

NADAL® FOB75 Test (test cassette)

REF 272942N-20



de	Gebrauchsanweisung	2	cs	Návod k použití	35
en	Instructions for use	7		Symbols	39
fr	Instructions d'utilisation	11		Our Teams	43
es	Instrucciones de uso	16			
it	Istruzioni per l'uso	21			
pl	Sposób użycia	26			
pt	Instruções de Utilização	30			



1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® FOB75 Test ist ein chromatographischer Immunoassay (immunologischer „Faecal Occult Blood“ Test, iFOBT) im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von humanem Hämoglobin in humanen Stuhlproben. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von Pathologien im unteren Magen-Darm-Trakt bestimmt (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der NADAL® FOB75 Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

Darmkrebs ist eine der am häufigsten diagnostizierten Krebsarten und eine der Hauptursachen für krebisbedingte Todesfälle. Untersuchungen auf okkultes Blut in Stuhlproben können die Chancen der Erkennung von Kolorektalkrebs im Frühstadium erhöhen und damit die Sterblichkeitsrate verringern. Frühere kommerziell erhältliche FOB Tests beruhten auf der Guajak-Methode, welche eine spezielle Diät vor der Testung erfordert, um falsche Ergebnisse zu vermeiden, die z. B. durch Häm oder Peroxidasen in einigen Lebensmitteln hervorgerufen werden. Deswegen wurden immunologische Tests entwickelt, die spezifisch humanes Hämoglobin in Stuhlproben nachweisen. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass immunchemische Methoden hinsichtlich analytischer Spezifität, diagnostischer Sensitivität und Handhabbarkeit der Guajak-Methode überlegen sind, um fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome im unteren Magen-Darm-Trakt zu detektieren.

Erwartete Werte

Nahezu 55% aller Kolorektalkrebsfälle treten in höher entwickelten Regionen auf. Weltweit betrachtet variiert die Inzidenz bis um den Faktor 10. Die höchsten altersstandardisierten Raten findet man in Australien/Neuseeland (ASR 44,8 und 32,2 pro 100.000 Männer bzw. Frauen), die niedrigsten in Westafrika (ASR 4,5 und 3,8 pro 100.000 Männer bzw. Frauen). Untersuchungen auf okkultes („verborgenes“) Blut im Stuhl können die Chancen der Früherkennung von Kolorektalkrebs erhöhen und damit die Sterblichkeitsrate verringern.

3. Testprinzip

Der NADAL® FOB75 Test ermöglicht den Nachweis von humanem Hämoglobin durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem internen Teststreifen. Monoklonale Antikörper gegen humanes Hämoglobin sind im Testlinienbereich (T) der Membran immobilisiert. Während der Testung reagiert die Probe mit Antikörpern gegen humanes Hämoglobin, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad der Testkassette vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn in der Probe genügend Hämoglobin vorhanden ist, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich (T) der Membran. Das Vorhandensein dieser farbigen Linie deutet auf ein positives Ergebnis hin, während ihre Abwesenheit auf ein negatives Ergebnis hinweist.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass

genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

4. Bestandteile der Testpackung

- 20 NADAL® FOB75 Testkassetten
- 20 Probennahmeröhrchen mit Puffer „Buffer“*
- 1 Gebrauchsanweisung

*Puffer enthält folgendes Konservierungsmittel: ProClin™ 300: <0,03%.

Gemäß Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 CLP ist für ProClin™ 300 keine Gefahrenkennzeichnung erforderlich. Die Konzentrationen sind unterhalb der Freigrenze von <0,03%.

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Timer
- Optional: Stuhlfänger
- Optional: Transporttütchen
- Optional: Patientenanweisungen zur Stuhlprobenentnahme (Ref. 0705aI00524)
- Optional: Probensammelbehälter (falls eine unverdünnte Stuhlprobe erwünscht ist und der Verdünnungsschritt erst unmittelbar vor der Testung durchgeführt wird)

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt ist.
- Tests sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
- Geben Sie Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld).
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontaminierung zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigenes Probennahmeröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Verwenden Sie den Puffer nicht, wenn er Verfärbungen oder Trübungen aufweist. Verfärbungen oder Trübungen können ein Anzeichen für eine mikrobielle Kontamination sein.

- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits gearbeitet wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Die Zugabe der Stuhlprobe in das Probennahmeröhrchen mit Puffer kann entweder direkt durch den Patienten oder auch durch Fachpersonal erfolgen.

Falls eine unverdünnte native Stuhlprobe erwünscht ist, kann der Patient die Stuhlprobe in einen trockenen Probensammelbehälter (nicht im Test-Kit enthalten) sammeln. Die Zugabe der Stuhlprobe in das Probennahmeröhrchen mit Puffer erfolgt dann in der Praxis bzw. im Labor.

Hinweis: Bitte unterweisen Sie den Patienten hinsichtlich optimaler Probennahme, Lagerung und des Transports der Probe.

Hinweise zur Probennahme und -lagerung:

Der NADAL® FOB75 Test ist nur für den Gebrauch mit humanen Stuhlproben ausgelegt. Patienten sollten keine Stuhlproben während der Menstruation bzw. 3 Tage zuvor und danach, bei blutigen Hämorrhoiden, bei Blut im Urin, bei Durchfall oder bei stark forciertem Stuhlgang sammeln.

