



**IBDoc®**

**Istruzioni per l'uso**  
**Pazienti e utenti non esperti**

invalid

LF-IBDOC8

8 test

Versione 5.0: 08-07-2021

INDICE	2
USO PREVISTO	2
PRINCIPIO DEL METODO	3
MATERIALI E ACCESSORI	4
INFORMAZIONI IMPORTANTI	5
COMPONENTI DEL KIT DEL TEST IB <i>Doc</i> <sup>®</sup>	6
FASE 1: INSTALLAZIONE DELL'APP E ACCESSO	8
FASE 2: PREPARAZIONI PER LA PROCEDURA DEL TEST	9
FASE 3: RACCOLTA DELLE FECI	10
FASE 4: ESTRAZIONE DELLE FECI	11
FASE 5: CARICAMENTO DELLA CASSETTA DEL TEST	12
FASE 6: LETTURA DELLA CASSETTA DEL TEST	13
FASE 7: AGGIUNTA DI NOTE E SALVATAGGIO DEI RISULTATI DEL TEST	14
CARATTERISTICHE DEL CONTROLLO DI QUALITÀ	15
FASI CRITICHE NELLA PROCEDURA DEL TEST	15
NOTA	16
INFORMAZIONI	17
LIMITI E CONTROINDICAZIONI	18
INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI	19
RIEPILOGO DELLA LETTERATURA CLINICA	20
CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI	22
BIBLIOGRAFIA	31

## USO PREVISTO

### USO PREVISTO

BÜHLMANN IB*Doc*<sup>®</sup> è un immunodosaggio diagnostico *in vitro* per la determinazione quantitativa di calprotectina nei campioni di feci umane. I risultati del saggio vengono analizzati da un'applicazione per smartphone scaricabile. L'uso di IB*Doc*<sup>®</sup> è di ausilio alla valutazione dell'infiammazione della mucosa intestinale per il monitoraggio delle malattie infiammatorie intestinali (per es., malattia di Crohn e colite ulcerosa). IB*Doc*<sup>®</sup> è un saggio sviluppato per uso autodiagnostico/domiciliare da parte di pazienti di età a partire dai 12 anni adeguatamente istruiti e su indicazione del medico. Il test può essere usato anche nel contesto di un laboratorio o presso il punto di cura del paziente.

Esclusione di responsabilità: le schermate incluse in queste Istruzioni per l'uso si basano sulla versione iOS di CalApp<sup>®</sup>. La versione Android può differire in termini di layout ma non di funzionalità.

## PRINCIPIO DEL METODO

IBDoc® è un test di autodiagnosi domiciliare per misurare la calprotectina nei campioni di feci di pazienti di età pari o superiore ai 12 anni. La calprotectina è una proteina rilasciata dai neutrofili, cellule del sistema immunitario, che sono un indice di infiammazione acuta. La determinazione dei livelli di calprotectina fecale aiuta a identificare un'eventuale infiammazione gastrointestinale (GI) e a monitorare la malattia infiammatoria intestinale (MII). Livelli bassi di calprotectina indicano al medico che la MII di cui è affetto il paziente è in uno stato di remissione. In tal caso, il trattamento può essere proseguito senza necessità di eseguire altri accertamenti endoscopici, radiologici o di altro tipo. Livelli elevati di calprotectina possono essere indicativi di una possibile infiammazione del tratto GI. In tal caso, il medico prescriverà al paziente altri accertamenti clinici e di laboratorio.

Per stabilire i livelli di calprotectina si utilizza il dispositivo di estrazione CALEX® Valve, che permette di raccogliere una quantità precisa di campione di feci. All'interno del CALEX® Valve, la calprotectina presente nel campione di feci viene trasferita nella soluzione di estrazione. L'estratto viene poi applicato alla cassetta del test. La calprotectina presente nel campione viene legata da anticorpi anti-calprotectina a loro volta legati a particelle di oro rosso. Le particelle costituite da calprotectina-anticorpo-oro rosso fluiscono insieme all'estratto nella cassetta del test, dove vengono catturate e colorano la linea del test. Le particelle costituite solo da anticorpo-oro e non legate a calprotectina coloreranno la linea di controllo. Le linee del test e di controllo vengono analizzate da un'applicazione per smartphone (CalApp®). I risultati calcolati dal CalApp® vengono inviati a un server sicuro affinché il medico possa esaminarli. L'intervallo di misurazione del test è di 30-1.000 µg di calprotectina/g di feci ed è lineare fino a 850 µg/g.

## MATERIALI E ACCESSORI FORNITI IN UN UNICO SET DEL TEST *IBDoc*<sup>®</sup> (B-IBDOC):

Prima di eseguire il test, assicurarsi che nel kit siano presenti tutti i componenti.

Quantità	Componenti
1	Dispositivo CALEX <sup>®</sup> Valve riempito con tampone di estrazione (5mL)
1	Cassetta del test
2	Carte per la raccolta delle feci
1	Guida rapida

**IL KIT *IBDoc*<sup>®</sup> DEVE ESSERE CONSERVATO IN FRIGORIFERO (2-8 °C).**

## MATERIALI E ACCESSORI NECESSARI, MA NON FORNITI CON IL KIT DEL TEST.

- Smartphone iOS o Android validato da BÜHLMANN per l'uso con *IBDoc*<sup>®</sup>.
- Un elenco completo di smartphone validati è disponibile all'indirizzo [www.ibdoc.net](http://www.ibdoc.net).
- Connessione a internet sullo smartphone (vedere anche la sezione Informazioni importanti).
- App per smartphone "CalApp<sup>®</sup>": disponibile su iTunes App Store o Google Play Store.
- Guanti per esami, se necessario disponibili presso il proprio medico.

# INFORMAZIONI IMPORTANTI

- **La gestione della malattia va condivisa con il proprio medico. Non modificare il trattamento senza averlo prima consultato.**
- Rivolgersi al proprio medico se:
  - si ritiene che il risultato del test IBDoc® non rifletta il proprio stato di salute attuale;
  - il risultato non è visualizzato correttamente (vedere figura 5, pagina 14 e il capitolo Interpretazione dei risultati, pagina 19);
  - si hanno domande sul test IBDoc®.
- Leggere attentamente le Istruzioni per l'uso prima di iniziare la procedura del test. Le pagine da 6 a 7 contengono una panoramica dei componenti del kit. La procedura dettagliata passo per passo inizia a pagina 8.
- Assicurarsi di essere adeguatamente istruiti dal proprio medico prima di eseguire il test.
- Dedicare il tempo necessario a eseguire il test a casa ed evitare distrazioni.
- Tenere lo smartphone lontano dall'acqua per evitare di danneggiarlo.
- A seconda dell'operatore è possibile incorrere in costi aggiuntivi per la connessione a Internet.
- Il test IBDoc® può essere eseguito in varie condizioni di illuminazione, ma è necessario evitare l'esposizione alla luce solare diretta, nonché un'intensa illuminazione laterale o che proietta un'ombra sulla cassetta del test durante la lettura della cassetta nella Fase 6 della procedura del test.
- Lo smartphone deve avere una carica residua della batteria non inferiore al 20% oppure deve essere collegato a una fonte di alimentazione.
- Non utilizzare il dispositivo CALEX® Valve e la cassetta del test dopo la data di scadenza stampata sulle etichette. La cassetta del test è stabile a temperatura ambiente per 4 ore dopo l'apertura del sacchetto.
- Non riutilizzare il dispositivo CALEX® Valve e la cassetta del test.
- Nessuno dei componenti è pericoloso o velenoso.
- Per motivi igienici, gettare i componenti del test non appena sono stati usati e lavarsi le mani.
- Un collegamento per l'impostazione della password verrà inviato all'indirizzo e-mail (nome utente) IBDoc® fornito dall'utente al proprio medico. In caso di mancata ricezione del messaggio, controllare la cartella della posta spam.
- Se il cappuccio di protezione blu (figura 3, pagina 6) del dispositivo di estrazione CALEX® Valve sembra allentato o se, aprendo la confezione, si è staccato, riposizionarlo sull'uscita del dispositivo.
- Non utilizzare il kit se il sacchetto che contiene la cassetta del test è danneggiato o se la CALEX® Valve perde dopo aprendo l'imballaggio originale.

## AVVISI IMPORTANTI PER L'UTILIZZO CORRETTO DEL TEST

- **Per molti campioni di feci il distacco completo dalle scanalature richiede fino a 2 ore** (Fase 4, pag. 11). Pertanto, è consigliabile preparare ed estrarre il campione di feci (come descritto nelle fasi 3 e 4 della procedura del test) al mattino e procedere con le fasi successive la sera. Non prolungare il trattamento dell'estrazione per più di 24 ore. In questo modo, il tempo è sufficiente per il distacco completo del campione di feci dalle scanalature ed è possibile completare il resto della procedura del test senza ristrettezze di tempo.
- In caso di problemi nella raccolta del campione fecale, per es. le feci non si attaccano alle scanalature del dispositivo di estrazione CALEX® Valve, eseguire il test un altro giorno, usando un nuovo kit di analisi IBDoc®.

