



IBDoc®

**Gebrauchsanweisung
Patienten und Laienanwender**

invalid

LF-IBDOC8

8 Tests

Version 5.0: 08-07-2021

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| INHALTSVERZEICHNIS | 2 |
| BESTIMMUNGSZWECK | 2 |
| PRINZIP DER METHODE | 3 |
| MATERIAL UND ZUBEHÖR | 4 |
| WICHTIGE HINWEISE | 5 |
| KOMPONENTEN DES IBDoc® TEST KITS | 6 |
| SCHRITT 1: INSTALLATION DER APP UND ANMELDUNG | 8 |
| SCHRITT 2: VORBEREITUNG DES TESTABLAUFS | 9 |
| SCHRITT 3: STUHLSAMMLUNG | 10 |
| SCHRITT 4: STUHLEXTRAKTION | 11 |
| SCHRITT 5: LADEN DER TESTKASSETTE | 12 |
| SCHRITT 6: MESSEN DER TESTKASSETTE | 13 |
| SCHRITT 7: NOTIZEN UND SPEICHERN DES RESULTATS | 14 |
| ASPEKTE DER QUALITÄTSKONTROLLE | 15 |
| KRITISCHE SCHRITTE DES TESTABLAUFS | 15 |
| NOTIZEN | 16 |
| INFORMATIONEN | 17 |
| ANWENDUNGSGRENZEN UND KONTRAINDIKATIONEN | 18 |
| INTERPRETATION DER ERGEBNISSE | 19 |
| ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN LITERATUR | 20 |
| LEISTUNGSMERKMALE | 22 |
| BIBLIOGRAPHIE | 31 |

BESTIMMUNGSZWECK

BESTIMMUNGSZWECK

BÜHLMANN IBDoc® ist ein *in-vitro*-diagnostischer Immuntest für die quantitative Bestimmung von Calprotectin in humanen Stuhlproben. Die Ergebnisse des Tests werden über eine herunterladbare Smartphone Applikation ausgewertet. IBDoc® dient als Unterstützung im Beurteilen von Entzündungen der Darmschleimhaut bei der Überwachung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Morbus Crohn und Colitis ulcerosa). IBDoc® wurde entwickelt zur Verwendung als Selbsttest/ Heimanwendung durch geschulte Patienten ab 12 Jahre, die von einer medizinischen Fachperson behandelt werden. Der Test kann auch in einem patientennahen Umfeld oder im Labor verwendet werden.

Haftungsausschluss: Die Screenshots in dieser Gebrauchsanweisung basieren auf der iOS Version von CalApp®. Die Android Version kann sich in der Darstellung unterscheiden, nicht aber in der Funktion.

PRINZIP DER METHODE

IBDoc® ist ein Heimtest, um Calprotectin in Stuhlproben bei Patienten ab 12 Jahren zu messen. Calprotectin ist ein Protein, das von neutrophilen Immunzellen, die das Kennzeichen einer akuten Entzündung sind, freigesetzt wird. Die Bestimmung fäkaler Calprotectin-Spiegel hilft beim Nachweis von Entzündungen des Magen-Darm-Traktes und bei der Überwachung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Niedrige Calprotectin-Spiegel sind für Ihren Arzt ein Indiz dafür, dass sich Ihre IBD-Erkrankung in Remission befindet. Ihre Behandlung kann ohne zusätzliche endoskopische, radiologische oder sonstige Untersuchungen fortgesetzt werden. Hohe Calprotectin-Spiegel können als Warnsignal für Entzündungen des Magen-Darm-Traktes dienen. Dies wird Ihren Arzt zu weiteren klinischen Untersuchungen und Laborbefunden veranlassen.

Zur Bestimmung der Calprotectin-Spiegel werden Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen verwenden, um eine exakte Menge an Stuhlprobe zu sammeln. Im Inneren des CALEX® Valves wird das in der Stuhlprobe vorhandene Calprotectin in die Extraktionslösung überführt. Das Extrakt wird dann auf die Testkassette aufgetragen. Das Calprotectin in der Probe ist an anti-Calprotectin Antikörper gebunden, die mit roten Goldpartikeln verknüpft sind. Die roten Calprotectin-Antikörper-Goldpartikel fließen mit dem Extrakt durch die Testkassette und binden auf der Testlinie und färben diese. Antikörper-Goldpartikel, die nicht an Calprotectin gebunden sind, färben die Kontrolllinie. Die Test- und Kontrolllinien werden durch eine Smartphone Applikation (CalApp®) gemessen. Das Ergebnis wird durch CalApp® berechnet und an einen sicheren Server für die medizinische Fachperson zur Überprüfung geschickt. Der Test hat einen Messbereich von 30 bis 1000 µg Calprotectin / g Stuhl und einen linearen Bereich bis zu 850 µg/g.

invalid

MITGELIEFERTES MATERIAL UND ZUBEHÖR EINES IBDoc® TEST KITS (B-IBDOC):

Bitte kontrollieren Sie, dass alle Komponenten im Kit enthalten sind, bevor Sie den Test beginnen.

| Anzahl | Kit Komponenten |
|--------|---|
| 1 | CALEX® Valve Extraktionsröhrchen gefüllt mit Extraktionslösung (5 mL) |
| 1 | Testkassette |
| 2 | Stuhlsammelpapiere |
| 1 | Kurzanleitung |

DER IBDoc® KIT MUSS IM KÜHLSCHRANK AUFBEWAHRT WERDEN (2-8°C).

NICHT MIT DEM TEST KIT GELIEFERTES, ABER ERFORDERLICHES MATERIAL UND ZUBEHÖR:

- iOS oder Android Smartphone validiert von BÜHLMANN für den Gebrauch von IBDoc®.
- Eine vollständige Liste der validierten Smartphones finden Sie auf www.ibdoc.net.
- Eine Internetverbindung auf Ihrem Smartphone (siehe auch wichtige Hinweise).
- Die Smartphone Applikation „CalApp®“: Erhältlich im iTunes App Store oder Google Play Store.
- Untersuchungshandschuhe, falls nötig von Ihrem Arzt erhältlich.

WICHTIGE HINWEISE

- **Das Krankheitsmanagement sollte zusammen mit Ihrem Arzt durchgeführt werden. Passen Sie Ihre Behandlung nicht ohne Rücksprache an.**
- Wenden Sie sich in den folgenden Fällen an Ihren Arzt:
 - Sie sind der Auffassung, dass das Ergebnis des IBDoc® nicht Ihrem derzeitigen Gesundheitsstatus entspricht.
 - Das Ergebnis wird nicht richtig angezeigt (siehe Bild 5, Seite 14 und Kapitel „Interpretation der Ergebnisse“, Seite 19).
 - Sie haben Fragen zum IBDoc®.
- Bitte lesen Sie diese Gebrauchsanweisung aufmerksam durch, bevor Sie mit dem Test beginnen. Auf Seite 6 bis 7 finden Sie eine Übersicht über alle Kitkomponenten. Die Schritt für Schritt Anleitung des Testablaufs beginnt auf Seite 8.
- Stellen Sie sicher, dass Sie von Ihrem Arzt entsprechend geschult wurden, bevor Sie den Test durchführen.
- Nehmen Sie sich Zeit, den Test zu Hause durchzuführen und achten Sie darauf, dass Sie nicht abgelenkt werden.
- Vermeiden Sie den Kontakt von Wasser mit Ihrem Smartphone, um Schäden zu vermeiden.
- Je nach Telefonanbieter können zusätzliche Kosten für Ihre Internetverbindung entstehen.
- Sie können den IBDoc® Test unter verschiedenen Lichtverhältnissen durchführen, aber direktes Sonnenlicht, starkes Licht von der Seite oder Schatten auf der Testkassette müssen vermieden werden, während das Smartphone die Testkassette misst (siehe Testablauf - Schritt 6).
- Ihre Smartphonebatterie muss mindestens zu 20% geladen oder an eine Stromquelle angeschlossen sein.
- Das Extraktionsröhrchen CALEX® Valve und die Testkassette dürfen nach dem Verfallsdatum, das auf dem Etikett aufgedruckt ist, nicht mehr verwendet werden. Nachdem die Testkassette aus der verschweissten Verpackung entnommen wird, ist sie 4 Stunden stabil.
- Das Extraktionsröhrchen und die Testkassette dürfen nicht wieder verwendet werden.
- Die Komponente des IBDoc® Test Kits sind weder giftig noch sonst gefährlich.
- Aus hygienischen Gründen entsorgen Sie die Testkomponenten sobald sie verwendet werden und waschen Sie Ihre Hände.
- Eine Email mit einem Link, um Ihr Passwort zu setzen wird an die Emailadresse (Benutzername) gesendet, welche Sie Ihrem Arzt angegeben haben. Überprüfen Sie auch Ihren Spameingang.
- Wenn die blaue Schutzkappe (Abbildung 3, Seite 6) des CALEX® Valve Extraktionsröhrchens locker oder beim Öffnen der Verpackung abgefallen ist, setzen Sie es wieder auf den Auslass auf.
- Führen Sie den Test nicht durch, falls nach dem Öffnen der Originalpackung die Verpackung der Testkassette beschädigt oder Flüssigkeit aus dem CALEX® Valve ausgetreten ist.

WICHTIGE HINWEISE FÜR DIE KORREKTE HANDHABUNG DES TESTS

- **Viele Stuhlproben benötigen bis zu 2 Stunden**, um sich vollständig von den Rillen zu lösen (Schritt 4, S. 11). Eine gute Zeiteinteilung ist, die Stuhlprobe (wie in Schritt 3 und 4 im Testablauf beschrieben) am Morgen vorzubereiten und dann mit den nächsten Schritten am Abend weiterzufahren. Die Zeitdauer, die zwischen der Extraktion und dem Beladen der extrahierten Probe auf die Testkassette vergeht, darf 24 Stunden nicht überschreiten. Auf diese Weise hat die Stuhlprobe genügend Zeit, sich von den Rillen zu lösen und Sie sind unter keinem Zeitdruck für den restlichen Testablauf.
- Wenn Sie beim Sammeln der Stuhlproben Probleme haben, z. B. der Stuhl haftet nicht an den Rillen des CALEX® Valve Extraktionsröhrchens, führen Sie den Test an einem anderen Tag durch. Verwenden Sie dafür einen neuen IBDoc® Test.