Aspirin und andere Medikamente, die im Übermaß eingenommen werden, können eine gastrointestinale Reizung hervorrufen, die zu einer okkulten Blutung führen kann. Falls möglich, sollten solche Substanzen in Absprache mit dem Arzt mindestens 48 Stunden vor der Testung abgesetzt bzw. vermieden werden.

Keine diätischen Einschränkungen sind vor der Testung erforderlich. Alkohol steht im Verdacht, den Darm zu reizen und sollte mindestens 48 Stunden vor der Testung vermieden werden.

Urin und übermäßige Verdünnung der Proben mit Toilettenwasser können zu fehlerhaften Testergebnissen führen. Es empfiehlt sich, den Stuhl mit Hilfe eines Stuhlfängers zu sammeln.

Führen Sie den Test möglichst bald nach der Probennahme durch. Falls es dem Patienten nicht möglich ist, das Probennahmeröhrchen sofort zum Arzt zu bringen, kann die Probe in dem Puffer gekühlt bei 2-8°C für maximal 3 Tage gelagert werden. Während des Transports der Probe zum Arzt

ist eine lückenlose Kühlung nicht erforderlich. Allerdings sollte der Transport zügig erfolgen, da bei warmen Temperaturen ein langsamer Abbau von Hämoglobin stattfinden kann. Bei Raumtemperatur (15-25°C) sollte der Transport 48 Stunden nicht überschreiten. Wenn der Test in der Praxis/im Labor nicht unmittelbar nach Erhalt der Probe durchgeführt wird, kann sie dort für maximal 3 weitere Tage gekühlt gelagert werden. Wenn sich der Test verzögert, kann die Stuhlprobe im Puffer bei -20°C bis zu 2 Monate lang eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Probe vermeiden.

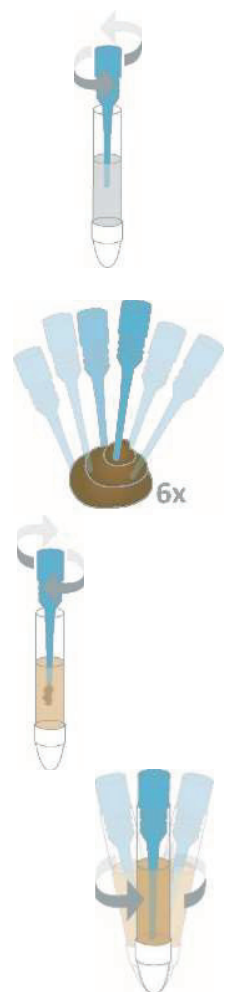
In unverdünnten nativen Stuhlproben wird Hämoglobin rasch abgebaut. Viele Labore empfehlen deshalb, dass die gesammelte Probe vom Patienten so schnell wie möglich zurückgebracht wird, am besten am gleichen Tag. Falls die Stuhlprobe nach Erhalt in der Praxis/im Labor nicht sofort untersucht wird, sollte sie bis zur Testung eingefroren und zeitnah getestet werden.

Probenvorbereitung:

1. Halten Sie das Probennahmeröhrchen aufrecht und entnehmen Sie den Probennehmer durch Abdrehen der hellblauen Verschlusskappe. Achten Sie darauf, dass Sie keine Pufferlösung aus dem Probennahmeröhrchen verschütten oder verspritzen.
2. Sammeln Sie ca. 50 mg Stuhl, indem Sie den Probennehmer an mindestens 6 verschiedenen Stellen in die Stuhlprobe stechen, dabei ist ein Aufschauflern des Stuhls zu vermeiden.

Hinweis: Bitte achten Sie darauf, den Probennehmer 6 Mal hintereinander in die Stuhlprobe zu stechen. Geben Sie den Probennehmer zwischendurch NICHT zurück in das Röhrchen und achten Sie weiterhin darauf, dass keinerlei Flüssigkeit aus dem Röhrchen entweicht. Die Beschaffenheit der Probe und das Einhalten dieser Anweisungen hat Auswirkungen auf Ihr Testergebnis.

3. Geben Sie den Probennehmer mit der Stuhlprobe wieder ins Probennahmeröhrchen und drehen Sie die hellblaue Verschlusskappe fest zu.
4. Schütteln Sie das Probennahmeröhrchen, damit sich die Stuhlprobe vollständig mit dem Puffer vermischt.



9. Testdurchführung

Bringen Sie die Tests, im Puffer extrahierte Proben und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Entnehmen Sie die NADAL® FOB75 Testkassette dem verschlossenen Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Für optimale Ergebnisse sollte der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt werden. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
2. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.

3. Schütteln Sie das Probennahmeröhrchen, um eine gute Proben-dispersion zu gewährleisten.

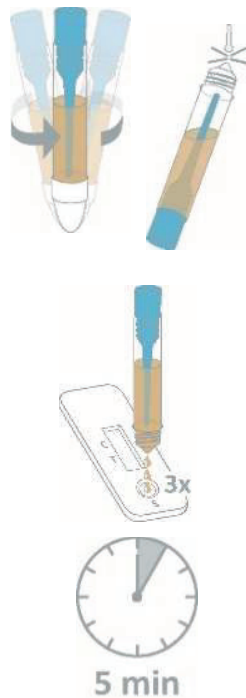
4. Schrauben Sie die weiße Verschluss-kappe ab und brechen Sie die Spitze des Röhrchens mit einem Papiertuch ab.