## Dispositivo CALEX® Valve

Figura 1:

CALEX® Valve

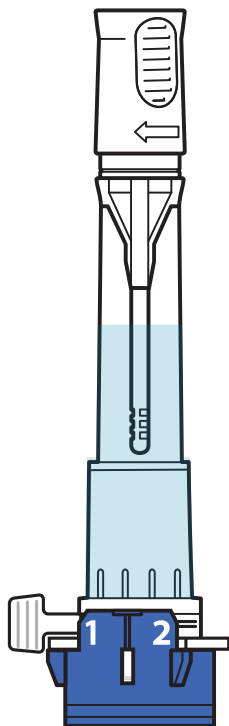


Figura 2:

Tappo di campionamento

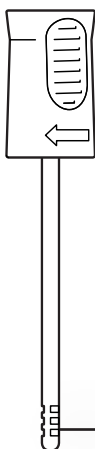


Figura 3:

Corpo del dispositivo

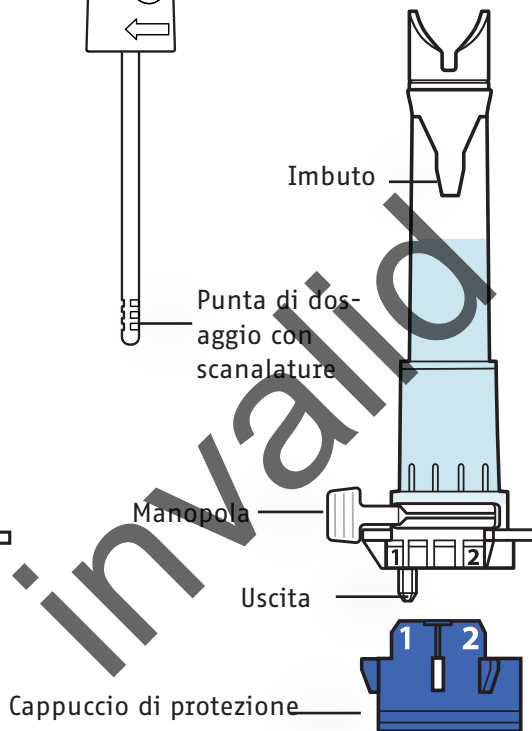
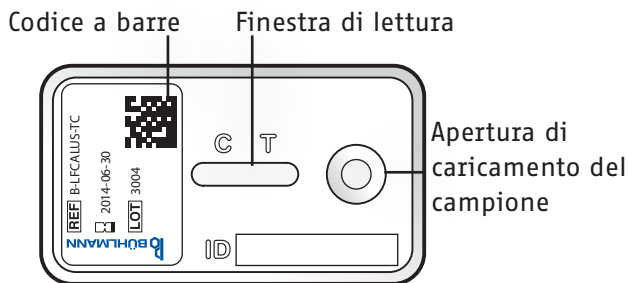
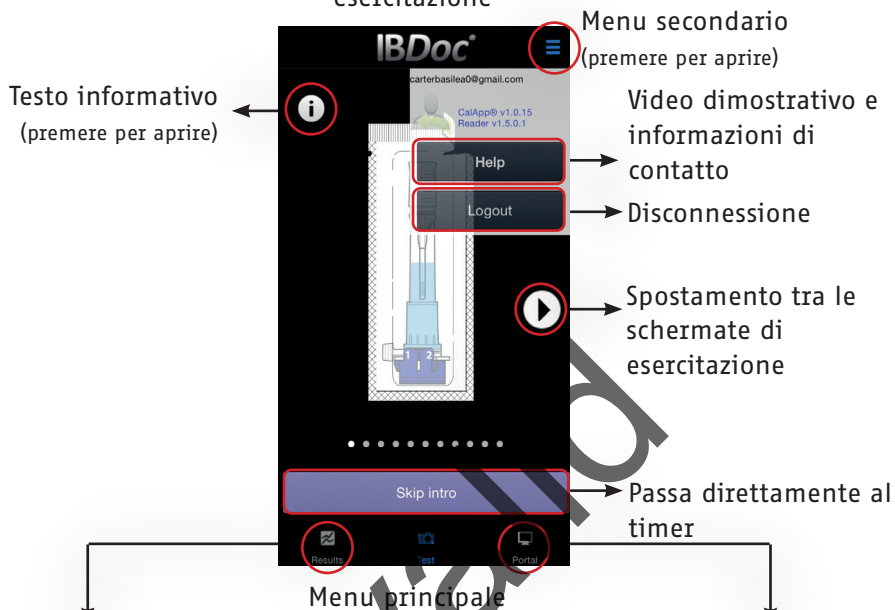


Figura 4: cassetta del test

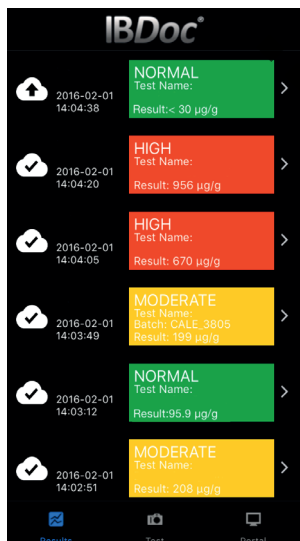


**Figura 5:** menu di navigazione CalApp®

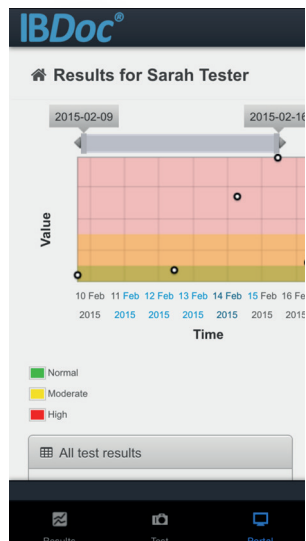
Prima schermata di esercitazione



Elenco risultati



Portale IBDoc® mobile



# FASE 1: INSTALLAZIONE DELL'APP E ACCESSO

1.1 Eseguire la ricerca di "CalApp" o "IBDoc" (A) su iTunes App Store o Google Play Store.

1.2 Scaricare e installare CalApp® nello smartphone.

**NOTA:** verificare che il proprio smartphone iOS o Android sia nella lista di quelli validati da BÜHLMANN. L'elenco completo degli smartphone validati è disponibile all'indirizzo [www.ibdoc.net](http://www.ibdoc.net). L'accesso su uno smartphone non validato sarà bloccato.

1.3 Assicurarsi di disporre di una connessione internet stabile.

**NOTA:** tenere presente che è necessaria una connessione internet per eseguire l'accesso a CalApp® al primo avvio.

1.4 Premere l'icona CalApp® e avviare la procedura di accesso.

**NOTA:** in occasione del primo avvio è necessario fornire il proprio consenso all'invio di notifiche di push da parte di CalApp®. Una notifica di push invia un promemoria un giorno prima della data prevista per il test successivo.

Per eseguire il test la carica residua della batteria dello smartphone deve essere pari ad almeno 20%.

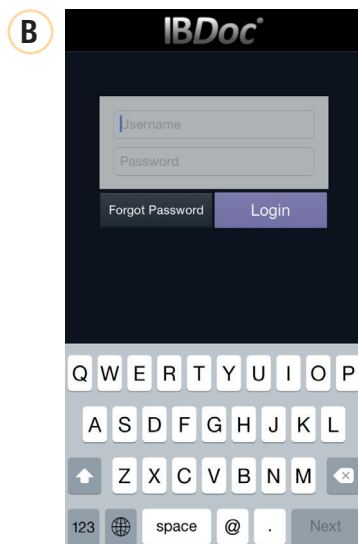
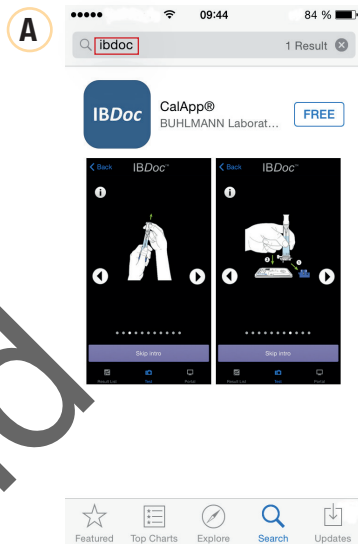
È necessario fornire il proprio consenso all'uso della fotocamera da parte di CalApp®.