CALEX® Valve Extraktionsröhrchen

Abbildung 1:

CALEX® Valve

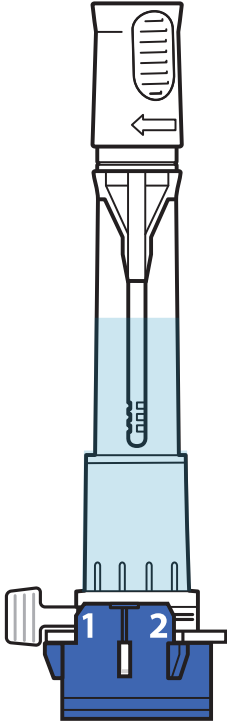


Abbildung 2:

Dosierstab

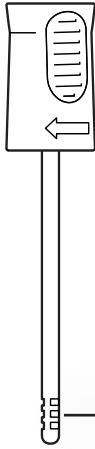


Abbildung 3:

CALEX® Valve Röhrchen

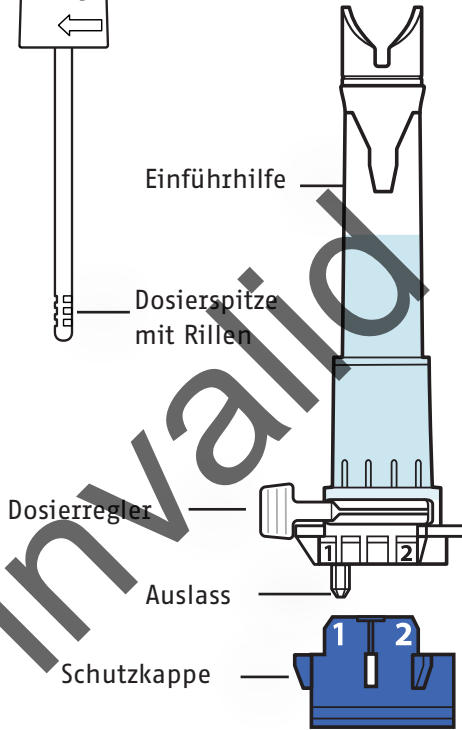


Abbildung 4: Testkassette

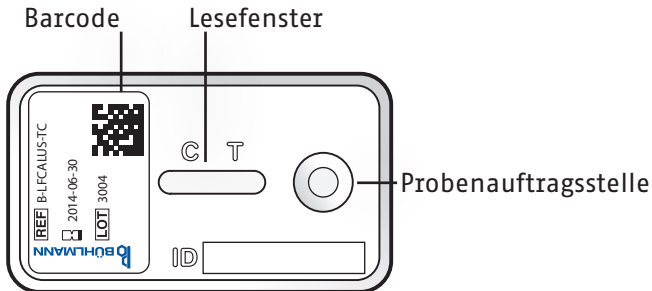
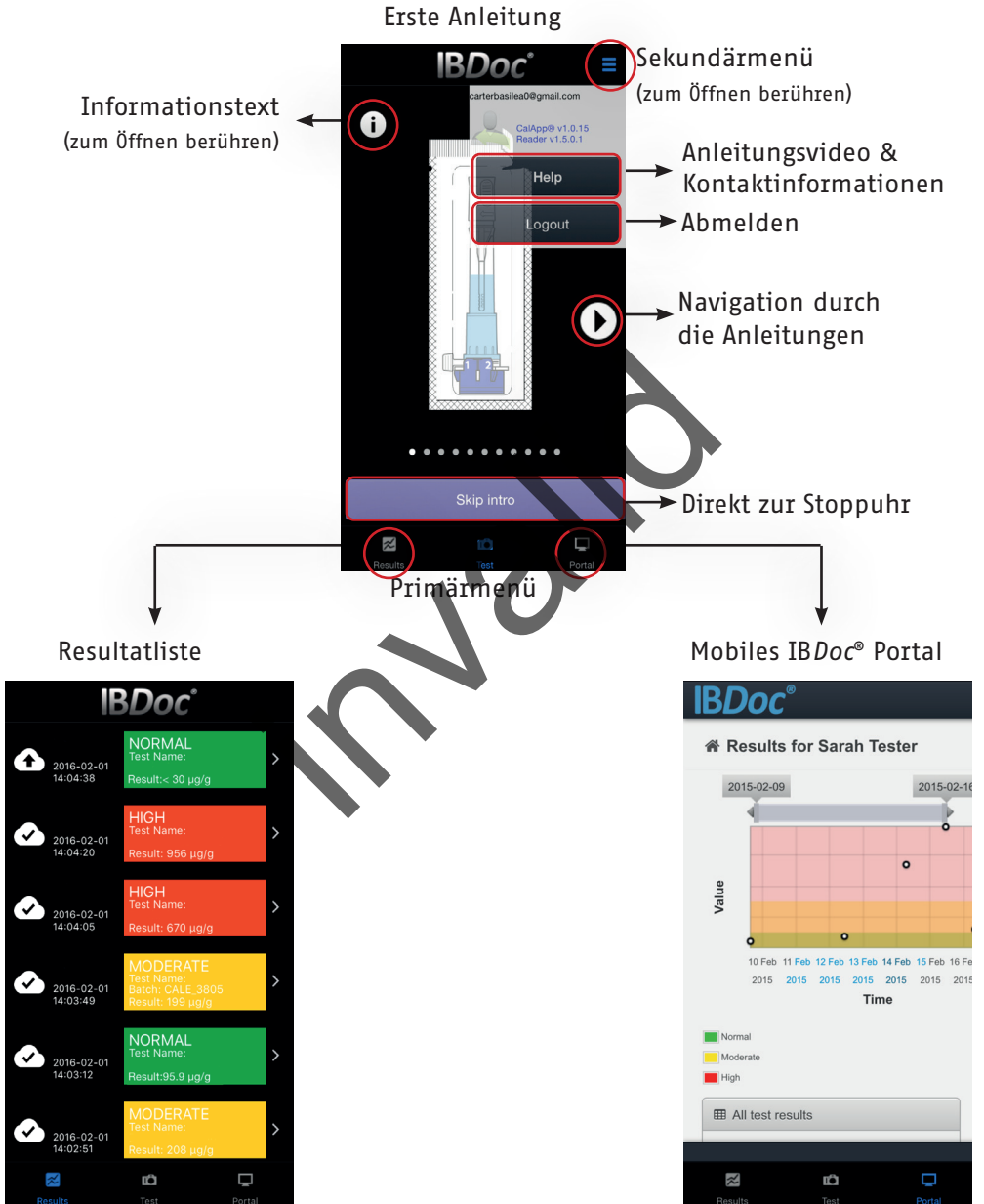


Abbildung 5: CalApp® Navigationsmenü



SCHRITT 1: INSTALLATION DER APP UND ANMELDUNG

1.1 Suchen Sie nach „CalApp“ oder „IBDoc“ (A) im iTunes App Store oder im Google Play Store.

1.2 Laden Sie CalApp® herunter und installieren Sie sie auf Ihrem Smartphone.

HINWEIS: Stellen Sie sicher, dass Sie über ein iOS oder Android Smartphone verfügen, das von BÜHLMANN validiert wurde. Eine vollständige Auflistung validierter Smartphones ist unter www.ibdoc.net verfügbar. Auf einem nicht validierten Smartphone wird die Anmeldung blockiert.

1.3 Stellen Sie sicher, dass Sie eine stabile Internetverbindung haben.

HINWEIS: Sie benötigen beim ersten Start von CalApp® eine Internetverbindung, um sich anzumelden.

1.4 Berühren Sie das CalApp® Symbol und beginnen Sie den Anmeldeprozess.

HINWEISE: Beim ersten Anmelden müssen Sie zustimmen, dass CalApp® Ihnen „Push Notifications“ senden darf. Dieser Service wird Ihnen am Tag vor dem nächsten Test eine Erinnerung senden.

Ihre Smartphonebatterie muss mindestens zu 20% geladen sein.

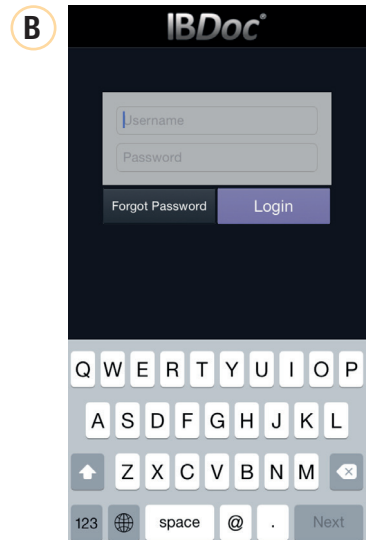
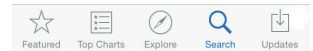
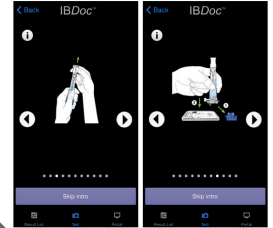
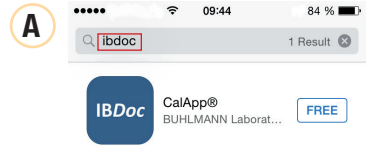
Sie müssen Ihr Einverständnis geben, dass CalApp® die Kamera verwenden darf.

1.5 Geben Sie Ihre IBDoc® Konto Emailadresse (Benutzername) und Ihr Passwort ein (B).

HINWEIS: Falls Sie Ihr Passwort vergessen haben, können Sie es zurücksetzen, indem Sie den „Passwort vergessen“ Knopf drücken (B). Sobald Sie Ihre IBDoc® Konto Emailadresse (Benutzername) eingegeben haben, wird ein Link zum Zurücksetzen des Passwortes dorthin gesendet.

