozhodovací bod	
	80 µg/g	160 µg/g
Citlivosť (95% CI)	91,9% (85,7%, 96,1%)	82,3% (74,4%, 88,5%)
Špecifickosť (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)	

Tabuľka 7

IBD vs. non-IBD	Klinický rozhodovací bod	
	50 µg/g	200 µg/g
Citlivosť (95% CI)	96,0% (90,8%, 98,7%)	79,0% (70,8%, 85,8%)
Špecifickosť (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%)

Tabuľka 8

IBD vs. IBS	Klinický rozhodovací bod	
	50 µg/g	200 µg/g
Citlivosť (95% CI)	96,0% (90,8%, 98,7%)	79,0% (70,8%, 85,8%)
Špecifickosť (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%)

Tabuľka 9

non-IBD - IBS + iné GI

CI - interval spoľahlivosti

PPV - pozitívna prediktívna hodnota

NPV - negatívna prediktívna hodnota

ROC AUC - plocha pod krivkou operačnej charakteristiky prijímača

Klinické štúdie - monitorovanie IBD

Kalprotektín ¹ vs. aktivita IBD stanovená na základe endoskopických nálezov	Štúdia 1 Španielsko (ref. 9)	Štúdia 2 Španielsko (ref. 10)	Štúdia 3 Austrália, Nový Zéland (ref. 11)
Počet pacientov a demografické údaje	89 (CD ²) Vek: 32-58 44 % mužov	123 (UC ³) Vek: 18-85 66,4 % mužov	99 (CD ² po resekcia) Vek: 29-47 46,5 % mužov
Vypnutie	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
NPV	98%	86%	91%
PPV	76%	80,3%	53%

Tabuľka 10

¹ Štúdia 1 a 2 - Quantum Blue® fCAL a Quantum Blue® fCAL high range

Štúdia 3 - BÜHLMANN fCAL® ELISA

² CD = pacienti s Crohnovou chorobou

³ UC = pacienti s ulceróznou kolitídou

Klinické štúdie - monitorovanie IBD

Kalprotektín ¹ vs. budúca klinická remisia alebo relaps	Štúdia 4 UK (ref. 12)	Štúdia 5 Španielsko (ref. 13)	Štúdia 6 Španielsko (ref. 14)
Počet pacientov a demografické údaje	92 (CD ²) 38 % mužov	30 (CD ²) liečba adalimumabom Vek: 24-64 43,3 % mužov	33 (CD ²) 20 (UC ³) liečba infliximabom Vek: 18-68 47,2 % mužov
Čas sledovania po meraní kalprotektínu	12 mesiacov	4 mesiace	12 mesiacov
Pacienti s klinickým relapsom po sledovaní	11%	30%	23%
Vypnutie	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
NPV	96,8%	100%	96,1%
PPV	27,6%	75%	68,7%

Tabuľka 11

¹ Štúdia 4 - BÜHLMANN fCAL® ELISA

Štúdia 5 a 6 - Quantum Blue® fCAL a Quantum Blue® fCAL vysoký rozsah

² CD = pacienti s Crohnovou chorobou

³ UC = pacienti s ulceróznou kolitídou

TABUĽKY A OBRÁZKY

Porovnanie metód

Regresná analýza Passing-Bablok						
Sklon (95% CI)	Intercept [$\mu\text{g/g}$] (95% CI)	Odchýlka a pri 80 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Odchýlka a pri 100 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Odchýlka a pri 160 $\mu\text{g/g}$ (95% CI)	Odchýlka a pri 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

Tabuľka 12

Bland-Altmanova analýza		
Priemerná odchýlka (95 % CI)	Nižšia LoA (95 % CI)	Horná hranica prípustnosti (95 % CI)
9,7% (4,9%, 14,5%)	-54,6% (-62,8%, -46,4%)	74,0% (65,8%, 82,2%)

Tabuľka 13

Zotavenie

ID	Hodnota hrotu [$\mu\text{g/g}$]	Priemerná východisková hodnota [$\mu\text{g/g}$]	Očakávaná základná hodnota + špička [$\mu\text{g/g}$]	Pozorovaná základná hodnota + špička [$\mu\text{g/g}$]	Miera obnovy [%]
#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

Tabuľka 14

Presnosť v rámci laboratória

ID	Priemer [$\mu\text{g/g}$]	n	V rámci série (opakovateľnosť) %CV	Medzi spusteniami %CV	Medzi dňami %CV	Celková presnosť %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

Tabuľka 15

Presnosť medzi pozemkami

ID	Priemer [$\mu\text{g/g}$]	n	V rámci série (opakovateľnosť) %CV	Medzi dňami %CV	Medzi parcelami %CV	Celková presnosť %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

Tabuľka 16

Presnosť medzi prístrojmi

ID	Priemer [$\mu\text{g/g}$]	n	V rámci série (opakovateľnosť) %CV	Medzi dňami %CV	%CV medzi prístrojmi	Celková presnosť %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