1.5 Immettere l'indirizzo e-mail (nome utente) dell'account IBDoc® e la password (B).

**NOTA:** se si è dimenticata la password, è possibile reimpostarla premendo il pulsante "Password dimenticata" (B). Una volta immesso l'indirizzo e-mail (nome utente) dell'account IBDoc®, un collegamento per la reimpostazione della password viene inviato a tale indirizzo e-mail.

1.6 Leggere e accettare il Contratto di licenza con l'utente finale (EULA).

**NOTA:** per motivi di protezione e sicurezza dei dati, la sessione scade dopo 7 giorni e, successivamente, è necessario eseguire nuovamente l'accesso.



2.1 È possibile spostarsi liberamente tra le schermate di esercitazione e ottenere ulteriori informazioni testuali premendo il pulsante "i" racchiuso da un cerchio (C). Gli utenti esperti possono ignorare queste istruzioni (toccando il pulsante "Salta introduzione") e iniziare immediatamente la procedura del test (vedere la Fase 3).

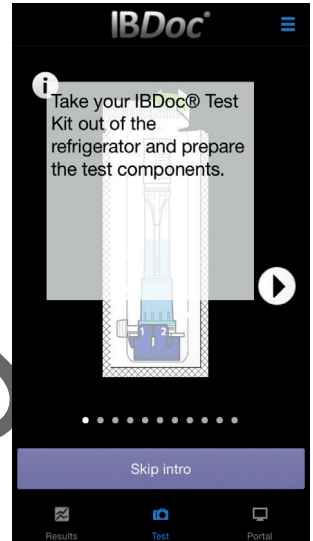
**NOTA:** è possibile consultare il video dimostrativo nel menu Guida (Fig. 5, pag. 7) in qualsiasi momento.

2.2 A questo punto la preparazione dello smartphone è stata completata. Metterlo da parte ma tenerlo a portata di mano per le fasi successive. Iniziare la procedura del test (Fase 3).

2.3 Togliere dal frigorifero il kit del test IBDoc® e tenere i singoli componenti in un luogo asciutto e al riparo dalla luce finché non sono necessari per eseguire il test.

**NOTA:** Tenere la cassetta del test nel sacchetto fino a quando si è pronti per caricarla come descritto nella Fase 5.

C



## FASE 3: RACCOLTA DELLE FECI

Le fasi successive 3 e 4 devono essere eseguite senza interruzioni.

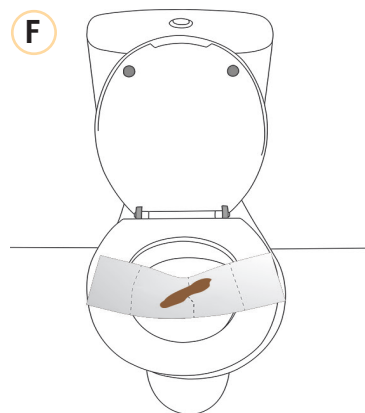
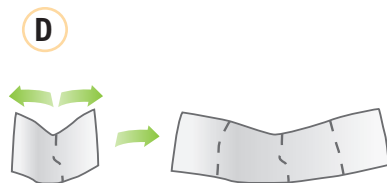
- 3.1 Se necessario, vuotare innanzitutto la vescica, poiché l'urina può influenzare il risultato del test.
- 3.2 Distendere la carta per la raccolta delle feci reggendola dalle estremità aperte e tirandola delicatamente verso l'esterno (D).
- 3.3 Collocare la carta per la raccolta delle feci sopra la tavoletta del water verso il fondo (E).

**ATTENZIONE:** la carta non deve venire in contatto con l'acqua nel water.

- 3.4 Assicurarsi che la carta per la raccolta delle feci sia fissata correttamente alla tavoletta del water.
- 3.5 Assicurarsi che il campione di feci venga raccolto sull'apposita carta (F).

**NOTA:** se la prima volta non si riesce a raccogliere le feci, nel kit del test è disponibile una seconda carta per la raccolta delle feci.

Se necessario, indossare i guanti per esami e passare alla Fase 4 della procedura del test.



## FASE 4: ESTRAZIONE DELLE FECI

- 4.1 Prelevare il dispositivo CALEX® Valve dalla confezione.
- 4.2 Tenere il dispositivo CALEX® Valve rivolgendolo verso l'alto e rimuovere il tappo di campionamento bianco ruotandolo in senso orario e tirandolo contemporaneamente verso l'alto (G).
- 4.3 Immergere la punta di dosaggio con le scanalature nelle feci e ruotarla prima di rimuoverla. Ripetere la procedura in 3-5 punti diversi del campione di feci per riempire completamente le scanalature della punta di dosaggio (Fig. 2, pag. 6) (H).

**ATTENZIONE:** assicurarsi che tutte le scanalature siano completamente riempite di feci. Non importa se la punta di dosaggio del tappo di campionamento è completamente ricoperta dalle feci, poiché le feci in eccesso vengono rimosse nella fase successiva.

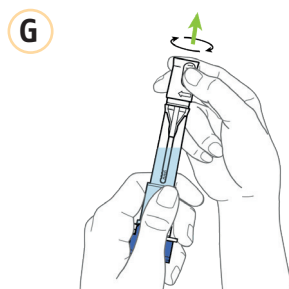
- 4.4 Inserire nuovamente il tappo di campionamento nell'imbuto del corpo del dispositivo CALEX® Valve (Fig. 3, pag. 6) e spingerlo fino alla posizione di blocco finale. Si avverte e si sente un "click" (I).

**NOTA:** dopo aver raccolto il campione di feci, tirare lo sciacquone per eliminare il resto delle feci insieme alla carta per la raccolta delle feci.

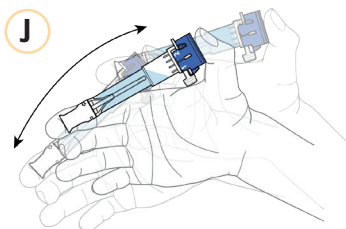
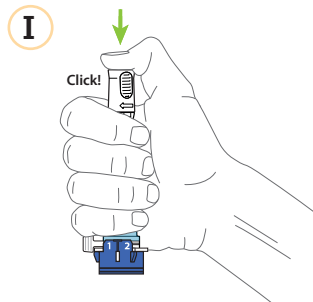
- 4.5 Agitare vigorosamente il dispositivo CALEX® Valve per 10 secondi (J), quindi lasciarlo riposare per 2 ore sul cappuccio di protezione blu.

**NOTA:** Bisogna aspettare per almeno 2 ore prima di procedere con lo step successivo, dal momento che molti campioni di feci richiedono fino a 2 ore per il distacco completo dalle scanalature. Continuare con la procedura in qualsiasi momento conveniente entro le successive 24 ore.

**Tenere il dispositivo CALEX® Valve in un luogo asciutto e al riparo dalla luce durante l'attesa.**



**ATTENZIONE:** non rimuovere il cappuccio di protezione blu!



# FASE 5: CARICAMENTO DELLA CASSETTA DEL TEST

Le fasi successive 5 e 7 devono essere eseguite senza interruzioni.

**ATTENZIONE:** assicurarsi di avere a portata di mano lo smartphone e di aver eseguito l'accesso a CalApp®.

- 5.1 Estrarre dalla confezione la cassetta del test.
- 5.2 Agitare ancora vigorosamente il dispositivo CALEX® Valve per 10 secondi. Tenendo la CALEX® Valve in verticale, colpire delicatamente il fondo per far rimuovere le eventuali bolle d'aria presenti nell'uscita (K).

**ATTENZIONE:** perché i risultati del test siano accurati, è importante che le scanalature della punta di dosaggio siano vuote prima di procedere con la fase successiva. Se sulla punta di dosaggio sono ancora presenti residui di feci, ripetere il passaggio 5.2 prima di continuare.

- 5.3 Rimuovere il cappuccio di protezione (L, 1) e collocare l'uscita del dispositivo CALEX® Valve sull'apertura circolare di caricamento del campione (Fig. 4, pag. 6) della cassetta del test (L, 2). Ruotare la manopola (Fig. 3, pag. 6) in senso antiorario dalla posizione 1 alla posizione 2 (M) e assicurarsi che l'uscita rimanga a stretto contatto con l'apertura di caricamento del campione.
- 5.4 Via via che il liquido viene caricato (N, 1), nella finestra di lettura compare un colore rossastro. Attendere finché il colore rossastro raggiunge la metà della finestra di lettura della cassetta del test (N, 2 freccia). Sono necessari da 20 a 30 secondi.
- 5.5 Avviare il timer in CalApp® immediatamente (N, 3).