1.6 Bitte lesen und akzeptieren Sie die Endbenutzerlizenzvereinbarungen (EULA).

HINWEIS: Zwecks Datensicherheit werden Sie nach 7 Tagen automatisch abgemeldet und müssen sich neu einloggen.



- 2.1 Sie können frei durch die verschiedenen Anleitungsbildschirme navigieren und zusätzliche Informationen erhalten, indem Sie auf den runden „i“ Knopf drücken (C). Erfahrene Anwender können diese Anleitungsbildschirme mit Berühren des „Überspringen“ Knopfes überspringen und direkt mit dem Test starten (Schritt 3).

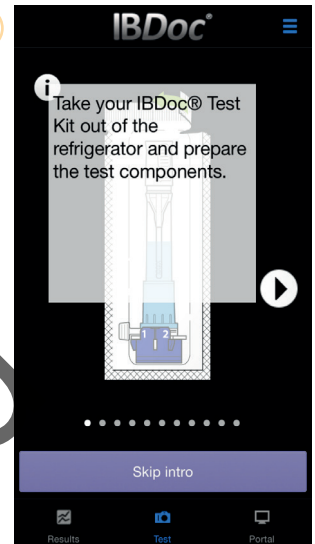
HINWEIS: Sie können sich jederzeit das Anleitungsvideo im Hilfsmenü anschauen (Abb. 5, S.7).

- 2.2 Sie haben die Vorbereitungen des Smartphones jetzt abgeschlossen. Legen Sie es weg, aber behalten Sie es in Reichweite für die späteren Schritte. Beginnen Sie mit dem Test (Schritt 3).

- 2.3 Nehmen Sie den IBDoc® Test Kit aus dem Kühlschrank und bewahren Sie die einzelnen Komponenten bis zur Benutzung an einem lichtgeschütztem und trockenen Ort auf.

HINWEIS: Entnehmen Sie die Testkassette nicht aus der Verpackung bevor Sie bereit sind in Schritt 5 die Testkassette zu laden.

C



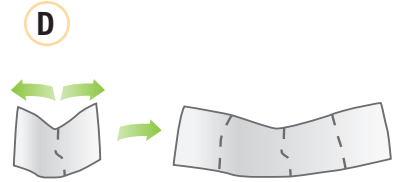
SCHRITT 3: STUHLSAMMLUNG

Die folgenden Schritte 3 und 4 des Testablaufes müssen zusammenhängend und ohne Unterbrüche durchgeführt werden.

- 3.1 Leeren Sie falls nötig zunächst Ihre Blase, da Urin das Testergebnis verfälschen kann.
- 3.2 Öffnen Sie das Stuhlsammelpapier, indem Sie es vorsichtig an den offenen Enden auseinanderziehen (D).
- 3.3 Platzieren Sie das Stuhlsammelpapier, indem Sie es am hinteren Teil des Toilettensitzes befestigen (E).
- 3.4 Stellen Sie sicher, dass das Stuhlsammelpapier korrekt auf dem Toilettensitz befestigt ist.
- 3.5 Stellen Sie sicher, dass die Stuhlprobe auf dem Stuhlsammelpapier aufgenommen wird (F).

HINWEISE: Falls das Stuhlsammeln beim ersten Mal nicht funktioniert, finden Sie ein zweites Stuhlsammelpapier im Test Kit.

Falls nötig, ziehen Sie die Untersuchungshandschuhe an. Fahren Sie mit Schritt 4 des Testablaufes weiter.



SCHRITT 4: STUHLEXTRAKTION

4.1 Entnehmen Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen aus der Verpackung.

4.2 Halten Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen aufrecht mit dem weissen Deckel nach oben gerichtet und entnehmen Sie den weissen Dosierstab, indem Sie ihn gleichzeitig drehen und aufwärts ziehen (G).

4.3 Stecken Sie die Dosierspitze mit den Rillen (Abb. 2, S.6) in die Stuhlprobe, drehen Sie den Dosierstab und entnehmen Sie ihn danach wieder. Wiederholen Sie diese Schritte an 3-5 verschiedenen Stellen der Stuhlprobe, um die Rillen komplett zu füllen (H).

ACHTUNG: Vergewissern Sie sich, dass die Rillen komplett mit Stuhl gefüllt sind. Es spielt keine Rolle, wenn die Dosierspitze des Dosierstabs vollkommen mit Stuhl bedeckt ist. Der überflüssige Stuhl wird im nächsten Schritt abgestreift.

4.4 Der Dosierstab wird anschliessend über die Einführhilfe in das Extraktionsröhrchen (Abb. 3, S.6) zurückgesteckt und in die entgeltige Verschlussposition gedrückt. Sie fühlen und hören einen Klick (I).

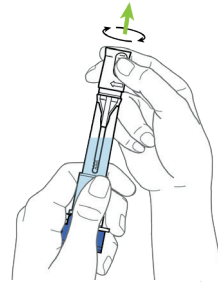
HINWEIS: Nachdem die Stuhlprobe gesammelt ist, können Sie den restlichen Stuhl zusammen mit dem Sammelpapier wegspülen.

4.5 Schütteln Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen kräftig während 10 Sekunden (J) und lassen Sie es dann 2 Stunden auf der blauen Schutzkappe stehen.

HINWEIS: Da viele Stuhlproben bis zu 2 Stunden benötigen, bis sie sich vollständig von den Rillen gelöst haben, müssen Sie mindestens 2 Stunden warten, bevor Sie mit dem nächsten Schritt weiterfahren. Fahren Sie mit dem nächsten Schritt innerhalb der nächsten 24 Stunden weiter.

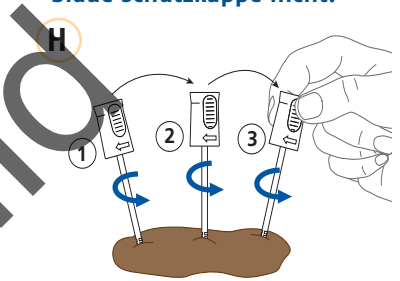
Lassen Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen an einem schattigen und trockenen Ort stehen.

G

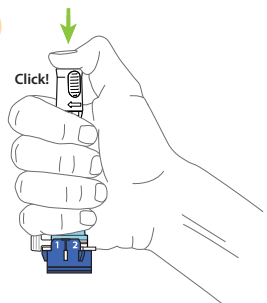


ACHTUNG: Entfernen Sie die blaue Schutzkappe nicht!

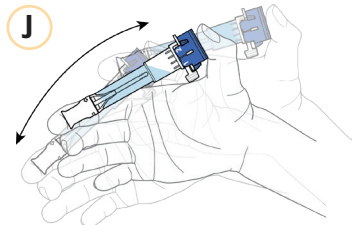
H



I



J



SCHRITT 5: LADEN DER TESTKASSETTE

Die anschließenden Schritte 5-7 des Testablaufes müssen zusammenhängend und ohne Unterbrüche durchgeführt werden.

ACHTUNG: Vergewissern Sie sich, dass Sie in CalApp® eingeloggt sind.

- 5.1 Packen Sie die Testkassette aus.
- 5.2 Schütteln Sie das Extraktionsröhrchen nochmals kräftig für 10 Sekunden. Halten Sie das Extraktionsröhrchen aufrecht und schnipsen Sie an das untere Ende, um Luftblasen vom Auslass zu entfernen (K).

ACHTUNG: Zum Erhalt genauer Testergebnisse ist es wichtig, dass vor dem nächsten Schritt die Rillen der Dosierspitze frei sind. Wenn noch Stuhlreste in der Dosierspitze vorhanden sind, wiederholen Sie Schritt 5.2 bevor Sie fortfahren.

- 5.3 Entfernen Sie die blaue Verschlusskappe vom Extraktionsröhrchen (L, 1) und platzieren Sie den Auslass des CALEX® Valve Extraktionsröhrchens auf die runde Probenauftragsstelle (Abb. 4, S.6) der Testkassette (L, 2). Bewegen Sie den Dosierregler (Abb. 3, S.6) von Position 1 nach Position 2 (M). Stellen Sie sicher, dass der Auslass währenddessen mit der Membran der Testkassette in Kontakt bleibt.

- 5.4 Sobald die Flüssigkeit geladen wird (N, 1), erscheint eine rötliche Verfärbung im Lesefenster. Warten Sie, bis die rötliche Verfärbung die Mitte des Lesefensters erreicht hat (N, 2 Pfeil). Das dauert 20 bis 30 Sekunden.

- 5.5 Starten Sie dann sofort die Stoppuhr in CalApp® (N, 3).

ACHTUNG: Öffnen Sie den Dosierregler des CALEX® Valve Extraktionsröhrchens nur einmal. Der Test ist so entwickelt, dass er nur mit dem ersten Tropfen korrekt funktioniert.

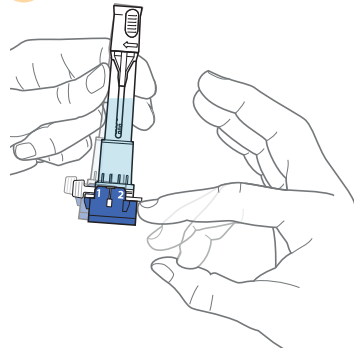
- 5.6 Entfernen Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen von der Probenauftragsstelle und setzen Sie die Verschlusskappe wieder auf.

ACHTUNG: Das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen darf nur einmal benutzt werden.

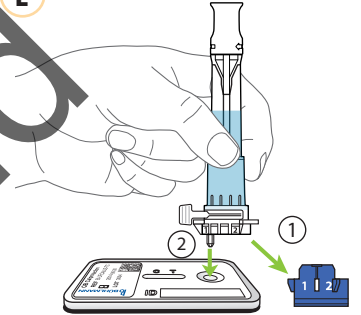
- 5.7 Lassen Sie die Testkassette für 12 Minuten stehen, bis die Stoppuhr zu "piepsen" anfängt. Fahren Sie umgehend mit Schritt 6 des Testablaufes fort.