5. Halten Sie das Probennahmeröhrchen senkrecht und geben Sie 3 Tropfen der Probenlösung in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.

Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen in der Probenvertiefung (S) und geben Sie keine Flüssigkeit in das Ergebnisfenster.

6. Starten Sie den Timer.

7. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach genau 5 Minuten aus. Nach mehr als 5 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® FOB75 Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt. Der Test sollte nur für den qualitativen Nachweis von Hämoglobin in humanen Stuhlproben verwendet werden.
- Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate/Senkungsrate der Konzentration von humanem Hämoglobin kann mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- In der neueren Literatur (siehe Referenz 8 und 9) werden Anpassungen des Cut-offs für FOB Tests diskutiert (z. B. nach Alter und Geschlecht des Patienten). Generell gilt, je niedriger der Cut-off, desto höher die Sensitivität und desto geringer die Spezifität. Die Nachweisgrenze für den NADAL® FOB75 Test wurde so gewählt, dass der Test eine hohe Sensitivität aufweist. Beim Einsatz für Screening-Zwecke sollten die lokal empfohlenen Richtlinien berücksichtigt werden.
- Die Genauigkeit des Tests ist von der Qualität der Probe abhängig. Falsche Ergebnisse können von einer unsachgemäßen Probennahme oder Probenlagerung herrühren (siehe Punkt 8. „Probennahme, -vorbereitung und -lagerung“).
- Das Vorhandensein von Blut im Stuhl kann neben einer kolorektalen Blutung auch andere Ursachen haben, wie z. B. Hämorrhoiden, Blut im Urin oder Magenreizung. Auch Menstruationsblut, kleinere Verletzungen (z. B. durch harten Stuhl, rektale Medikamente oder digitale rektale Untersuchungen) oder Krankheiten (z. B. Durchfallerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen) können zu Blut im Stuhl führen. Auch stehen Medikamente, die die Blutgerinnung hemmen oder die Darmschleimhaut reizen, im Verdacht, die Blutungsneigung zu verstärken. Allerdings wird der Einfluss von Medikamenten kontrovers diskutiert, da sich in Studien häufig keine signifikanten Unterschiede auf den positiven Vorhersagewert finden lassen. Für ein zusammenfassendes Review siehe Referenz 7.
- Negative Ergebnisse schließen eine Blutung nicht aus, da Blut ungleichmäßig in Stuhlproben verteilt sein kann. Außerdem bluten einige Polypen und kolorektale Karzinome intermittierend oder gar nicht. Insbesondere kolorektale Polypen in einem sehr frühen Stadium werden deswegen häufig nicht erfasst. Durch Koloskopie werden einige Krebsvorstufen verlässlicher detektiert als durch iFOB, weswegen Koloskopie weiterhin als „Goldstandard“ anzusehen ist. Allerdings stellt sie als invasives Untersuchungsverfahren ein größeres Risiko für den Patienten dar. Die Literatur zeigt, dass mehrere Messungen innerhalb eines kurzen Zeitraums die diagnostische Sensitivität von iFOB Tests im Vergleich zu einer Einzelmessung deutlich erhöhen, wobei die diagnostische Spezifität nur geringfügig abnimmt (siehe Referenz 10).
- In seltenen Fällen können einige nicht getestete kreuzreagierende und interferierende Substanzen sowie Stuhlbestandteile den Test beeinträchtigen und falsche

10. Testauswertung

Positiv

Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich (T).



Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Analytkonzentration variieren. Jede Farbtönung im Testlinienbereich (T) sollte als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie.



Ungültig

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden.

Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.



Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt

Testergebnisse verursachen. Wenn die klinischen Zeichen und Symptome nicht mit den Testergebnissen übereinstimmen, empfiehlt es sich, zusätzliche Testungen unter Verwendung anderer klinischer Methoden (z. B. Koloskopie) durchzuführen.

- Der NADAL® FOB75 Test zeigt nur das Vorhandensein von humanem Hämoglobin in der Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für eine Diagnose verwendet werden.
- Der NADAL® FOB75 Test ist nicht geeignet für den Nachweis von Blutungen im oberen Magen-Darm-Trakt, da das Hämoglobin während der Magen-Darm-Passage abgebaut wird.
- Nicht alle kolorektalen Blutungen entstehen durch präkanzeröse oder kanzeröse Polypen. Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden. Positive Testergebnisse müssen mit Hilfe von Nachfolgeuntersuchungen abgeklärt werden. Anhaltende Symptome trotz negativem Ergebnis sollten differentialdiagnostisch geklärt werden.