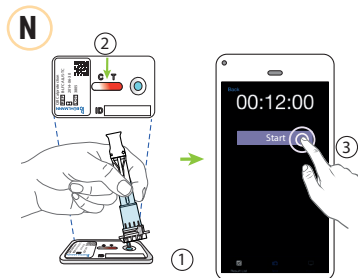
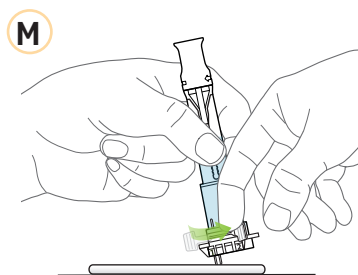
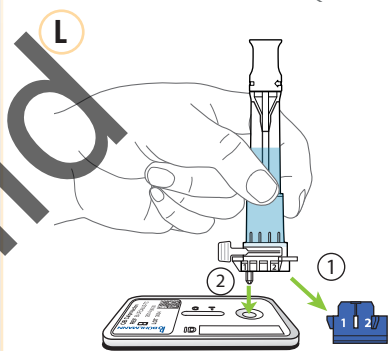
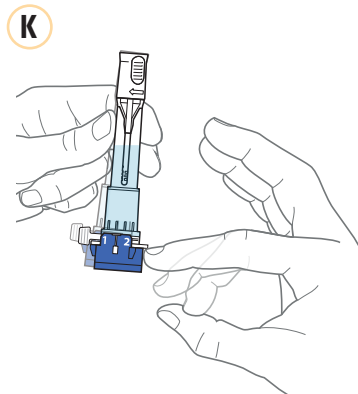
**ATTENZIONE:** aprire la manopola del dispositivo CALEX® Valve soltanto una volta. Il test è progettato per funzionare con il rilascio della prima goccia.

- 5.6 Rimuovere il dispositivo CALEX® Valve dall'apertura di caricamento del campione della cassetta del test e rimontare il cappuccio di protezione.

**NOTA:** il dispositivo CALEX® Valve deve essere utilizzato soltanto una volta.

- 5.7 Lasciar riposare la cassetta del test per 12 minuti finché il timer inizia a emettere un segnale acustico. Quindi procedere immediatamente con la Fase 6 della procedura del test.

**NOTA:** per assicurarsi di udire lo squillo del timer, verificare che il telefono non sia impostato in modalità silenziosa.



## FASE 6: LETTURA DELLA CASSETTA DEL TEST

**NOTA:** verificare che la cassetta del test sia collocata su una superficie piana e uniforme (O). Non appoggiare la cassetta del test sul bordo di un mobile né su sfondi non uniformi, perché ciò potrebbe interferire con l'immagine catturata dallo smartphone.

- 6.1 Al termine del conto alla rovescia del timer, acquisire immediatamente un'immagine della cassetta del test premendo il pulsante "Scansione".

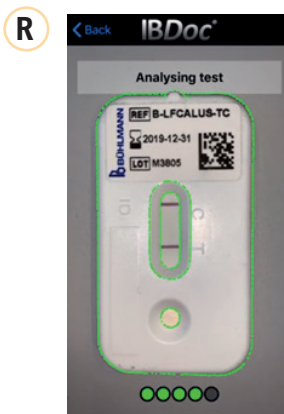
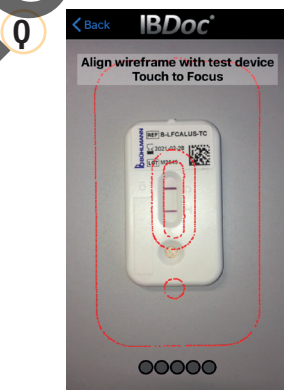
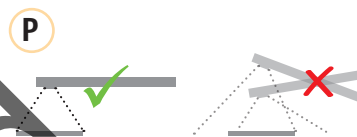
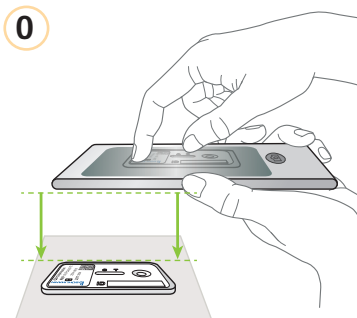
**ATTENZIONE:** 90 secondi dopo aver premuto il pulsante "Scansione" viene visualizzato un messaggio di timeout. La vista fotocamera si chiude e CalApp® torna alla schermata iniziale.

- 6.2 Allineare la cornice nella visuale della telecamera con i bordi della cassetta del test (Q). Premere lo schermo per mettere a fuoco, se necessario.

**NOTA:** tenere lo smartphone in posizione orizzontale, anziché inclinata, rispetto alla cassetta del test (P).

Muovere lentamente lo smartphone verso l'alto e verso il basso per allineare correttamente la cornice dell'inquadratura alla cassetta del test. Quando lo smartphone è posizionato correttamente, la cornice da rossa (Q) diventa verde (R). Se il colore non cambia, toccare lo schermo per rimettere a fuoco l'immagine. Quando la posizione risulta corretta (colore verde), tenere fermo lo smartphone nella stessa posizione fino al termine della lettura. Accertarsi che la scansione della cassetta del test avvenga in meno di 1 minuto.

- 6.3 Quando CalApp® ha individuato un'immagine valida da analizzare, vengono visualizzati cinque punti verdi e sullo schermo compare il messaggio "Analisi test in corso".



- 7.1 Non appena completata la lettura della cassetta del test, CalApp® visualizza il risultato (S).

**NOTA: se non si dispone di una connessione internet durante l'esecuzione del test, il risultato può essere visualizzato come "In sospeso" in una cassella blu finché non si stabilisce una connessione internet in occasione dell'accesso successivo. Il risultato del test non va comunque perduto.**

- 7.2 Premendo a cassella "Note" è possibile inserire un commento come riferimento personale o per l'operatore sanitario.

**NOTA: gli unici segni di interpunzione consentiti sono il punto e la virgola.**

- 7.3 Una volta digitata la nota, premere il pulsante "Salva" (S) per salvare il risultato del test.

**NOTA: i risultati dei test vengono inviati automaticamente al portale IBDoc® e il medico curante riceve una notifica tramite e-mail. Se CalApp® non dispone di una connessione internet quando si esegue la misura della cassetta del test, il risultato del test viene inviato automaticamente in occasione della successiva connessione internet.**

**NOTA: è possibile revisionare la cronologia dei risultati dei test in qualsiasi momento eseguendo l'accesso all'elenco dei risultati dei test o al portale mobile (Fig. 5, pag. 7).**

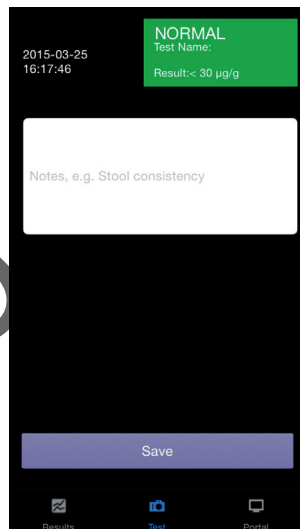
- 7.4 Dopo aver salvato il risultato del test, smaltire il dispositivo CALEX® Valve e la cassetta del test (T).

- 7.5 A questo punto la procedura del test è stata completata. CalApp® torna alla schermata iniziale del menu di navigazione.

**ATTENZIONE: non effettuare una seconda lettura della stessa cassetta del test.**

**NOTA: i risultati caricati saranno visualizzati con il simbolo di una nuvola con un segno di spunta. I risultati non ancora caricati saranno visualizzati con una freccia nel simbolo della nuvola. È possibile effettuare il caricamento manuale trascinando la schermata verso il basso per aggiornare l'elenco dei risultati (fig. 5, pag. 7).**

S



T

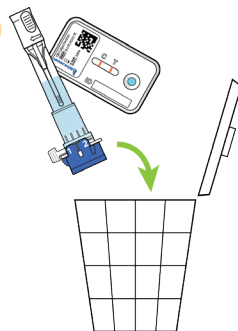
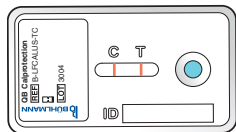
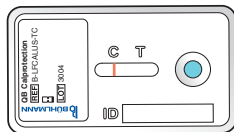


Figura 6: Risultati dei test



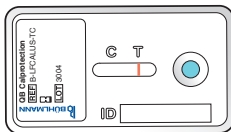
VALIDO

La linea di controllo (C) e la linea del test (T) sono visibili.



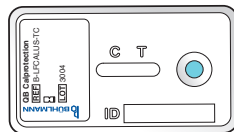
VALIDO

La linea di controllo (C) è visibile. La concentrazione di calprotectina è inferiore al limite di rilevazione e la linea del test (T) non è visibile.



NON VALIDO

La linea di controllo (C) non è visibile.



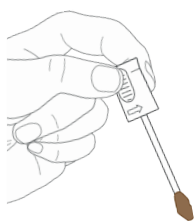
NON VALIDO

La linea di controllo (C) non è visibile.