HINWEIS: Vergewissern Sie sich, dass das Smartphone nicht auf „Lautlos“ gestellt ist, damit Sie den Alarm hören können.

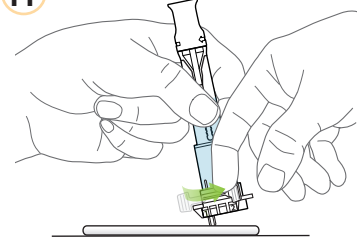
K



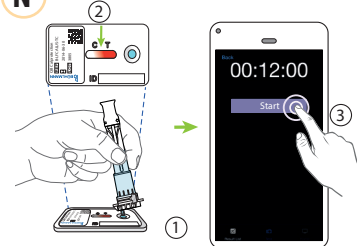
L



M



N



SCHRITT 6: MESSEN DER TESTKASSETTE

HINWEIS: Stellen Sie sicher, dass die Testkassette auf einer flachen und gleichmässigen Oberfläche positioniert ist (O). Platzieren Sie die Testkassetten nicht auf Möbelecken oder gemusterte Hintergründe, da dies die Bilderfassung mit Ihrem Smartphone beeinträchtigen kann.

- 6.1 Sobald die Stoppuhr abgelaufen ist, fahren Sie umgehend mit dem Messen der Testkassette weiter, indem Sie auf den „Scannen“ Knopf drücken.

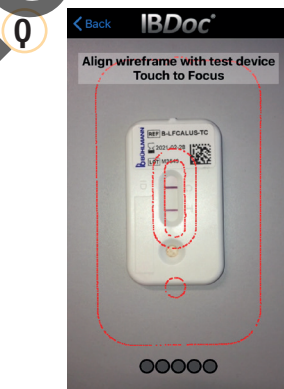
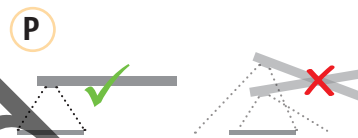
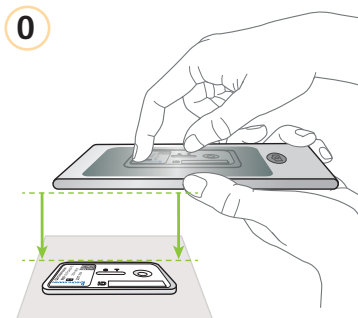
ACHTUNG: 90 Sekunden nach dem Drücken des „Scan“ Knopfes erscheint eine „Time out“ Nachricht, die Kameraansicht wird geschlossen und CalApp® kehrt zum Startbildschirm zurück.

- 6.2 Überlagern Sie den Rahmen in der Kameraansicht mit den Rändern der Testkassette (Q). Falls nötig, berühren Sie den Bildschirm, um die Kamera zu fokussieren.

HINWEISE: Halten Sie das Smartphone waagrecht zur Testkassette (P).

Bewegen Sie das Smartphone langsam auf und ab, um eine richtige Überlagerung des Rahmens mit der Testkassette zu erzielen. Wenn das Smartphone in der richtigen Position ist, wechselt der Rahmen von Rot (Q) nach Grün (R). Wenn die Farbe sich nicht ändert, berühren Sie den Bildschirm, um erneut auf das Bild zu fokussieren. Sobald die Position als richtig (Grün) angezeigt wird, halten Sie bitte Ihr Smartphone in der selben Position, bis die Messung abgeschlossen ist. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie die Testkassette in weniger als 1 Minute scannen können.

- 6.3 Sobald CalApp® ein gutes Bild zum Auswerten gefunden hat, erscheinen fünf grüne Punkte und der Bildschirm zeigt „Analyse Test“.



- 7.1 Sobald die Testkassette gemessen wurde, zeigt CalApp® das Testergebnis an (S).

HINWEIS: Falls Sie keine Internetverbindung während des Testablaufs haben, kann das Resultat als „Ausstehend“ in einem blauen Kasten erscheinen, bis die Internetverbindung beim nächsten Anmelden wieder hergestellt wird.

- 7.2 Mit Berühren des „Notizen“ Kasten können Sie sich oder Ihrem Arzt eine Notiz als spätere Referenz hinterlassen.

HINWEIS: Nur Punkte und Kommas sind als Satzzeichen erlaubt.

- 7.3 Sobald Sie Ihre Notiz getippt haben, drücken Sie den „Speichern“ Knopf (S), um das Testresultat zu speichern.

HINWEIS: Testresultate werden automatisch an das IBDoc® Portal gesendet und Ihr Arzt wird via Email informiert. Falls CalApp® zum Zeitpunkt der Messung keine Internetverbindung hat, wird das Resultat automatisch übermittelt, sobald wieder eine Internetverbindung hergestellt wird.

HINWEIS: Sie können Ihre Testresultate jederzeit in der Resultatliste oder im mobilen IBDoc® Portal einsehen (Abb. 5, S.7).

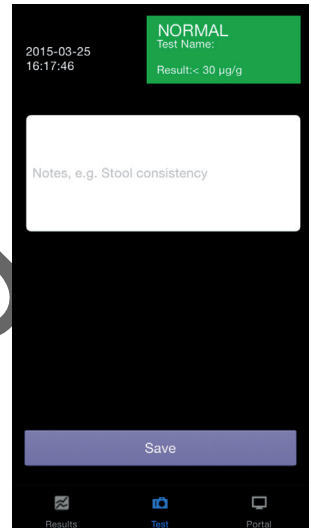
- 7.4 Nachdem Sie das Testresultat gespeichert haben, können Sie das CALEX® Valve Extraktionsröhrchen und die Testkassette wegwerfen (T).

- 7.5 Sie haben nun das Ende des Testablaufs erreicht und CalApp® kehrt wieder zum Startbildschirm des Navigationsmenüs zurück.

ACHTUNG: Messen Sie dieselbe Testkassette nur einmal.

HINWEIS: Hochgeladene Ergebnisse werden durch ein Wolken-Symbol mit Häkchen angezeigt. Noch nicht hochgeladene Ergebnisse werden mit einem Pfeil im Wolken-Symbol angezeigt. Sie können manuell Hochladen, indem Sie durch Pull-Down die Ergebnisliste aktualisieren (Abb. 5, S. 7).

S



T

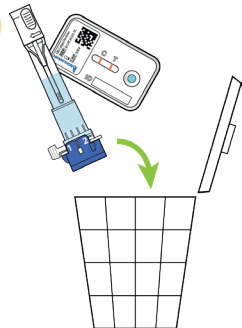
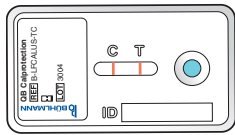
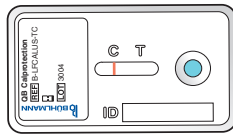


Abbildung 6: Test Ergebnisse



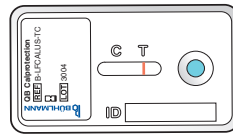
GÜLTIG

Kontrolllinie (C) und Testlinie (T) sind sichtbar.



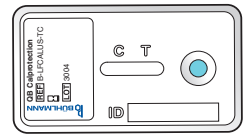
GÜLTIG

Kontrolllinie (C) ist sichtbar. Die Calprotectin-Konzentration ist unterhalb der Nachweisgrenze und die Testlinie (T) ist nicht sichtbar.



UNGÜLTIG

Kontrolllinie (C) ist nicht sichtbar.



UNGÜLTIG

Kontrolllinie (C) ist nicht sichtbar.

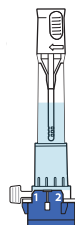
Für ein gültigen Ergebnis muss die Kontrolllinie (C) sichtbar sein. Wenn die Signalintensität der Kontrolllinie (C) nach einer Inkubationszeit von 12 Minuten unterhalb einer Schwelle liegt, ist der Test ebenfalls ungültig und der Test muss mit einer weiteren Testkassette wiederholt werden. Die CalApp® bestimmt die Gültigkeit der Testkassette automatisch.

KRITISCHE SCHRITTE DES TESTABLAUFS

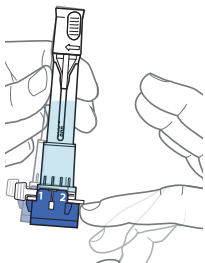
Um eine optimale IBDoc® Testleistung zu gewährleisten, denken Sie bitte an Folgendes:



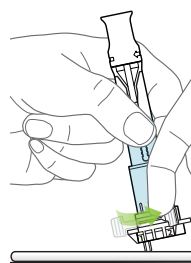
Stuhlsammlung (Schritt 4.3) Vergewissern Sie sich, dass die Rillen des Dosierstabs vollständig mit Stuhl gefüllt sind. Machen Sie sich keine Sorgen über den überschüssigen Stuhl. Dieser wird durch das CALEX® Valve entfernt.



Bevor Sie das Extrakt auf die Testkassette (Schritt 5.3) laden, lassen Sie das CALEX® Valve für 2 bis 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen.



Bevor Sie das Extrakt auf die Testkassette (Schritt 5.3) laden, schnipsen Sie an das untere Ende des CALEX® Valve, um Luftblasen vom Auslass zu entfernen.