Tabuľka 17

Linearita

Séria riedenia	Partia	Interval merania [$\mu\text{g/g}$]	R2	p-hodnota pre nelineárny koeficient	Lineárny rozsah [$\mu\text{g/g}$]
1	M0527	15,5 až 939,1	0,911	<0,0001*	15,5 až 939,1
2	M2128	16,1 až 908,9	0,927	<0,0001*	25,2 až 908,9
3	M3048	11,7 až 972,9	0,856	0,018*	11,7 až 972,9
4	M4851	24,3 až 1004,2	0,939	<0,0001*	24,3 až 1004,2

Tabuľka 18: *významné

Reprodukovateľnosť extrakcie pred analýzou

ID	Priemer [$\mu\text{g/g}$]	n	V rámci behu %CV	Medzi-				Celkom %CV
				extrakcia %CV	deň %CV	partia %CV	operátor %CV	
S1	51,2	72	11,7	6,1	10,2	0,0	0,0	16,7
S2	63,5	72	19,0	9,9	4,3	0,0	0,0	21,9
S3	87,4	72	13,2	12,4	1,8	4,6	1,2	18,8
S4	159,5	72	16,6	0,0	5,0	0,0	2,1	17,5
S5	181,4	72	11,6	11,0	0,0	3,5	11,0	19,7
S6	270,5	72	15,1	12,5	6,6	9,6	6,4	23,7
S7	570,8	72	16,9	8,1	5,7	2,0	0,0	19,6
S8	615,3	72	17,0	8,9	9,3	0,0	0,0	21,3

Tabuľka 19

TABUĽKY A OBRÁZKY

Rušivé látky

Obchodný názov	Aktívna zložka	Koncentrácia mg/50 mg stolice
Duofer Fol	Síran železnatý (II) (obsahuje 0,4 mg kyseliny listovej)	0,11
Prednizón	Prednizón	0,31
Imurek	Azatiopríň	0,19
Salofalk	Mesalamín; 5-ASA	5,21
Agopton	Lansoprazol	0,18
Asacol	Mesalamín; 5-ASA	2,50
Vancocin	Vankomycín	2,00
Bactrim	Sulfametoxazol + trimetoprim	1,7 + 0,35
Ciproxín	Ciprofloxacín	1,25
Vitamín E	DL- α -tokoferol acetát	0,30
Berocca	B1 (1,4 mg), B2 (1,6 mg), B6 (2 mg), B12 (1 μ g), C (60 mg), kyselina listová (200 mg), nikotínamid (18 mg), pantothensäure (6 mg), biotín (0,15 mg), vápnik (120 mg), horčík (120 mg), cink (9,5 mg)	1,06
Hemoglobín	Hemoglobín	1,25

Tabuľka 20

Názov	Konečná koncentrácia (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

Tabuľka 21

ODKAZY

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)

ZOZNAM ZMIEN

Dátum	Verzia	Zmena
2022-07-13	A4	Aktualizácia kapitoly <i>Skladovanie a trvanlivosť činidiel</i> Aktualizácia kapitoly <i>Reagenty a dodávané materiály doplnky</i> Aktualizácia kapitoly <i>Opatrenia</i> Aktualizácia kapitoly <i>Štandardizácia</i> Aktualizácia <i>obmedzenia</i> týkajúceho sa účinku háčika pri vysokých dávkach Aktualizácia údajov o klinickom výkone v kapitole <i>Odlíšenie organického ochorenia od funkčného ochorenia gastrointestinálneho traktu, Klinické hodnotenie</i> Aktualizácia údajov o výkonnosti v kapitole <i>Výkonnostné charakteristiky</i> Úvod kapitoly <i>Rušivé látky</i> Revízia kapitoly <i>Symboly</i> Pridanie čísla notifikovaného orgánu k značke CE - postup posudzovania zhody podľa IVDR 2017/746

HLÁSENIE INCIDENTOV V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH EÚ

Ak sa v súvislosti s touto pomôckou vyskytne akýkoľvek závažný incident, bezodkladne to nahláste výrobcovi a príslušnému orgánu vášho členského štátu.

POŠKODENIE PRI PREPRAVE

Ak ste tento výrobok dostali poškodený, oznámte to svojmu distribútorovi.

SYMBOLY

Spoločnosť BÜHLMANN používa symboly a značky uvedené a opísané v norme ISO 15223-1. Okrem toho sa používajú nasledujúce symboly a značky:

Symbol	Vysvetlenie
TC	Testovacia kazeta
BUFEX	Extrakčný pufr
CONTROL L	Kontrola Nízka
CONTROL H	Kontrola Vysoká
RCC	Karta s čipom RFID
BCC	Karta s čiarovým kódom

Časti súpravy sú chránené patentmi EP2947459(B1); US10620216(B2); AU2015261919(B2); JP6467436(B2)