Perché il risultato possa essere considerato valido, la linea di controllo (C) deve essere visibile. Se l'intensità del segnale della linea di controllo (C) è inferiore alla soglia dopo un'incubazione di 12 minuti, il risultato del test è da considerarsi comunque non valido e il test va ripetuto usando una nuova cassetta. CalApp® determina automaticamente la validità della cassetta del test.

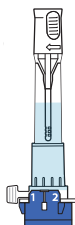
## FASI CRITICHE NELLE PROCEDURA DEL TEST

Affinché le prestazioni del test IBDoc® siano ottimali, ricordarsi sempre quanto segue.

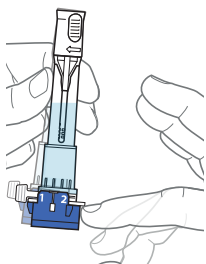


### Raccolta delle feci (fase 4.3)

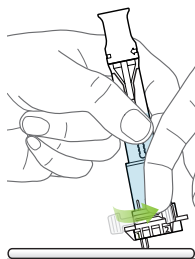
Assicurarsi che le scanalature della punta di dosaggio siano completamente riempite di feci. Non importa se la quantità di feci raccolte è troppa, perché l'eccesso verrà rimosso dal dispositivo CALEX® Valve.



Prima di rilasciare l'estratto sulla cassetta del test (fase 5.3), lasciar riposare il dispositivo CALEX® Valve per 2-24 ore a temperatura ambiente.



Prima di rilasciare l'estratto sulla cassetta del test (fase 5.3), picchiettare la parte bassa di CALEX® Valve per rimuovere le bolle d'aria eventualmente intrappolate in prossimità del punto di uscita.



Durante il rilascio dell'estratto sulla cassetta del test (fase 5.4), mantenere la punta del dispositivo CALEX® Valve in contatto con l'apertura di caricamento del campione, finché la striscia di colore rossiccio non raggiunge la metà della cassetta del test.




invalid

**LA PARTE SEGUENTE DELLE ISTRUZIONI PER L'USO DESCRIVE L'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI E LA VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI DI IBDoc® E SI RIVOLGE IN PARTICOLARE AI MEDICI.**

invalid

- La migliore accuratezza diagnostica nel prevedere la recidiva clinica nei pazienti è stata ottenuta tramite più misurazioni della calprotectina fecale eseguite a intervalli di durata massima di 4 settimane.<sup>12, 13</sup>
- Durante la remissione, si consiglia di eseguire il monitoraggio della MII con IBDoc®. Ciò consentirà l'identificazione tempestiva dell'incremento dei livelli di calprotectina, che potrebbe essere indicativo di recidiva della malattia.
- I livelli di calprotectina fecale determinati tramite IBDoc® sono d'ausilio nel monitoraggio della MII e vanno interpretati insieme ad altri referti clinici e di laboratorio.
- I risultati del test sulla calprotectina fecale vanno considerati come obiettivo aggiuntivo del trattamento.<sup>11</sup>
- Il test IBDoc® può essere eseguito esclusivamente da utenti di età superiore ai 12 anni.
- I livelli di calprotectina fecale nei neonati e nei bambini possono risultare significativamente aumentati.<sup>14, 15</sup>
- È preferibile che l'esecuzione del test della calprotectina fecale nei pazienti di età inferiore ai 18 anni avvenga sotto la supervisione di un adulto.
- In rari casi, quando i livelli di calprotectina sono estremamente elevati (superiori a 4.000 µg/g, cioè nella colite ulcerosa acuta), il sistema di analisi può essere soggetto al cosiddetto effetto "hook" (effetto "gancio"), che può dare risultati inferiori al limite superiore di 850 µg/g atteso (si veda la parte sulle caratteristiche prestazionali). Si consiglia pertanto di prestare particolare attenzione a livelli di calprotectina misurati da IBDoc® superiori a 250 µg/g quando associati a sintomi forti che potrebbero indicare infiammazione acuta. In questi casi si consiglia di far eseguire con tempestività da un laboratorio un'altra analisi del campione di feci del paziente per la conferma.
- I pazienti che sono stati o sono tutt'ora in terapia continuativa con FANS (cioè, Aspirina®, Ibuprofene, Aleve®, Excedrin®) potrebbero presentare valori elevati di calprotectina fecale, quindi i campioni di questi pazienti non devono essere testati né usati nell'ambito dell'interpretazione diagnostica.
- Con IBDoc® si possono utilizzare solo modelli di smartphone validati (altre informazioni reperibili su: [www.ibdoc.net](http://www.ibdoc.net)).
- Quando si valutano i risultati del test IBDoc® si raccomanda di effettuare un ulteriore controllo dell'immagine della striscia del test in caso di risultati anomali. Consultare la fig. 6 a pag. 15.

Le seguenti categorie di risultati di IBDoc® riflettono le conoscenze sintetiche dei livelli soglia pubblicati e, nello specifico, gli studi sulle prestazioni cliniche per i test fCAL di BÜHLMANN (consultare la sezione dedicata al riepilogo della letteratura clinica). Le soglie sono classificabili sia con un codice colore sia con un valore.

-  **Normal:** Livelli di calprotectina fecale inferiori a 100 µg/g possono indicare in modo affidabile i pazienti a basso rischio di recidiva clinica in remissione endoscopica. In tali pazienti si possono evitare procedure endoscopiche invasive<sup>1-11</sup>.
-  **Moderato:** Livelli di calprotectina fecale nell'intervallo 100-300 µg/g possono indicare la necessità di un controllo più stretto nel periodo successivo per valutare l'andamento della malattia. Va prestata particolare attenzione in presenza di valori di calprotectina pari o superiori a 250 µg/g.
-  **Alto:** In caso di livelli di calprotectina fecale superiori a 300 µg/g l'esame va ripetuto e, se l'aumento dei livelli è confermato, è necessario eseguire altri accertamenti<sup>1-11</sup>.

Le succitate categorie di risultati di IBDoc® sono preimpostate ma possono essere modificate. Si consiglia ai medici di verificare tali soglie preimpostate determinando il livello basale di calprotectina del paziente durante la remissione della malattia.

È altamente improbabile ottenere un risultato falso negativo in un paziente con infiammazione endoscopica, ossia un risultato di calprotectina nella categoria verde che dovrebbe in realtà essere rosso. Tuttavia, in caso di risultato falso negativo, è importante che il paziente continui a essere assistito dal medico e riferisca l'eventuale comparsa di sintomi clinici per evitare ritardi nelle decisioni cliniche e nell'esecuzione di trattamenti appropriati.

Alcuni studi hanno dimostrato che livelli elevati di calprotectina, superiori a 300 µg/g, non sempre sono indicativi di sviluppo di recidiva clinica. Livelli elevati di calprotectina vanno considerati come un segnale di allarme e l'esame va ripetuto. La conferma dell'aumento dei livelli deve indurre a eseguire ulteriori accertamenti.

La correlazione tra livelli di calprotectina e stato infiammatorio della mucosa intestinale del paziente, valutato tramite endoscopia, è stata stabilita da tre studi indipendenti che si sono avvalsi dei test fCAL di BÜHLMANN.

	<b>Studio 1 (Spagna) [Rif. 1]</b>	<b>Studio 2 (Spagna) [Rif. 2]</b>	<b>Studio 3 (Australia, Nuova Zelanda) [Rif. 3]</b>
<b>Numero di pazienti e caratteristiche demografiche</b>	89 (MC <sup>1</sup> )  Età: 32-58 44% uomini	123 (CU <sup>2</sup> )  Età: 18-85 66,4% uomini	99 (MC <sup>1</sup> dopo resezione) Età: 29-47 <sup>3</sup> 46,5% uomini
<b>Livello di calprotectina scelto come soglia decisionale</b>	272 µg/g	280 µg/g	100 µg/g
<b>% di pazienti con valori inferiori alla soglia decisionale in remissione endoscopica<sup>4</sup></b>	98%	86%	91%
<b>% di pazienti con valori superiori alla soglia decisionale con recidiva endoscopica<sup>5</sup></b>	76%	80,3%	53%

Tabella 1: Correlazione tra livelli di calprotectina e attività della MII determinata mediante valutazioni endoscopiche. I risultati degli studi 1 e 2 sono stati ottenuti con i saggi a flusso laterale di BÜHLMANN (Quantum Blue® fCAL e Quantum Blue® fCAL high range). I risultati dello studio 3 sono stati ottenuti con fCAL® ELISA di BÜHLMANN.

<sup>1</sup> MC = pazienti con morbo di Crohn;

<sup>2</sup> CU = pazienti con colite ulcerosa;

<sup>3</sup> Range interquartile (RIQ);

<sup>4</sup> Valori predittivi negativi (vero negativo / (vero negativo + falso negativo));

<sup>5</sup> Valori predittivi positivi (vero positivo / (vero positivo + falso positivo)).