Während das Extrakt auf die Testkassette geladen wird (Schritt 5.4), stellen Sie sicher, dass der Auslass des CALEX® Valve in Kontakt mit der Probenauftragsstelle bleibt, bis die rötliche Verfärbung die Mitte der Testkassette erreicht hat.

invalid

**DER NÄCHSTE ABSCHNITT IN DER GEBRAUCHSANWEISUNG BESCHREIBT
DIE INTERPRETATION DER ERGEBNISSE SOWIE DIE LEISTUNGSBEWER-
TUNG DES IBDoc® UND IST INSBESONDERE FÜR MEDIZINISCHES
FACHPERSONAL BESTIMMT.**

invalid

ANWENDUNGSGRENZEN UND KONTRAINDIKATIONEN

- Es gibt Hinweise, dass mehrfache Messungen von Calprotectin im Stuhl, die in bis zu 4-wöchigen Zeitabständen durchgeführt werden, die höchste diagnostische Genauigkeit bei der Vorhersage eines klinischen Rezidivs bei Patienten haben ^{12,13}.
- Es ist angeraten, dass die Überwachung von CED-Patienten mit IBDoc[®] während der Krankheitsremission erfolgt. Dies ermöglicht eine optimale Bestimmung steigender Calprotectin-Spiegel, die u. U. auf ein Krankheitsrezidiv hindeuten.
- Die mit IBDoc[®] bestimmten Calprotectin-Spiegel im Stuhl sind als Hilfsmittel bei der CED-Überwachung vorgesehen und sollten in Kombination mit anderen klinischen Untersuchungen und Laborbefunden bewertet werden.
- Calprotectin-Ergebnisse im Stuhl sollten als zusätzliches Behandlungsziel für die Behandlung angesehen werden ¹¹.
- IBDoc[®] Tests sollten nur von Anwendern ab 12 Jahren durchgeführt werden.
- Die Calprotectin-Spiegel im Stuhl können bei Neugeborenen und Kleinkindern signifikant erhöht sein ^{14,15}.
- Es wird empfohlen, Tests auf fäkales Calprotectin bei Patienten unterhalb 18 Jahren unter Elternaufsicht durchzuführen.
- In seltenen Fällen, wenn die Calprotectin-Spiegel extrem hoch sind (über 4000 µg/g, z. B. bei akuter Colitis ulcerosa), kann das Testsystem zu einem Prozoneneffekt (High Dose Hook Effect) neigen, der zu Werten führen kann, die unterhalb des erwarteten oberen Grenzwerts von 850 µg/g liegen (siehe Leistung). Es ist angeraten, vom IBDoc[®] gemessene Spiegel über 250 µg/g besondere Aufmerksamkeit zu schenken, wenn diese von starken Symptomen begleitet sind, die u. U. auf eine akute Entzündung hinweisen. In diesem Fall wird zur Bestätigung ein erneuter zeitgerechter Test der Stuhlprobe des Patienten durch ein Labor empfohlen.
- Patienten, die unter einer kontinuierlichen NSAR-Therapie (d. h. Aspirin[®], Ibuprofen, Aleve[®], Excedrin[®]) stehen bzw. standen, weisen u. U. erhöhte Calprotectin-Werte im Stuhl auf, weshalb Proben von diesen Patienten nicht bestimmt bzw. nicht im Rahmen einer diagnostischen Interpretation verwendet werden sollten.
- Nur validierte Smartphone Modelle können mit dem IBDoc[®] verwendet werden (weitere Informationen sind unter www.ibdoc.net verfügbar).
- Bei der Beurteilung der IBDoc[®] Testergebnisse wird eine zusätzliche Kontrolle des Teststreifenbilds für etwaige Fehler empfohlen. Siehe hierzu Abb. 6 S. 15.

Die folgenden Ergebniskategorien für IBDoc® entsprechen den zusammengefassten Erkenntnissen der publizierten Toleranzgrenzen und im Besonderen den klinischen Leistungsstudien zu BÜHLMANN fCAL Tests (siehe hierzu den Abschnitt: Zusammenfassung der klinischen Literatur). Schwellenwerte können als Farbcode oder als Wert klassifiziert werden:

- Normal: Calprotectin-Spiegel im Stuhl unterhalb 100 µg/g können Patienten mit niedrigem Risiko eines klinischem Rezidivs in endoskopischer Remission verlässlich identifizieren. Invasive endoskopische Verfahren können bei diesen Patienten vermieden werden ¹⁻¹¹.
- Mittel: Calprotectin-Spiegel im Stuhl von 100 bis 300 µg/g können auf die Notwendigkeit einer engmaschigeren Überwachung im folgenden Zeitraum hinweisen, um Tendenzen der Krankheitsentwicklung zu beurteilen. Ein besonderes Augenmerk sollte auf Calprotectin-Werte von 250 µg/g und darüber gerichtet werden.
- Hoch: Bei Calprotectin-Spiegeln im Stuhl von über 300 µg/g sollte die Bestimmung wiederholt und bei Bestätigung erhöhter Spiegel weitere Untersuchungsverfahren veranlasst werden ¹⁻¹¹.

Die oben aufgeführten Ergebniskategorien für IBDoc® sind Standardeinstellungen und können angepasst werden. Es ist angeraten, dass medizinisches Fachpersonal die Standardschwellenwerte durch Bestimmung des Calprotectin-Spiegelausgangswerts des Patienten während der Krankheitsremission verifizieren.

Ein falsch-negatives Ergebnis bei einem Patienten mit endoskopischer Entzündung, das heißt ein Calprotectin-Ergebnis in einer grünen Kategorie, welches Rot angezeigt werden sollte, ist sehr unwahrscheinlich. Es ist jedoch wichtig, dass der Patient weiterhin von einer medizinischen Fachperson betreut wird und auftretende Symptome dieser mitteilt, um eine Verzögerung von erforderlichen klinischen Entscheidungen und Behandlungen zu verhindern, sollte ein falsch-negatives Ergebnis auftreten.

Studien haben gezeigt, dass hohe Calprotectin-Spiegel über 300 µg/g nicht immer auf die Entwicklung eines klinischen Rezidivs hinweisen. Hohe Calprotectin-Spiegel sollten als ein Warnsignal angesehen werden und die Bestimmung ist zu wiederholen. Die Bestätigung erhöhter Spiegel sollte weitere Untersuchungsverfahren veranlassen.

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN LITERATUR

Die Korrelation von Calprotectin-Spiegeln und dem Entzündungszustand der Darmschleimhaut von Patienten gemäß endoskopischer Untersuchungen wurde in drei unabhängigen Studien mithilfe von BÜHLMANN fCAL Tests bestimmt.

| | Studie 1 (Spanien) [Literaturangabe 1] | Studie 2 (Spanien) [Literaturangabe 2] | Studie 3 (Australien, Neuseeland) [Literaturangabe 3] |
|---|---|---|---|
| Patientenanzahl und demographische Informationen | 89 (CD ¹) Alter 32-58 44 % männlich | 123 (UC ²) Alter: 18-85 66,4 % männlich | 99 (CD ¹ nach Resektion) Alter: 29-47 ³ 46,5 % männlich |
| Der als Entscheidungspunkt gewählte Calprotectin-Spiegel | 272 µg/g | 280 µg/g | 100 µg/g |
| % der Patienten mit Werten unterhalb des Entscheidungspunkts in endoskopischer Remission⁴ | 98% | 86% | 91% |
| % der Patienten mit Werten überhalb des Entscheidungspunkts mit endoskopischem Rezidiv⁵ | 76% | 80,3% | 53% |

Tabelle 1: Korrelation der Calprotectin-Spiegel mit der CED-Krankheitsaktivität, die durch endoskopische Untersuchungen bestimmt wurde. Die Ergebnisse der Studie 1 und 2 wurden mit den BÜHLMANN Lateral Flow Assays (Quantum Blue® fCAL und Quantum Blue® fCAL high range) erzielt. Die Ergebnisse der Studie 3 wurden mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA erzielt.

¹ CD = Morbus-Crohn-Patienten,

² UC = Colitis-ulcerosa-Patienten,

³ Interquartilbereich (IQR),

⁴ Negative Vorhersagewerte (richtig negativ / (richtig negativ + falsch negativ)),

⁵ Positive Vorhersagewerte (richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv)).

ZUSAMMENFASSUNG DER KLINISCHEN LITERATUR

Die diagnostische Aussagekraft von Calprotectin bei der Vorhersage von klinischen Remissionen und Rezidiven gemäß Patientensymptomen, die klinischen Aktivitätsindizes sowie der ungeplante Bedarf für eine Therapieeskalation, Hospitalisierung oder einen Notfall wurde in drei Studien mithilfe von BÜHLMANN fCAL Tests bestimmt.

| | Studie 4 (Vereinigtes Königreich) [Literatur angabe 4] | Studie 5 (Spanien) [Literatur angabe 5] | Studie 6 (Spanien) [Literatur angabe 6] |
|---|---|---|--|
| Anzahl der Patienten in einer Studie | 92 (CD ¹) 38 % männlich | 30 (CD ¹) Adalimumab-Therapie Alter: 24-64 43,3 % männlich | 33 (CD ¹) 20 (UC ²) Infliximab-Therapie Alter: 18-68 47,2 % männlich |
| Nachbeobachtungszeit nach Calprotectin-Messung | 12 Monate | 4 Monate | 12 Monate |
| Der als Entscheidungspunkt gewählte Calprotectin-Spiegel | 240 µg/g | 204 µg/g | 160 µg/g |
| % der Patienten mit Werten unterhalb des Entscheidungspunkts in klinischer Remission³ | 96,8% | 100% | 96,1% |
| % der Patienten mit Werten überhalb des Entscheidungspunkts bei klinischem Rezidiv⁴ | 27,6% | 75% | 68,7% |

Tabelle 2: Die Ergebnisse der Studie 4 wurden mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA erzielt. Die Ergebnisse der Studie 5 und 6 wurden mit den BÜHLMANN Lateral Flow Assays (Quantum Blue® fCAL und Quantum Blue® fCAL high range) erzielt.

¹ CD = Morbus-Crohn-Patienten

² UC = Colitis-ulcerosa-Patienten

³ Negative Vorhersagewerte (richtig negativ / (richtig negativ + falsch negativ))

⁴ Positive Vorhersagewerte (richtig positiv / (richtig positiv + falsch positiv)).