13. Leistungsmerkmale des Tests

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® FOB75 Test wurde mit klinischen Proben evaluiert, deren Status mittels eines anderen Schnelltests bestätigt wurde.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

NADAL® FOB75 Test	Anderer Schnelltest			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	80	2	82
	Negativ	0	148	148
Total		80	150	230

Diagnostische Sensitivität: >99,9% (95,5% - 100%)*

Diagnostische Spezifität: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Gesamtübereinstimmung: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% Konfidenzintervall

Analytische Leistungsmerkmale

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des NADAL® FOB75 Tests liegt bei 75 ng/mL, wenn im Puffer verdünntes Hämoglobin getestet wird. Bei verlängerten Ablesezeiten können auch Proben, die humanes Hämoglobin mit Konzentrationen unter 75 ng/mL enthalten, ein positives Ergebnis aufweisen.

Messbereich

Bei der Testung von Proben mit einer Hämoglobin-Konzentration von 10 µg/mL wurde keine Beeinträchtigung der Ausbildung der T-Linie (Prozoneneffekt) beobachtet. Bei 100 µg/mL wurde eine leichte Abnahme der T-Linienintensität beobachtet, was auf einen beginnenden Prozoneneffekt hinweist. Hb-Konzentrationen von 1000 µg/mL im Puffer wurden jedoch zuverlässig als positiv erkannt. Somit liegt der Messbereich des Tests zwischen 75 ng/mL und 1000 µg/mL (= ca. 3,0 µg/g bis 40 mg/g in nativen Stuhlproben, wenn 50 mg Stuhl in den Puffer gegeben werden). Falls Sie einen Prozoneneffekt vermuten, verdünnen Sie die Probe mit dem

Puffer aus einem neuen Probennahmeröhrchen und wiederholen Sie die Messung.

Analytische Spezifität

Kreuzreaktivitätsstudie

Der NADAL® FOB75 Test ist spezifisch für humanes Hämoglobin und zeigt keine Kreuzreaktivität mit Hämoglobin aus Rinder-, Schweine-, Kaninchen-, Hühner-, Ziegen- und Hundeblood bei Konzentrationen bis zu 0,5 mg/mL.

Interferenzstudie

Kontrollen ohne Hämoglobin und Kontrollen mit einer Hämoglobin-Konzentration von 75 ng/mL wurden mit den folgenden potentiell interferierenden Substanzen versetzt. Alle Substanzen zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® FOB75 Test.

Substanz	Konzentration	Substanz	Konzentration
Ascorbinsäure	0,2 mg/mL	Harnstoff	20 mg/mL
Acetylsalicylsäure	0,2 mg/mL	Glucose	20 mg/mL
Oxalsäure	0,6 mg/mL	Coffein	0,4 mg/mL
Bilirubin	1 mg/mL	Albumin	20 mg/mL
Harnsäure	0,6 mg/mL		

Präzision

Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 20 Replikaten von Kontrollen in vier Konzentrationen (negativ, 40 ng/mL, 75 ng/mL und 1000 ng/mL Hämoglobin) bestimmt. Die Testungen wurden an einem Tag von einem Anwender mit 3 Chargen der NADAL® FOB75 Tests an einem Standort durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (20/20 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 95,5% - 100% für jede Charge). Der NADAL® FOB75 Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit.

Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von 5 Replikaten von Kontrollen in vier Konzentrationen (negativ, 40 ng/mL, 75 ng/mL und 1000 ng/mL Hämoglobin) bestimmt. Die Testungen wurden an 5 verschiedenen Tagen von 5 Anwendern mit 3 unabhängigen Chargen der NADAL® FOB75 Tests an 3 verschiedenen Standorten durchgeführt. >99% der Proben wurden richtig bestimmt (375/375 korrekte Testungen je Konzentration, 95%-Konfidenzintervall: 99,8% - 100%). Der NADAL® FOB75 Test zeigte eine akzeptable Reproduzierbarkeit.

14. Meldung schwerwiegender Vorkommnisse

Bei schwerwiegenden Vorkommnissen im Zusammenhang mit der Leistung des NADAL® FOB75 Tests informieren Sie bitte unverzüglich die nal von minden GmbH und die zuständige Behörde. Wenn möglich, den verwendeten Test und die entsprechenden Bestandteile des Test-Kits **nicht** entsorgen.

15. Referenzen

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71

4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30
5. Park D.I.; et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 OM

1. Intended Use

The NADAL® FOB75 Test is a lateral flow chromatographic immunoassay (immunological faecal occult blood test, iFOBT) for the qualitative detection of human haemoglobin in human faecal specimens. The test is intended for use as an aid in the diagnosis of pathologies of the lower gastrointestinal tract (see section 12 'Limitations'). The test procedure is not automated and requires no special training or qualification. The NADAL® FOB75 Test is designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

Colorectal cancer is one of the most commonly diagnosed types of cancer and one of the leading causes of cancer-related deaths. Screening for occult blood in stool specimens can improve the chances of detecting colorectal cancer at an early stage, thus reducing mortality rates. Previous, commercially available FOB tests were based on the Guaiac method, which requires a special diet prior to testing to avoid inaccurate results caused by, for example, haem or peroxidases found in some foods. For this reason, immunological tests were developed for the specific detection of human haemoglobin in faecal specimens. Several studies have demonstrated that immunochemical methods are superior to the Guaiac method in terms of analytical specificity, diagnostic sensitivity and operability when detecting advanced adenomas and colorectal carcinomas in the lower gastrointestinal tract.