Utilizzando i test fCAL di BÜHLMANN, tre studi hanno determinato il valore diagnostico della calprotectina nel prevedere la remissione e la recidiva clinica, in base ai sintomi dei pazienti, gli indici di attività clinica, la necessità non pianificata di incrementare la terapia, l'ospedalizzazione o una situazione di urgenza.

	<b>Studio 4 (Regno Unito) [Rif. 4]</b>	<b>Studio 5 (Spagna) [Rif. 5]</b>	<b>Studio 6 (Spagna) [Rif. 6]</b>
<b>Numero di pazienti nello studio</b>	92 (MC <sup>1</sup> )  38% uomini	30 (MC <sup>1</sup> ) terapia con adalimumab  Età: 24-64 43,3% uomini	33 (MC <sup>1</sup> ) 20 (CU <sup>2</sup> ) terapia con infliximab  Età: 18-68 47,2% uomini
<b>Durata del follow-up dopo misurazione della calprotectina</b>	12 mesi	4 mesi	12 mesi
<b>Livello di calprotectina scelto come soglia decisionale</b>	240 µg/g	204 µg/g	160 µg/g
<b>% di pazienti con valori inferiori alla soglia decisionale in remissione clinica<sup>3</sup></b>	96,8%	100%	96,1%
<b>% di pazienti con valori superiori alla soglia decisionale con recidiva clinica<sup>4</sup></b>	27,6%	75%	68,7%

Tabella 2: I risultati dello studio 4 sono stati ottenuti con fCAL® ELISA di BÜHLMANN. I risultati degli studi 5 e 6 sono stati ottenuti con i saggi a flusso laterale di BÜHLMANN (Quantum Blue® fCAL e Quantum Blue® fCAL high range).

<sup>1</sup> MC = pazienti con morbo di Crohn;

<sup>2</sup> CU = pazienti con colite ulcerosa;

<sup>3</sup> Valori predittivi negativi (vero negativo / (vero negativo + falso negativo));

<sup>4</sup> Valori predittivi positivi (vero positivo / (vero positivo + falso positivo)).

## VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI DELL'UTENTE

In tre centri dello studio sono stati arruolati 75 pazienti con diagnosi di colite ulcerosa o malattia di Crohn, secondo criteri classici (64,2% donne, età 18-69), che hanno fornito un unico campione di feci. I risultati del test IBDoc® sono stati generati dai pazienti con i loro smartphone e anche dal medico utilizzando i modelli di smartphone Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6 sui quali era stata caricata rispettivamente la versione Android e iOS del software CalApp®. I risultati del test IBDoc® sono stati confrontati con i valori di calprotectina di riferimento dello stesso campione. Per stabilire i valori di riferimento, un laboratorio ha effettuato più misurazioni su tre campioni di feci estratti in modo indipendente con CALEX® Cap e analizzati con fCAL® ELISA di BÜHLMANN.

Nessuno dei 75 pazienti ha ottenuto un risultato falso positivo (rosso → verde) o falso negativo (verde → rosso) (si veda la Tabella 3). La concordanza totale all'interno di ciascuna categoria di risultati ottenuta dai pazienti è stata dell'81% rispetto al 91% ottenuto dai medici. (Per ottimizzare le prestazioni del test, consultare la sezione sulle fasi critiche nella procedura del test).

		Normale <100	Moderata 100-300	Alta >300	Totale
IBDoc® eseguito dal paziente	Normale <100	24	2	0	26
	Moderata 100-300	3	7	7	17
	Alta >300	0	2	30	32
Totale		27	11	37	75
<b>Valori di riferimento della CF</b>					

Tabella 3: Concordanza tra i risultati ottenuti dai pazienti usando il test IBDoc® e le misurazioni di riferimento effettuate in laboratorio (BÜHLMANN fCAL® ELISA) sullo stesso campione fecale.

## CONFRONTO TRA METODI

Quaranta (40) campioni clinici avanzati con livelli di calprotectina nell'intervallo di 46-708  $\mu\text{g/g}$  sono stati misurati con IBDoc® attenendosi alle Istruzioni per l'uso e utilizzando cassette del test di tre lotti diversi. Le cassette del test sono state analizzate mediante i modelli di smartphone Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6 sui quali era stata caricata rispettivamente la versione Android e iOS del software CalApp®. I risultati ottenuti sono stati confrontati con i valori di riferimento della calprotectina determinati come media di più misurazioni con fCAL® ELISA di BÜHLMANN di tre estratti ottenuti con CALEX® Cap preparati a partire da ciascun campione di feci. Per il confronto tra i metodi è stata applicata l'analisi di regressione di Passing-Bablok. Nella Tabella 4 sono indicati i bias (errori sistematici) alle soglie decisionali cliniche indicate, per ogni lotto di cassetta del test e modello di smartphone. Nella Figura 7 sono riportati esempi di analisi di regressione di Passing-Bablok per il lotto di cassette del test n. 1918.

Smartphone	Samsung Galaxy® S4 (Android)			iPhone® 6 (iOS)		
	1918	1919	4325	1918	1919	4325
<b>Lotto di cassetta del test</b>	<b>1918</b>	<b>1919</b>	<b>4325</b>	<b>1918</b>	<b>1919</b>	<b>4325</b>
<b>Bias a 100 <math>\mu\text{g/g}</math></b>	-14,0%	8,6%	-1,4%	-2,3%	20,9%	9,6%
<b>Bias a 300 <math>\mu\text{g/g}</math></b>	-6,7%	8,7%	-7,2%	-1,0%	13,3%	3,9%

Tabella 4: Bias delle misurazioni di IBDoc® alle soglie decisionali cliniche rispetto ai valori di riferimento della calprotectina ottenuti con il test fCAL® ELISA di BÜHLMANN. Le misurazioni di IBDoc® sono state ottenute con cassette del test di tre lotti diversi, 1918, 1919 e 4325, e con due modelli di smartphone.

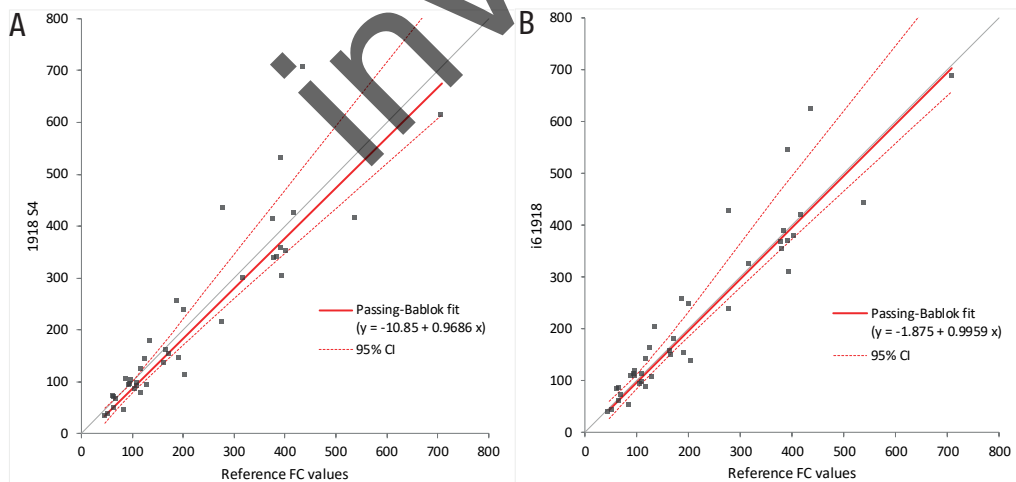


Figura 7: Analisi di regressione di Passing-Bablok sui risultati di IBDoc® ottenuti con il lotto di cassetta del test n. 1918 e con gli smartphone Samsung Galaxy® S4 (A) e iPhone® 6 (B) rispetto ai valori di riferimento della calprotectina.

## CONFRONTO CON IL LETTORE QUANTUM BLUE® READER

Tutte le cassette del test per IBDoc® ottenute nello studio del confronto tra i metodi sono state analizzate anche con il lettore Quantum Blue® Reader, uno strumento dedicato per le analisi dei saggi a flusso laterale di BÜHLMANN. Nella Tabella 5 e nella Figura 8 sono riassunti i risultati del confronto tra le letture eseguite con gli smartphone e quelle eseguite con il lettore Quantum Blue® Reader.

Smartphone	Samsung Galaxy® S4 (Android)	iPhone® 6 (iOS)
Lotto di cassetta del test	1918, 1919, 4325	1918, 1919, 4325
Bias a 100 µg/g	-7,6%	5,4%
Bias a 300 µg/g	-4,4%	6,5%

Tabella 5: Bias delle misurazioni tramite CalApp® eseguite con gli smartphone Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6 alle soglie decisionali cliniche rispetto alle misurazioni eseguite dal lettore dedicato Quantum Blue® Reader.