BEWERTUNG DER ANWENDERLEISTUNG

Fünfundsiebzig (75) Patienten, die gemäß herkömmlicher Kriterien mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn diagnostiziert wurden (64,2% weiblich, Alter 18-69), wurden in drei Studienzentren rekrutiert und stellten eine einzige Stuhlprobe bereit. Die Ergebnisse der IBDoc® Tests wurden von Patienten mit ihrem eigenen Smartphone sowie von medizinischem Fachpersonal mit den Smartphone-Modellen Samsung Galaxy® S4 bzw. iPhone® 6, die mit der Android- bzw. der iOS-Version der CalApp® Software betrieben wurden, erhoben. Die Ergebnisse des IBDoc® wurden mit Calprotectin-Referenzwerten aus der gleichen Probe verglichen. Die Referenzwerte wurden durch mehrfache Messungen von drei unabhängigen CALEX® Cap Stuhlextraktionen mittels BÜHLMANN fCAL® ELISA in einem Labor erhalten.

Bei keinem der 75 Patienten trat ein falsch-positives (rot → grün) oder falsch-negatives (grün → rot) Ergebnis auf (siehe Tabelle 3). Die von den Patienten erzielte Gesamtübereinstimmung innerhalb der Ergebniskategorie betrug 81 % im Vergleich zu einer Gesamtübereinstimmung von 91 % bei den Ärzten. (Angaben zur Optimierung der Testleistung sind unter „kritische Schritte“ im Abschnitt „Testablauf“ aufgeführt).

| | | Normal <100 | Mittel 100-300 | Hoch >300 | Gesamt |
|----------------|-------------------|------------------|-------------------|--------------|--------|
| IBDoc® Patient | Normal <100 | 24 | 2 | 0 | 26 |
| | Mittel 100-300 | 3 | 7 | 7 | 17 |
| | Hoch >300 | 0 | 2 | 30 | 32 |
| | Gesamt | 27 | 11 | 37 | 75 |
| | | FC-Referenzwerte | | | |

Tabelle 3: Übereinstimmung von Ergebnissen, die von Patienten mithilfe des IBDoc® erhalten wurden, mit Laborreferenzmessungen (BÜHLMANN fCAL® ELISA) an der gleichen Stuhlprobe.

METHODENVERGLEICH

Vierzig (40) klinische Restproben mit Calprotectin-Spiegel im Bereich von 46 bis 708 µg/g wurden mit dem IBDoc® gemäß der Gebrauchsanweisung unter Verwendung von drei verschiedenen Testkassettenchargen gemessen. Die Testkassetten wurden mit den Smartphone-Modellen Samsung Galaxy® S4 bzw. iPhone® 6, die mit der Android- bzw. der iOS-Version der CalApp® Software betrieben wurden, analysiert. Die erhaltenen Ergebnisse wurden mit Calprotectin-Referenzwerten verglichen, die als Mittelwert aus mehrfachen BÜHLMANN fCAL® ELISA Messungen aus den jeweiligen Stuhlproben hergestellten drei CALEX® Cap Extrakten bestimmt wurden. Der Methodenvergleich wurde unter Verwendung der Passing-Bablok-Regressionsanalyse durchgeführt. Die für jede Testkassettencharge und jedes Smartphone-Modell bestimmte Abweichung bei den klinischen Entscheidungspunkten ist in Tabelle 4 beschrieben. Beispiele der Passing-Bablok-Regressionsanalyse für Testkassettencharge 1918 sind in Abbildung 7 dargestellt.

| Smartphone | Samsung Galaxy® S4 (Android) | | | iPhone® 6 (iOS) | | |
|-------------------------|------------------------------|------|-------|-----------------|-------|------|
| | 1918 | 1919 | 4325 | 1918 | 1919 | 4325 |
| Testkassettencharge | 1918 | 1919 | 4325 | 1918 | 1919 | 4325 |
| Abweichung bei 100 µg/g | -14,0% | 8,6% | -1,4% | -2,3% | 20,9% | 9,6% |
| Abweichung bei 300 µg/g | -6,7% | 8,7% | -7,2% | -1,0% | 13,3% | 3,9% |

Tabelle 4: Abweichung der IBDoc® Messungen bei klinischen Entscheidungspunkten im Vergleich zu Calprotectin-Referenzwerten, die mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA Test erhalten wurden. Die IBDoc® Messungen wurden mit den folgenden drei Testkassettenchargen durchgeführt: 1918, 1919, 4325 sowie zwei Smartphone-Modelle.

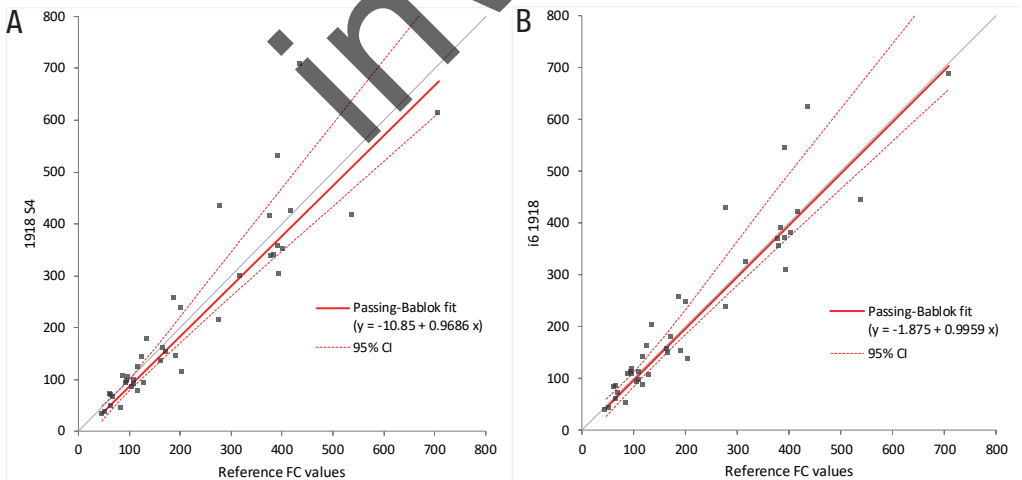


Abbildung 7: Passing-Bablok-Regressionsanalyse von IBDoc® Ergebnissen, die mit der Testkassettencharge 1918 sowie mit dem Smartphone Samsung Galaxy® S4 (A) und iPhone® 6 (B) erhalten wurden, im Vergleich zu Calprotectin-Referenzwerten.

READER-VERGLEICH

Die in der Methodenvergleichsstudie verwendeten IBDoc® Testkassetten wurden zusätzlich mit dem Quantum Blue® Reader, ein speziell für die Analyse des BÜHLMANN Lateral Flow Assay bestimmtes Gerät, analysiert. Der Vergleich zwischen den Smartphone-Messergebnissen und den Quantum Blue® Reader Ergebnissen sind in Tabelle 5 und Abbildung 8 zusammengefasst.

| Smartphone | Samsung Galaxy® S4 (Android) | iPhone® 6 (iOS) |
|-------------------------|------------------------------|------------------|
| Testkassetten-charge | 1918, 1919, 4325 | 1918, 1919, 4325 |
| Abweichung bei 100 µg/g | -7,6% | 5,4% |
| Abweichung bei 300 µg/g | -4,4% | 6,5% |

Tabelle 5: Abweichung von CalApp® Messungen, die mit dem Smartphone Samsung Galaxy® S4 und iPhone® 6 durchgeführt wurden, bei klinischen Entscheidungspunkten, im Vergleich mit den Quantum Blue® Reader Messungen.

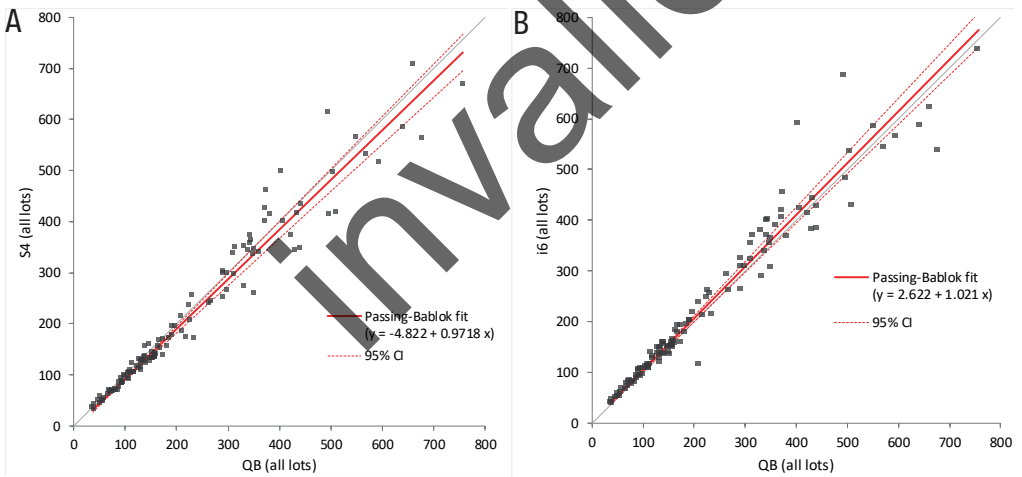


Abbildung 8: Passing-Bablok-Regressionsanalyse der Messergebnisse von Smartphone Samsung Galaxy® S4 (A) und iPhone® 6 (B) im Vergleich zu Ergebnissen, die mit dem Quantum Blue® Reader erhalten wurden.