Expected values

Nearly 55% of all colorectal cancer cases occur in more developed regions. Incidence varies worldwide by up to a factor of 10. The highest age-standardised rates can be found in Australia/New Zealand (ASR 44.8 and 32.2 per 100,000 men and women, respectively) and the lowest in West Africa (ASR 4.5 and 3.8 per 100,000 men and women, respectively). Screening for occult ('hidden') blood in stool specimens can increase the chances of the early detection of colorectal cancer and thus reduce mortality rates.

3. Test Principle

The NADAL® FOB75 Test enables the detection of human haemoglobin through the visual interpretation of colour development on the internal test strip. Monoclonal antibodies to human haemoglobin are immobilised in the test line region (T) of the membrane. During the test, the specimen reacts with antibodies to human haemoglobin which are conjugated to coloured particles and precoated onto the conjugate pad of the test cassette. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and interacts with the reagents on the membrane. If there is a sufficient amount of haemoglobin in the specimen, a coloured line will develop in the test line region (T) of the membrane. The presence of this coloured line indicates a positive result, whereas its absence indicates a negative result.

The formation of a coloured line in the control line region (C) serves as a procedural control, indicating that the proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

4. Reagents and Materials Supplied

- 20 NADAL® FOB75 test cassettes

- 20 specimen collection tubes containing buffer*
- 1 package insert

*Buffer containing the following preservative: ProClin™ 300: <0.03%.

No hazard labelling for ProClin™ 300 is required according to Regulation (EC) N° 1272/2008 CLP. Concentrations are below the exemption threshold of <0.03%.

5. Additional Materials Required

- Timer
- Optional: Stool collectors
- Optional: Transport bags
- Optional: Patient instructions for faecal specimen collection (Ref. 0705al00524)
- Optional: Specimen collection containers (if an undiluted faecal specimen is required and the dilution step is to be carried out immediately before testing)

6. Storage and Stability

Test kits should be stored at 2-30°C until the indicated expiry date. Test cassettes are stable until the expiry date printed on the foil pouches. Test cassettes must remain in the sealed foil pouches until use. Do not freeze test kits. Do not use tests beyond the expiry date indicated on the packaging. Care should be taken to protect test kit components from contamination. Do not use test kit components if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the entire instructions for use prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the packaging.
- Do not use test kit components if the primary packaging is damaged.
- Tests are for single use only.
- Do not add specimens to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new specimen collection tube for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not use the buffer if it is discoloured or turbid. Discolouration or turbidity may be a sign of microbial contamination.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals

does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).

- Temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed in accordance with local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

The faecal specimen can be transferred into the specimen collection tube containing buffer either directly by the patient or by qualified personnel.

If an undiluted, native faecal specimen is required, the patient can collect the specimen in a dry specimen collection container (not included in the test kit). The faecal specimen is then transferred into the specimen collection tube containing buffer in the doctor's practice or laboratory.

Note: Please instruct the patient on optimal specimen collection, storage and transport.

Notes on specimen collection and storage:

The NADAL® FOB75 Test is intended for use with human faecal specimens only. Patients should not collect specimens during their menstrual period or 3 days before or after it, or if they have bleeding haemorrhoids, blood in their urine or if they experience diarrhoea or strongly forced bowel movements.

Aspirin and other medications taken in excess may cause gastrointestinal irritation, resulting in occult bleeding. If possible, such substances should be discontinued or avoided - following consultation with the doctor - for at least 48 hours prior to testing.

No dietary restrictions are necessary before testing. Alcohol is suspected of irritating the intestines and should be avoided for at least 48 hours prior to testing.

Urine and the excessive dilution of specimens with toilet water can lead to inaccurate test results. It is recommended to collect faecal specimens using a stool collector.

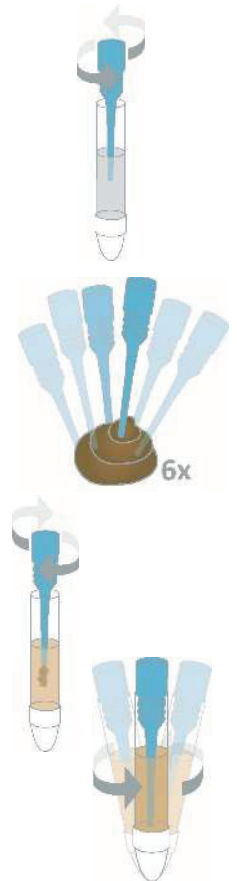
Perform the test as soon as possible after specimen collection. If it is not possible for the patient to bring the specimen collection tube to the doctor immediately, the specimen can be stored in buffer and refrigerated at 2-8°C for a maximum of 3 days. During transportation of the specimen to the doctor, uninterrupted cooling is not required. However, transportation should be carried out quickly, as a slow degradation of haemoglobin may occur at warm temperatures. At room temperature (15-25°C), transportation should not exceed 48 hours. If testing is not carried out in the doctor's practice/laboratory immediately after receiving of the specimen, it can be stored refrigerated there for a maximum of 3 more days. If testing is delayed, faecal specimens in buffer can be frozen at -20°C for up to 2 months. Avoid repeated freeze-thaw cycles.