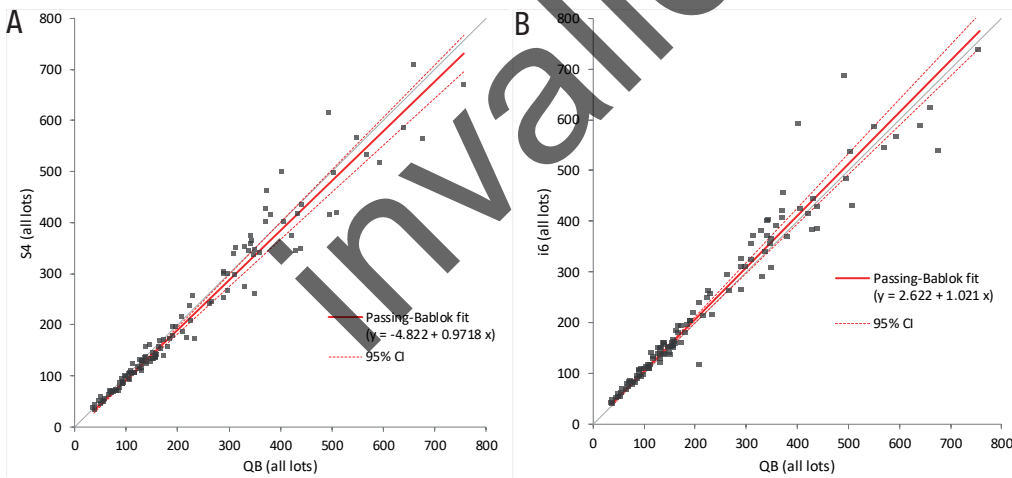


Figura 8: Analisi di regressione di Passing-Bablok delle letture ottenute con gli smartphone Samsung Galaxy® S4 (A) e iPhone® 6 (B) rispetto ai risultati ottenuti con Quantum Blue® Reader.

## RECUPERO

Sono stati utilizzati sei estratti di campioni di feci addizionati con 150 µg/g di calprotectina in materiale calibratore originato da siero umano. L'estratto "basale" è stato addizionato con la quantità corrispondente di tampone di estrazione. I campioni "basale" e "addizionato" sono stati misurati in otto replicati con il saggio IBDoc®. Sono state usate cassette del test appartenenti a un lotto. I risultati sono stati analizzati mediante gli smartphone Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6 sui quali era stata caricata rispettivamente la versione Android e iOS del software CalApp®. I risultati sono riassunti nella Tabella 6.

Samsung Galaxy® S4	Campione	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6
	Basale [µg/g]	65,1	87,6	110,5	196,4	186,0	282,4
	Valore dell'addizione [µg/g]	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Atteso (basale+addizione) [µg/g]	215,1	237,6	260,5	346,4	336,0	432,4
	Osservato [µg/g]	208,1	226,3	280,0	354,1	349,0	450,5
	% Recupero (osservato/atteso)	96,7	95,2	107,5	102,2	103,9	104,2
iPhone® 6	Campione	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6
	Basale [µg/g]	73,8	109,4	132,9	230,5	216,3	319,6
	Valore dell'addizione [µg/g]	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0	150,0
	Atteso (basale+addizione) [µg/g]	223,8	259,4	282,9	380,5	366,3	469,6
	Osservato [µg/g]	246,3	264,4	324,8	385,9	399,0	478,6
	% Recupero (osservato/atteso)	110,1	101,9	114,8	101,4	108,9	101,9

Tabella 6: Risultati del recupero mediante IBDoc® ottenuti con un lotto di cassette del test, analizzati con gli smartphone Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6.

## PRECISIONE

**Riproducibilità: 12,9-23,3 % CV**

**Precisione intra-laboratorio: 16,7-28,3 % CV**

**Precisione intermedia 1 (3 laboratori diversi) 16,4-22,5 % CV**

**Precisione intermedia 2 (3 lotti di cassette del test) 13,1-22,5 % CV**

Lo studio sulla precisione è stato concepito secondo la linea guida EP05-A2 del CLSI. La precisione è stata determinata con quattro estratti di campioni di feci con valori di calprotectina che coprivano l'intero range di misurazione del saggio. Sono stati scelti due campioni corrispondenti alle soglie decisionali cliniche di 100 µg/g e 300 µg/g.

La precisione intra-laboratorio è stata stabilita eseguendo due misurazioni, al mattino e al pomeriggio, in duplicato per un periodo di 10 giorni. Per stabilire la precisione intermedia, in un primo studio tre diversi operatori presso tre laboratori diversi, in condizioni di luce diverse, hanno eseguito due misurazioni in duplicato, al mattino e al pomeriggio, per un periodo di 5 giorni. In un secondo studio, la precisione intermedia è stata stabilita utilizzando tre diversi lotti di cassetta del test IBDoc®. Le misurazioni in duplicato sono state eseguite per un periodo di 5 giorni.

Tutti i risultati di IBDoc® ottenuti nello studio sulla precisione sono stati analizzati mediante due diversi modelli di smartphone: Samsung Galaxy® S4 e iPhone® 6, sui quali era stata caricata rispettivamente la versione Android e iOS di CalApp®. Per lo studio sulla precisione intermedia sono stati usati tre diversi dispositivi di iPhone® 6 presso 3 laboratori diversi.

I valori finali sono presentati come coefficienti di variazione (CV, Tabelle 7 e 8).

Cam- pione	Conc. media di CF [µg/g]	Riproduci- bilità [% CV]	Precisione intra-labora- torio [% CV]	Conc. media di CF [µg/g]	Precisione intermedia 1 [% CV]	Conc. media di CF [µg/g]	Precisione intermedia 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

Tabella 7: Dati sulla precisione dei risultati di IBDoc® analizzati con Samsung Galaxy® S4 sul quale era stata caricata la versione Android di CalApp®.

Cam- pione	Conc. media di CF [µg/g]	Riproduci- bilità [% CV]	Precisione intra-labora- torio [% CV]	Conc. media di CF [µg/g]	Precisione intermedia 1 [% CV]	Conc. media di CF [µg/g]	Precisione intermedia 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

Tabella 8: Dati sulla precisione dei risultati di IBDoc® analizzati con iPhone® 6 sul quale era stata caricata la versione iOS di CalApp®.

## LIMITE DEL BIANCO E LIMITE DI RILEVAZIONE

**Limite del bianco (LoB)** - risultato della misurazione massima, con una probabilità del 95% di essere osservato in un campione di bianco. Il LoB è stato stabilito seguendo la linea guida EP17-A del CLSI. Come campione di bianco è stato usato il tampone di estrazione perché in natura non esistono campioni di feci negativi per la calprotectina. I campioni negativi sono stati misurati su 60 cassette del test *IBDoc*<sup>®</sup>. Lo studio è stato ripetuto con un secondo lotto di cassette del test.

**Limite di rilevazione (LoD)** - la concentrazione più bassa di calprotectina rilevabile in più del 95% dei campioni. Il LoD è stato stabilito seguendo la linea guida EP17-A del CLSI. Sono stati usati due diversi campioni di feci per generare in totale sei campioni diluendo in tampone di estrazione per ottenere il range di 1 LoB - 4 LoB. Per ogni campione sono stati misurati 10 replicati (60 cassette del test *IBDoc*<sup>®</sup> in totale). Lo studio è stato ripetuto con un secondo lotto di cassette del test.

Tutti i risultati di *IBDoc*<sup>®</sup> ottenuti nello studio sulla sensibilità sono stati analizzati mediante due diversi modelli di smartphone: Samsung Galaxy<sup>®</sup> S4 e iPhone<sup>®</sup> 6, sui quali era stata caricata rispettivamente la versione Android e iOS di CalApp<sup>®</sup>. I risultati degli studi su LoB e LoD di *IBDoc*<sup>®</sup> sono riassunti della Tabella 9.

Smartphone	Lotto	Limite del bianco (LoB)	Limite di rilevazione (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	<b>15,889 µg/g</b>	<b>29,1 µg/g</b>
iOS	2	9,906 µg/g	19,7 µg/g

Tabella 9: Valori del Limite del bianco e del Limite di rilevazione ottenuti con due modelli di smartphone e due lotti di cassette del test diversi.

## LIMITE DI QUANTIFICAZIONE

**LoQ inferiore <30 µg/g (28,2 µg/g)**

**LoQ superiore >1.000 µg/g (1.001,7 µg/g)**

**Limite inferiore di quantificazione (LoQ inferiore)** - concentrazione minima di calprotectina rilevabile con un errore totale (combinazione di errore da imprecisione e da bias) <30%. Sono stati misurati 4 estratti di feci con livelli bassi di calprotectina variabili da 19,1 a 37,3 µg/g in 10 replicati ottenendo 40 valori.