WIEDERFINDUNG

Sechs Stuhlprobenextrakten wurden mit 150 µg/g Calprotectin in Kalibratormaterial aus Humanserum hinzugefügt („gespikte Proben“). Dem „Basislinienextrakt“ wurde die entsprechende Menge an Extraktionspuffer hinzugefügt. Die „Basislinienprobe“ sowie die „gespikten Proben“ wurden in Achtfachbestimmung mit dem IBDoc® Test gemessen. Eine Testkassettencharge wurde hierfür verwendet. Die Ergebnisse wurden mit dem Smartphone Samsung Galaxy® S4 bzw. dem iPhone® 6, die mit der Android- bzw. der iOS-Version der CalApp® betrieben wurden, analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

| | Probe | # 1 | # 2 | # 3 | # 4 | # 5 | # 6 |
|--------------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Samsung Galaxy® S4 | Basislinie [µg/g] | 65,1 | 87,6 | 110,5 | 196,4 | 186,0 | 282,4 |
| | Spikewert [µg/g] | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 |
| | Erwartet (Basislinie+Spike) [µg/g] | 215,1 | 237,6 | 260,5 | 346,4 | 336,0 | 432,4 |
| | Gefunden [µg/g] | 208,1 | 228,3 | 280,0 | 354,1 | 349,0 | 450,5 |
| | % Wiederfindung (gefunden/erwartet) | 96,7 | 95,2 | 107,5 | 102,2 | 103,9 | 104,2 |

| | Probe | # 1 | # 2 | # 3 | # 4 | # 5 | # 6 |
|-----------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| iPhone® 6 | Basislinie [µg/g] | 73,8 | 109,4 | 132,9 | 230,5 | 216,3 | 319,6 |
| | Spikewert [µg/g] | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 | 150,0 |
| | Erwartet (Basislinie+Spike) [µg/g] | 223,8 | 259,4 | 282,9 | 380,5 | 366,3 | 469,6 |
| | Gefunden [µg/g] | 246,3 | 264,4 | 324,8 | 385,9 | 399,0 | 478,6 |
| | % Wiederfindung (gefunden/erwartet) | 110,1 | 101,9 | 114,8 | 101,4 | 108,9 | 101,9 |

Tabelle 6: Mit einer Testkassettencharge erhaltene Wiederfindungsergebnisse des IBDoc®, die mit dem Smartphone Samsung Galaxy® S4 und iPhone® 6 analysiert wurden.

PRÄZISION

Wiederholbarkeit: 12,9-23,3 % CV

Laborinterne Präzision: 16,7-28,3 % CV

Laborpräzision 1 (3 Laborstandorte): 16,4-22,5 % CV

Laborpräzision 2 (3 Testkassettenchargen): 13,1-22,5 % CV

Die Präzisionsstudie wurde gemäß der CLSI-Leitlinie EP05-A2 konzipiert. Die Präzision wurde mit vier Stuhlprobenextrakten bestimmt, wobei die Calprotectin-Werte den Messbereich des Tests abdeckten. Zwei der Proben wurden so gewählt, dass sie den klinischen Entscheidungspunkten bei 100 µg/g und 300 µg/g entsprachen.

Die laborinterne Präzision wurde durch Zweifachmessungen in zwei Läufen, einer morgens und einer nachmittags, über einen Zeitraum von 10 Tagen bestimmt. Zur Bestimmung der Laborpräzision in einer ersten Studie führten drei verschiedene Anwender an drei verschiedenen Laborstandorten mit unterschiedlichen Beleuchtungsbedingungen Zweifachmessungen in einem morgendlichen und einem nachmittäglichen Lauf über einen Zeitraum von 5 Tagen aus. In einer zweiten Studie wurde die Laborpräzision mit drei verschiedenen IBDoc® Testkassettenchargen bestimmt. Die Zweifachmessungen wurden über einen Zeitraum von 5 Tagen durchgeführt.

Die in der Präzisionsstudie erhaltenen IBDoc® Ergebnisse wurden mit zwei verschiedenen Smartphone-Modellen analysiert: Dem Samsung Galaxy® S4 bzw. dem iPhone® 6, die mit der Android- bzw. der iOS-Version der CalApp® betrieben wurden. Für die Laborpräzisionsstudie wurden drei verschiedene iPhone® 6 Geräte an 3 Laborstandorten verwendet.

Die Endwerte sind als Variationskoeffizienten dargestellt (Tabelle 7, 8).

| Probe | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Wiederholbarkeit [% CV] | Laborinterne Präzision [% CV] | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Laborpräzision 1 [% CV] | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Laborpräzision 2 [% CV] |
|-------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1 | 51,3 | 19,0 | 28,4 | 45,7 | 19,3 | 44,7 | 20,1 |
| 2 | 111,6 | 17,0 | 19,6 | 112,6 | 16,1 | 100,6 | 17,5 |
| 3 | 292,9 | 12,9 | 17,1 | 296,1 | 15,4 | 281,6 | 19,0 |
| 4 | 574,7 | 13,9 | 17,2 | 580,1 | 16,4 | 640,8 | 13,1 |

Tabelle 7: Präzisionsdaten der IBDoc® Ergebnisse, die mit dem Samsung Galaxy® S4, welches mit der Android-Version von CalApp® lief, analysiert wurden.

| Probe | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Wiederholbarkeit [% CV] | Laborinterne Präzision [% CV] | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Laborpräzision 1 [% CV] | Durchschn. FC-Konz. [µg/g] | Laborpräzision 2 [% CV] |
|-------|----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|
| 1 | 52,0 | 14,0 | 20,1 | 49,6 | 17,7 | 50,9 | 22,5 |
| 2 | 125,7 | 17,2 | 24,3 | 126,1 | 22,5 | 114,2 | 17,1 |
| 3 | 300,2 | 16,2 | 16,7 | 298,2 | 17,3 | 292,4 | 13,9 |
| 4 | 570,6 | 23,3 | 23,3 | 562,6 | 21,5 | 662,1 | 17,2 |

Tabelle 8: Präzisionsdaten der IBDoc® Ergebnisse, die mit dem iPhone® 6, welches mit der iOS-Version von CalApp® lief, analysiert wurden.

ERFASSUNGSGRENZE UND NACHWEISGRENZE

Leerwert-Obergrenze (LoB) – das höchste Messergebnis, das mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % bei einer Leerprobe erwartet werden kann. Die LoB wurde gemäß CLSI-Leitlinie EP17-A ermittelt. Extraktionspuffer wurde als Leerprobe verwendet, da Calprotectin-negative Stuhlproben nicht natürlich vorkommen. Die negativen Proben wurden auf 60 IBDoc® Testkassetten gemessen. Die Studie wurde mit einer zweiten Testkassettencharge wiederholt.

Nachweisgrenze (LoD) – die niedrigste Konzentration an Calprotectin, die in über 95 % der Proben nachgewiesen werden kann. Die LoD wurde gemäß CLSI-Leitlinie EP17-A ermittelt. Aus zwei verschiedenen Stuhlproben wurden insgesamt sechs Proben durch Verdünnung in Extraktionspuffer gewonnen, um den Bereich 1 LoB-4 LoB zu erhalten. Jede Probe wurde in Zehnfachbestimmung gemessen (insgesamt 60 IBDoc® Testkassetten). Die Studie wurde mit einer zweiten Testkassettencharge wiederholt.

Die in der Empfindlichkeitsstudie erhaltenen IBDoc® Ergebnisse wurden mit zwei verschiedenen Smartphone-Modellen analysiert: Dem Samsung Galaxy® S4 bzw. dem iPhone® 6, die mit der Android- bzw. der iOS-Version der CalApp® betrieben wurden. Die Ergebnisse der LoB- und LoD-Studien zu IBDoc® sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

| Smartphone | Charge | Erfassungsgrenze (LoB) | Nachweisgrenze (LoD) |
|------------|--------|------------------------|----------------------|
| Android OS | 1 | 8,915 µg/g | 13,9 µg/g |
| Android OS | 2 | 15,006 µg/g | 22,8 µg/g |
| iOS | 1 | 15,889 µg/g | 29,1 µg/g |
| iOS | 2 | 9,906 µg/g | 19,7 µg/g |

Tabelle 9: Erfassungsgrenzwerte und Nachweisgrenzwerte, die mit zwei verschiedenen Smartphone-Modellen und zwei Testkassettenchargen erhalten wurden.

BESTIMMUNGSGRENZE

Untere LoQ <30 µg/g (28,2 µg/g)

Obere LoQ >1000 µg/g (1001,7 µg/g)

Untere Bestimmungsgrenze (Untere LoQ) - die niedrigste Konzentration an Calprotectin, die mit einem Gesamtfehler (kombinierter Fehler aus Ungenauigkeit und Abweichung) von <30 % nachgewiesen werden kann. Vier Niedrigspiegel-Stuhlextrakte mit Calprotectin-Konzentrationen im Bereich von 19,1 bis 37,3 µg/g wurden in Zehnfachbestimmung gemessen, um 40 Werte zu erhalten.

Obere Bestimmungsgrenze (Obere LoQ) - die höchste Konzentration an Calprotectin, die mit einem Gesamtfehler (kombinierter Fehler aus Ungenauigkeit und Verzerrung) von <30 % nachgewiesen werden kann. Vier Hochspiegel-Stuhlextrakte mit Calprotectin-Konzentrationen im Bereich von 628 bis 1001,7 µg/g wurden in Zehnfachbestimmung gemessen, um 40 Werte zu erhalten.

Die Studie wurde mit zwei verschiedenen Testkassettenchargen durchgeführt. Zur Schätzung der Verzerrung wurden Calprotectin-Referenzwerte von extrahierten Stuhlproben mit dem BÜHLMANN fCAL® ELISA bestimmt. Die Berechnung der LoQ wurde mit dem in CLSI-Leitlinie EP17-A2 beschriebenen RMS-Modell durchgeführt. Die Ergebnisse des Lateral Flow Assay wurden statt mit der CalApp® Software mit dem Quantum Blue® Reader analysiert, da beide Reader-Systeme große Übereinstimmung aufweisen (siehe hierzu Abschnitt Reader-Vergleich). Die Ergebnisse der LoQ-Studien zur Testkassettencharge M0527 sind in den Tabellen 10 und 11 zusammengefasst.

| Referenzwert [µg/g] | Gefundener Wert [µg/g] | Abweichung (Referenzwert - gefundener Wert) [µg/g] | Präzision [% CV] | Relativer Gesamtfehler [%] |
|---------------------|------------------------|--|------------------|----------------------------|
| 37,3 | 29,2 | -8,1 | 17,5 | 25,7 |
| 28,2 | 21,3 | -6,9 | 16,7 | 27,8 |
| 23,6 | 17,6 | -6,0 | 25,6 | 31,9 |
| 19,1 | 13,6 | -5,5 | 20,6 | 32,2 |

Tabelle 10: Abweichung, Präzision und relativer Gesamtfehler bei den Niedrigspiegel-Proben beträgt ungefähr 30 µg/g mit Charge M0527. Der untere LoQ ist mit Fettdruck markiert.

| Referenzwert [µg/g] | Gefundener Wert [µg/g] | Abweichung (Referenzwert - gefundener Wert) [µg/g] | Präzision [% CV] | Relativer Gesamtfehler [%] |
|---------------------|------------------------|--|------------------|----------------------------|
| 1001,7 | 752,6 | -249,1 | 18,4 | 28,4 |
| 746,0 | 706,9 | -39,1 | 16,2 | 16,2 |
| 678,6 | 704,2 | 25,6 | 14,0 | 15,1 |
| 628,0 | 668,4 | 40,4 | 21,3 | 23,5 |

Tabelle 11: Abweichung, Präzision und relativer Gesamtfehler bei den Hochspiegel-Proben mit Charge M0527. Die obere LoQ ist mit Fettdruck markiert.