Haemoglobin breaks down rapidly in undiluted native faecal specimens. Many laboratories therefore recommend that the patient return the collected specimen as soon as possible, preferably on the same day. If a faecal specimen is not to be tested immediately after it is received by the doctor's

practice/laboratory, it should be kept frozen until testing and then tested promptly.

Specimen preparation:

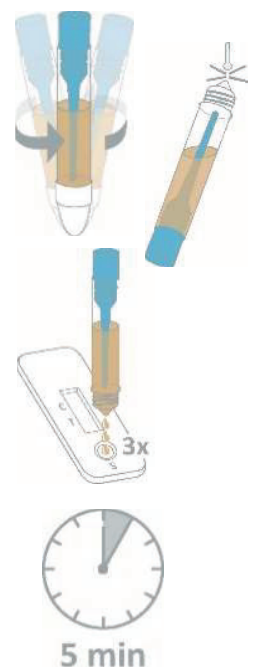
1. Hold the specimen collection tube upright and remove the applicator stick by unscrewing the light-blue cap. Be careful not to spill or splash buffer solution from the collection tube.
2. Collect approx. 50 mg of faeces by inserting the applicator stick into at least 6 different areas of the faecal specimen. Avoid scooping the faecal specimen.
Note: Please be sure to insert the applicator stick 6 times in a row into the faecal specimen. Do NOT put the applicator stick back into the tube in between collecting the 6 specimens. Be careful not to spill fluid from the tube. The quality of the specimen and compliance with these instructions may affect your test result.
3. Put the applicator stick, along with the faecal specimen, back into the specimen collection tube and tightly screw the light-blue cap closed.
4. Shake the specimen collection tube to completely mix the specimen and buffer.



9. Test Procedure

Bring tests, specimens extracted in buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.

1. Remove the NADAL® FOB75 test cassette from the sealed foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.
2. Place the test cassette on a clean and level surface.
3. Shake the specimen collection tube to ensure good specimen dispersion.
4. Unscrew the white cap and break off the tip of the tube using a piece of tissue.
5. Holding the specimen collection tube vertically, transfer 3 drops of the specimen solution into the specimen well (S) of the test cassette.
Avoid trapping air bubbles in the specimen well (S) and do not add any solution to the result area.
6. Start the timer.
7. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after exactly 5 minutes. Do not interpret the result after more than 5 minutes.



10. Result Interpretation

Positive:

A coloured line develops in the control line region (C) and another coloured line develops in the test line region (T).



Note: The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the analyte concentration present in the specimen. Any shade of colour in the test line region (T) should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the analyte concentration in the specimen.

Negative:

A coloured line develops in the control line region (C). No line develops in the test line region (T).



Invalid:

The control line (C) fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded.



Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.

Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for control line failure.

11. Quality Control

The internal procedural control is included in the test cassette: A coloured line appearing in the control line region (C) is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, correct procedural technique and adequate membrane wicking.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® FOB75 Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. The test should be used for the qualitative detection of haemoglobin in human faecal specimens only.
- Neither the quantitative value nor the rate of increase/decrease in the concentration of human haemoglobin can be determined using this qualitative test.
- Adjustments to the cut-off for FOB tests have been discussed (e.g. according to the patient age and gender) in recent literature (see references 8 and 9). In general, the lower the cut-off, the higher the sensitivity and the lower the specificity. The detection limit for the NADAL® FOB75 Test was chosen so that the test has a high sensitivity. When used for screening purposes, locally recommended guidelines should be followed.
- The accuracy of the test depends on the quality of the specimen. Inaccurate test results may occur due to

improper specimen collection or storage (see section 8 'Specimen Collection and Preparation').

- Other than colorectal bleeding, the presence of blood in the stool may have a number of different causes, such as haemorrhoids, blood in the urine or stomach irritation. Menstrual blood, minor injuries (e.g. from hard stools, rectal medication or digital rectal examinations) or diseases (e.g. diarrhoeal disease, inflammatory bowel disease) may also lead to blood in the stool. Drugs that inhibit blood clotting or irritate the intestinal mucosa are also suspected of exacerbating bleeding tendencies. However, the influence of drugs is controversial, as studies often do not demonstrate any significant differences on the positive predictive value. For a comprehensive review, see reference 7.
- Negative results do not exclude bleeding, as blood may be unevenly distributed in human faecal specimens. In addition, some polyps and colorectal carcinomas can bleed intermittently or not at all. In particular, colorectal polyps in the very early stages often go undetected. Some cancer precursors are detected more reliably using colonoscopy than iFOBT, which is why colonoscopy continues to be regarded as the 'gold standard'. However, as an invasive examination procedure, it poses a greater risk for the patient. Literature demonstrates that multiple measurements over a short period of time significantly increase the diagnostic sensitivity of iFOB tests when compared to a single measurement, with only a slight decrease in diagnostic specificity (See reference 10).
- In rare cases, some untested cross-reacting and interfering substances, as well as faecal components, may interfere with the test and cause inaccurate test results. If clinical signs and symptoms are not consistent with test results, additional testing using other clinical methods (e.g. colonoscopy) is recommended.
- The NADAL® FOB75 Test only detects the presence of human haemoglobin in specimens and should not be used as the sole criterion for a diagnosis.
- The NADAL® FOB75 Test is not suitable for detecting bleeding in the upper gastrointestinal tract, as haemoglobin degrades as it passes through it.
- Not all colorectal bleeding is caused by precancerous or cancerous polyps. As with all diagnostic tests, all results should be interpreted by a physician in conjunction with other available clinical information. Positive test results must be clarified by means of follow-up examinations. Persistent symptoms despite a negative result should be clarified by differential diagnosis.