**Limite superiore di quantificazione (LoQ superiore)** - concentrazione massima di calprotectina rilevabile con un errore totale (combinazione di errore da imprecisione e da bias) <30%. Sono stati misurati 4 estratti di feci con livelli alti di calprotectina variabili da 628 a 1001,7 µg/g in 10 replicati ottenendo 40 valori.

Lo studio è stato eseguito con cassette del test di due lotti diversi. Per la stima del bias, i valori di riferimento della calprotectina nei campioni di feci estratti sono stati determinati mediante fCAL® ELISA di BÜHLMANN. Il calcolo del LoQ è stato eseguito utilizzando il modello RMS descritto nella linea guida EP17-A2 del CLSI. I risultati del saggio a flusso laterale sono stati letti con Quantum Blue® Reader e non con il software CalApp®, poiché i sistemi di lettura sono altamente concordanti (consultare la sezione dedicata al confronto tra i tipi di lettori). I risultati degli studi sul LoQ del lotto di cassette del test M0527 sono riassunti nelle Tabelle 10 e 11.

Valore di riferimento [µg/g]	Valore osservato [µg/g]	Bias (riferimento - valore osservato) [µg/g]	Precisione [% CV]	Errore totale relativo [%]
37,3	29,2	-8,1	17,5	25,7
<b>28,2</b>	<b>21,3</b>	<b>-6,9</b>	<b>16,7</b>	<b>27,8</b>
23,6	17,6	-6,0	25,6	31,9
19,1	13,6	-5,5	20,6	32,2

Tabella 10: Bias, precisione ed errore totale relativo ottenuti per campioni con bassi livelli di calprotectina, intorno a 30 µg/g, con il lotto M0527. Il LoQ inferiore è indicato in grassetto.

Valore di riferimento [µg/g]	Valore osservato [µg/g]	Bias (riferimento - valore osservato) [µg/g]	Precisione [% CV]	Errore totale relativo [%]
<b>1001,7</b>	<b>752,6</b>	<b>-249,1</b>	<b>18,4</b>	<b>28,4</b>
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

Tabella 11: Bias, precisione ed errore totale relativo ottenuti per campioni con alti livelli di calprotectina con il lotto M0527. Il LoQ superiore è indicato in grassetto.

## LINEARITÀ

**Range lineare: 30 - 850 µg/g**

Il range lineare è stato determinato secondo le linee guida EP06-A del CLSI. Due estratti di campioni di feci aventi concentrazione bassa e alta di calprotectina sono stati mescolati in proporzioni diverse per ottenere in totale 14 livelli di concentrazione e oltrepassando il range di misurazione previsto per il test. Le miscele sono state analizzate in 10 replicati su cassette del test di due lotti diversi. Nel grafico sono stati riportati i valori medi di concentrazione di calprotectina ottenuti per ogni miscela rispetto alla loro concentrazione teorica. È stata applicata sia la regressione lineare che quella polinomiale non lineare. Nella Figura 9 è riportato un esempio di analisi di linearità per il lotto di cassette del test M0527. Quando le regressioni non lineari risultavano significativi, il range lineare veniva definito come intervallo di concentrazione di calprotectina all'interno del quale la deviazione dalla regressione lineare non supera il 20% di concentrazione relativa o i 20 µg/g.

I risultati del saggio a flusso laterale sono stati letti con Quantum Blue® Reader e non con il software CalApp®, poiché i sistemi di lettura sono altamente concordanti (consultare la sezione dedicata al confronto tra i tipi di lettori).

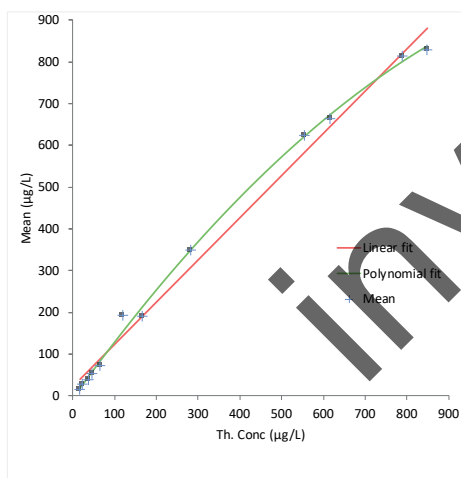


Figura 9: Regressione lineare e polinomiale dei dati ottenuti con le miscele di estratto ad alta e bassa concentrazione di calprotectina, che copre l'intero range di misurazione del test, usando cassette del test di lotto M0527.

## EFFETTO "HOOK" ALLE CONCENTRAZIONI ELEVATE

A livelli di calprotectina fino a 1.500 µg/g non è stato osservato alcun effetto "hook" dovuto alla concentrazione elevata. A concentrazioni di calprotectina superiori a 4.000 µg/g si stima che vi sia una diminuzione del segnale medio al di sotto del limite superiore di 850 µg/g del range lineare. Non è stato osservato nessun valore al di sotto della soglia decisionale clinica massima di 300 µg/g in nessuno dei singoli risultati dei replicati relativi a tutti i campioni ad alta concentrazione testati. In totale, sono stati misurati da sette a otto campioni di feci estratti aventi concentrazioni di calprotectina variabili da 1.361 µg/g a 13.817 µg/g in cinque replicati mediante cassette del test di tre lotti diversi.

## SOSTANZE INTERFERENTI

Tutti i saggi fCAL a flusso laterale di BÜHLMANN utilizzano lo stesso tampone di estrazione, la stessa tecnologia di flusso laterale e gli stessi anticorpi. Gli studi sull'interferenza sono stati eseguiti con i saggi Quantum Blue® fCAL e fCAL high di BÜHLMANN in accordo con la linea guida EP7-A2 del CLSI. L'interferenza di composti medicinali, integratori alimentari, emoglobina e microrganismi enteropatici è stata analizzata mediante il "test delle differenze accoppiate" in estratti di feci con valori target di calprotectina di 50 µg/g e 250 µg/g. Le misurazioni sugli estratti di controllo e su quelli addizionati sono state eseguite in duplicato. Non sono state riscontrate interferenze tra le sostanze elencate nelle Tabelle 12 e 13 e i saggi di BÜHLMANN a flusso laterale per la calprotectina.

Nome del farmaco	Concentrazione addizionata (mg/mL)
Ferro-Gradumet	0,04 mg/mL
Prednisone	0,13 mg/mL
Imurek	0,07 mg/mL
Pentasa	2,00 mg/mL
Lansoprazolo	0,07 mg/mL
Asacol	0,50 mg/mL
Vancomicina	0,80 mg/mL
Sulfametossazolo	0,64 mg/mL
Trimetoprim	0,13 mg/mL
Ciprofloxacina	0,08 mg/mL
Integratori alimentari	Concentrazione addizionata (mg/mL)
Vitamina E	0,12 mg/mL
Multivitaminico	0,43 mg/mL
Emoglobina	Concentrazione addizionata (mg/mL)
Emoglobina umana	0,5 mg/mL

Tabella 12: Sostanze e rispettive concentrazioni testate alle quali non è stata rilevata interferenza nei saggi BÜHLMANN a flusso laterale per la valutazione della calprotectina.










Microorganismo	OD della coltura
<i>Escherichia coli</i>	0,87
<i>Salmonella enterica</i> sott. <i>enterica</i>	1,81
<i>Klebsiella pneumoniae</i> sott. <i>pneumonia</i>	1,33
<i>Citrobacter freundii</i>	0,64
<i>Shigella flexneri</i>	0,23
<i>Yersinia enterocolitica</i> sott. <i>enterocolitica</i>	0,91

Tabella 13: Microrganismi testati per i quali non è stata rilevata interferenza nei saggi BÜHLMANN a flusso laterale per la valutazione della calprotectina.

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. Lasson 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, Färkkiläb 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.

# SEGNALAZIONE DI INCIDENTI NEGLI STATI MEMBRI UE

Si prega di segnalare immediatamente al produttore e alle autorità competenti del proprio paese eventuali incidenti gravi avvenuti in relazione all'uso di questo dispositivo.

Symbolo	Spiegazione
	Utilizzare entro
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Limiti di temperatura
	N. del lotto
	Codice dell'ordine
	Produttore
	Contenuto sufficiente per "n" saggi
	Non riutilizzare
	Traduzione

CE 0123 IVD

CALEX®, IBDoc® e CalApp® sono marchi registrati di BÜHLMANN in molti Paesi.



BÜHLMANN Laboratories AG  
Baselstrasse 55  
4124 Schönenbuch  
Svizzera

Telefono +41 61 487 12 12  
Ordini via fax +41 61 487 12 99  
info@buhlmannlabs.ch  
www.buhlmannlabs.ch