LINEARITÄT

Linearer Bereich: 30 - 850 µg/g

Der lineare Bereich wurde gemäß CLSI-Leitlinie EP06-A bestimmt. Zwei extrahierte Stuhlproben mit niedrigen und hohen Calprotectin-Konzentrationen wurden gemischt, um insgesamt 14 Konzentrationsstufen zu erhalten, die den erwarteten Messbereich des Test abdecken und überschreiten. Die Mischungen wurden in Zehnfachbestimmung auf zwei Testkassettenchargen bestimmt. Die für jede Mischung erhaltenen Calprotectin-Konzentrationswerte wurden gegen ihre theoretische Konzentration in einem Diagramm aufgetragen. Es wurde sowohl eine lineare als auch nicht-lineare Polynom-Anpassung durchgeführt. Ein Beispiel für eine Linearitätsanalyse der Testkassettencharge M0527 ist in Abbildung 9 dargestellt. In Fällen in denen nicht-lineare Anpassungen signifikant waren, wurde der lineare Bereich definiert als der Intervall der Calprotectin-Konzentration, in welcher die Abweichung von der linearen Anpassung 20 % der relativen Konzentration bzw. 20 µg/g nicht überschritt.

Die Ergebnisse des Lateral Flow Assay wurden statt mit der CalApp® Software mit dem Quantum Blue® Reader analysiert, da beide Reader-Systeme große Übereinstimmung aufweisen (siehe hierzu Abschnitt Reader-Vergleich).

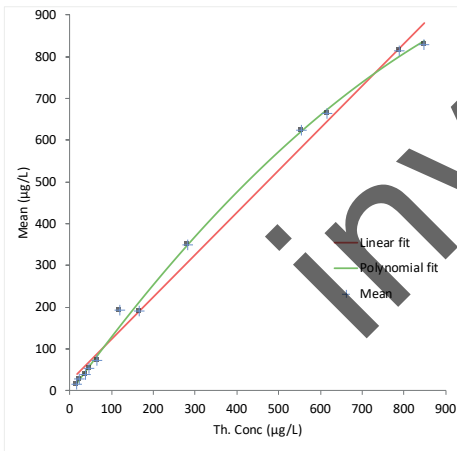


Abbildung 9: Lineare Anpassung und Polynom-Anpassung der Daten von Mischungen aus Calprotectin-Extrakten hoher und niedriger Konzentration, die den Messbereich des Tests abdecken, unter Verwendung der Testkassettencharge M0527.

PROZONENEFFEKT „HIGH DOSE HOOK-EFFECT“

Es wurde kein Prozoneneffekt „High Dose Hook-Effect“ bei Calprotectin-Konzentrationen bis zu 1500 µg/g beobachtet. Eine Abnahme des durchschnittlichen Signals unterhalb der oberen Grenze des linearen Bereichs von 850 µg/g wurde für Calprotectin-Konzentrationen über 4000 µg/g errechnet. Bei allen untersuchten Hochspiegel-Proben wurde bei keinem der Einzelreplikate ein Wert unterhalb des höchsten klinischen Entscheidungspunkts von 300 µg/g beobachtet. Insgesamt wurden sieben bis acht extrahierte Stuhlproben mit Calprotectin-Konzentrationen im Bereich von 1361 µg/g bis 13817 µg/g in Fünffachbestimmung auf drei verschiedenen Testkassettenchargen gemessen.

INTERFERENZEN

Alle BÜHLMANN fCAL Lateral Flow Assays verwenden die gleichen Extraktionspuffer, Lateral-Flow-Technologien und Antikörper. Interferenzstudien wurden mit den BÜHLMANN Quantum Blue® fCAL und fCAL high range Tests gemäß der CLSI-Leitlinie EP7-A2 durchgeführt. Die Interferenz von Pharmazeutika, Nahrungsergänzungsmitteln, Hämoglobin und enteropathischen Mikroorganismen wurde mittels einer „paarweisen Vergleichsprüfung“ in Stuhlextrakten mit Calprotectin-Sollwerten von 50 µg/g und 250 µg/g Calprotectin untersucht. Es wurden Kontrollextrakte und gespikete Extrakte in Zweifachbestimmung gemessen. Es wurde gezeigt, dass die in Tabelle 12 und 13 aufgeführten Substanzen keine Interferenz auf BÜHLMANN Calprotectin Lateral Flow Tests haben.

| Markenname des Arzneimittels | Zugesetzte Konzentration (mg/mL) |
|------------------------------|----------------------------------|
| Ferro-Gradumed | 0,04 mg/mL |
| Prednison | 0,13 mg/mL |
| Imurek | 0,07 mg/mL |
| Pentasa | 2,00 mg/mL |
| Lansoprazol | 0,07 mg/mL |
| Asacol | 0,50 mg/mL |
| Vancomycin | 0,80 mg/mL |
| Sulfametoxazol | 0,64 mg/mL |
| Trimethoprim | 0,13 mg/mL |
| Ciprofloxacin | 0,08 mg/mL |
| Nahrungsergänzungsmittel | Zugesetzte Konzentration (mg/mL) |
| Vitamin E | 0,12 mg/mL |
| Multivitamin | 0,43 mg/mL |
| Hämoglobin | Zugesetzte Konzentration (mg/mL) |
| Humanhämoglobin | 0,5 mg/mL |

Tabelle 12: Untersuchte Substanzen und ihre Spiegel, die keine Interferenz mit BÜHLMANN Calprotectin Lateral Flow Tests zeigen.










| Microorganismus | OD der Kultur |
|--|---------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 0,87 |
| <i>Salmonella enterica subsp. enterica</i> | 1,81 |
| <i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumonia</i> | 1,33 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0,64 |
| <i>Shigella flexneri</i> | 0,23 |
| <i>Yersinia enterocolitica subsp. enterocolitica</i> | 0,91 |

Tabelle 13: Untersuchte Mikroorganismen, die keine Interferenz bei BÜHLMANN Calprotectin Lateral Flow Tests zeigen.

1. Lobatón T, López-García A, Rodríguez-Moranta F, et al. A new rapid test for fecal calprotectin predicts endoscopic remission and postoperative recurrence in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013, 7(12):e641-51.
2. Lobatón Ortega T, Rodríguez-Moranta F, Lopez A, et al. A new rapid quantitative test for fecal calprotectin predicts endoscopic activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 19(5):1034-42.
3. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, et al., Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015, 148(5):938-947.
4. Naismith GD, Smith LA, Barry SJ et al. A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014, 8(9):1022-9.
5. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-de Acosta M, Lorenzo-Gonzalez A 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*. 2015, 23:1-6.
6. Ferreiro-Iglesias R1, Barreiro-de Acosta M, Otero Santiago M, Lorenzo Gonzalez A, Alonso de la Peña C, Benitez Estevez AJ, Dominguez-Muñoz JE. Fecal calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2015, 50(2):147-51.
7. Guardiola J., Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, et al. Fecal Level of calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients with Ulcerative Colitis In Clinical And Endoscopic Remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014, 12(11):1865-70.
8. Lasso A, Öhman L, Stotzer PO 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*. 2015 ;3(1):72-9.
9. Lin JF, Chen JM, Zuo JH et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1407-15.
10. Bressler B, Panaccione R, Fedorak RN, et al. Clinicians' guide to the use of fecal calprotectin to identify and monitor disease activity in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 ;29(7):369-72.
11. Peyrin-BL, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015, 110:1324-38
12. Molander P, Färkkilä M, Ristimäki A, 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*, 2015, 33-40.
13. De Vos M, Dewit O, D'Haens G et al. Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 9:2111-2117.
14. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005, 40(4):450-5.
15. Kapel N, Campeotto F, Kalach N et al. Faecal calprotectin in term and preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 51(5):542-7.

MELDUNG VON ZWISCHENFÄLLEN IN EU-MITGLIEDSSTAATEN

Falls sich ein ernsthafter Zwischenfall in Zusammenhang mit diesem Produkt ereignet hat, bitte melden Sie dies umgehend dem Hersteller und der zuständigen Behörde Ihres Mitgliedsstaates.

| Symbol | Erklärung |
|---|------------------------------|
|  | Verwendbar bis |
|  | Gebrauchsanweisung beachten |
|  | Zulässiger Temperaturbereich |
|  | Chargenbezeichnung |
|  | Bestellnummer |
|  | Hersteller |
|  | Ausreichend für „n“ Ansätze |
|  | Nicht wiederverwendbar |
|  | Übersetzung |

CE 0123 IVD

CALEX®, IBDoc® und CalApp® sind eingetragene Marken von BÜHLMANN in vielen Ländern.



BÜHLMANN Laboratories AG
Baselstrasse 55
4124 Schönenbuch
Schweiz

Telefon +41 61 487 12 12
Fax Bestellung +41 61 487 12 99
info@buhlmannlabs.ch
www.buhlmannlabs.ch