13. Performance Characteristics

Clinical performance

Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® FOB75 Test was evaluated using clinical specimens whose status was confirmed using another rapid test.

The results are presented in the following table:

NADAL® FOB75 Test	Another rapid test			
		Positive	Negative	Total
	Positive	80	2	82
	Negative	0	148	148
Total		80	150	230

Diagnostic sensitivity: >99.9% (95.5% - 100%)*

Diagnostic specificity: 98.7% (95.3% - 99.8%)*

Overall agreement: 99.1% (96.9% - 99.9%)*

*95% confidence interval

Analytical performance

Detection limit

The detection limit of the NADAL® FOB75 Test is 75 ng/mL if testing haemoglobin diluted in buffer. In the event of delayed result reading times, specimens containing human haemoglobin at concentrations below 75 ng/mL may also show a positive result.

Measuring range

No adverse effect on T-line formation (prozone effect) was observed when testing specimens containing a haemoglobin concentration as high as 10 µg/mL. At 100 µg/mL a slight decrease in T-line intensity was observed, which is indicative of the beginnings of a prozone effect. However, Hb concentration as high as 1000 µg/mL in buffer were reliably detected as positive. Thus, the measuring range of the test is between 75 ng/mL and 1000 µg/mL (= 3.0 µg/g to 40 mg/g in native faecal specimens if 50 mg faeces are transferred into the buffer). If you suspect a prozone effect, dilute the specimen with the buffer from a new collection tube and repeat the measurement.

Analytical specificity

Cross-reactivity study

The NADAL® FOB75 Test is specific for human haemoglobin and shows no cross-reaction with haemoglobin from bovine, pig, rabbit, chicken, goat and dog blood at concentrations of up to 0.5 mg/mL.

Interference study

Controls without haemoglobin and controls containing a haemoglobin concentration of 75 ng/mL were spiked with the following, potentially interfering substances. The substances showed no interference with the NADAL® FOB75 Test.

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Ascorbic acid	0.2 mg/mL	Urea	20 mg/mL
Acetylsalicylic acid	0.2 mg/mL	Glucose	20 mg/mL
Oxalic acid	0.6 mg/mL	Caffeine	0.4 mg/mL
Bilirubin	1 mg/mL	Albumin	20 mg/mL
Uric acid	0.6 mg/mL		

Precision

Repeatability

Repeatability was established by testing 20 replicates of controls at four concentration levels (negative, 40 ng/mL, 75 ng/mL and 1000 ng/mL haemoglobin). Testing was performed by one operator using 3 lots of the NADAL® FOB75

tests at one site on one day. >99% of the specimens were correctly identified (20/20 correct tests per concentration, 95% confidence interval: 95.5% - 100% for each lot). The NADAL® FOB75 Test demonstrated acceptable repeatability.

Reproducibility

Reproducibility was established by testing 5 replicates of controls at four concentration levels (negative, 40 ng/mL, 75 ng/mL and 1000 ng/mL haemoglobin). Testing was performed by 5 operators using 3 independent NADAL® FOB75 test lots at 3 different sites on 5 separate days. >99% of the specimens were correctly identified (375/375 correct tests per concentration, 95% confidence interval: 99.8% - 100%). The NADAL® FOB75 Test demonstrated acceptable reproducibility.

14. Serious incident reporting

In the event of any serious incidents related to the performance of the NADAL® FOB75 Test, please inform nal von minden GmbH and the competent authority immediately. If still possible, do **not** dispose of the used test and the corresponding test kit components.

15. References

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30
5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening; Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H.; Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 OM

1. Domaine d'application

Le test NADAL® FOB75 est un immunodosage chromatographique (test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles, iFOBT) à flux latéral pour la détection qualitative de l'hémoglobine humaine dans des échantillons de selles humaines. Le test est une aide au diagnostic des pathologies du tractus gastro-intestinal inférieur (cf. Chapitre 12 « Limites du test »). Le test n'est pas automatisé et ne nécessite aucune formation ou qualification particulière. Le test NADAL® FOB75 est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

Le cancer du côlon est l'un des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et l'une des principales causes de décès liés au cancer. Le dépistage de sang occulte dans les échantillons de selles augmente les chances de détecter un cancer du côlon à un stade précoce et réduit ainsi le taux de mortalité. Les premiers tests FOB disponibles dans le commerce étaient basés sur la méthode au gaïac, qui nécessite un régime alimentaire spécial avant le test afin d'éviter les résultats erronés dus, p. ex., à la présence d'hème ou de peroxydases dans certains aliments. Des tests immunologiques ont donc été développés pour détecter spécifiquement l'hémoglobine humaine dans les échantillons de selles. Plusieurs études ont montré que les méthodes immunochimiques sont supérieures à la méthode au gaïac en ce qui concerne la spécificité analytique, la sensibilité diagnostique et la maniabilité pour la détection des adénomes avancés et des carcinomes colorectaux dans le tractus gastro-intestinal inférieur.

Valeurs attendues

Près de 55 % des cas de cancer du côlon se déclarent dans les régions les plus développées. À l'échelle mondiale, l'incidence varie jusqu'à un facteur 10. Les taux d'incidence standardisés les plus élevés sont observés en Australie/Nouvelle-Zélande (respectivement 44,8 et 32,2 pour 100 000 hommes et femmes), les plus bas en Afrique de l'Ouest (respectivement 4,5 et 3,8 pour 100 000 hommes et femmes). Le dépistage du sang occulte (« caché ») dans les selles peut augmenter les chances de détection précoce du cancer du côlon et donc réduire le taux de mortalité.

3. Principe du test

Le test NADAL® FOB75 permet de détecter l'hémoglobine humaine par interprétation visuelle du développement de couleur sur la bandelette de test interne. Les anticorps monoclonaux dirigés contre l'hémoglobine sont immobilisés sur la zone de test (T) de la membrane. Pendant le test, l'échantillon réagit avec des anticorps dirigés contre l'hémoglobine humaine qui sont conjugués à des particules colorées et présents sur le tampon de conjugué de la cassette de test. Le mélange migre ensuite par capillarité le long de la membrane et interagit avec les réactifs de la membrane. Si l'échantillon contient suffisamment d'hémoglobine, une ligne colorée apparaît dans la zone de test (T) de la membrane. La présence de cette ligne colorée indique un résultat positif, tandis que son absence indique un résultat négatif.

L'apparition d'une ligne colorée dans la zone de contrôle (C) sert de procédure de contrôle et indique qu'un volume suffisant d'échantillon a été ajouté et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Réactifs et matériels fournis

- 20 cassettes de test NADAL® FOB75
- 20 tubes collecteurs d'échantillon avec tampon « Buffer »*
- 1 notice d'utilisation

*Le tampon contient le conservateur suivant : ProClin™ 300 : <0,03 %.

Selon le règlement européen n° 1272/2008, le CLP, aucun étiquetage de danger n'est requis pour le ProClin™ 300, les concentrations étant inférieures au seuil fixé de < 0,03 %.

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre
- En option : collecteur de selles
- En option : sachet de transport
- En option : Instructions destinées aux patients pour le prélèvement d'échantillon de selles (Réf. 0705al00524)
- En option : Récipient collecteur d'échantillon (si un échantillon de selles non dilué est souhaité et que l'étape de dilution n'est effectuée que juste avant le test)

6. Conservation et stockage des réactifs

Les kits doivent être conservés entre 2°C et 30°C jusqu'à la date de péremption indiquée. Les cassettes sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine. La cassette de test doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les tests. Ne pas utiliser les tests après expiration de la date de péremption figurant sur l'emballage. Protéger les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser les composants du kit de test s'ils présentent des signes de contamination microbienne ou de précipitation. La contamination biologique des doseurs, récipients et réactifs peut entraîner des résultats erronés.

7. Avertissements et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après expiration de la date de péremption figurant sur l'emballage.
- Ne pas utiliser les composants des tests si l'emballage primaire est endommagé.
- Tests à usage unique.
- Ne pas déposer d'échantillon sur la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Pour éviter toute contamination croisée, un tube collecteur dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger ou mélanger les composants de différents kits.
- Ne pas utiliser le tampon s'il présente une décoloration ou une turbidité. Une décoloration ou une turbidité peut être un signe de contamination microbienne.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons et des kits.
- Lors de la manipulation des échantillons, porter des vêtements de protection : blouse, gants à usage unique et lunettes de protection.

- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels composants infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et/ou l'état sanitaire des animaux ne garantit pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les produits utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières potentiellement infectieuses et sont à manipuler en appliquant les mesures de protection nécessaires (p. ex. éviter d'avaler ou d'inhalier).
- La température peut influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être éliminé selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des échantillons

L'ajout de l'échantillon de selles dans le tube collecteur d'échantillon avec tampon peut être effectué soit directement par le patient, soit par du personnel spécialisé.

Si un échantillon de selles natives non diluées est souhaité, le patient peut prélever l'échantillon de selles dans un récipient collecteur d'échantillon sec (non fourni avec le kit de test). L'ajout de l'échantillon de selles dans le tube collecteur avec tampon se fait alors au cabinet ou au laboratoire.

Remarque: Les patients doivent être informés des modalités optimales de prélèvement, de stockage et de transport de l'échantillon.

Instructions pour le recueil et la conservation des échantillons :

Le test NADAL® FOB75 est conçu pour être utilisé uniquement avec des échantillons de selles humaines. Les patients ne doivent pas recueillir d'échantillons de selles pendant les menstruations ou 3 jours avant et après les menstruations, en cas d'hémorroïdes sanglantes, de sang dans les urines, de diarrhée ou de selles nécessitant un intense effort de poussée.

La consommation abusive d'aspirine ou d'autres médicaments peut provoquer une irritation gastro-intestinale susceptible d'entraîner un saignement occulte. Si possible, la prise de telles substances doit être arrêtée ou évitée, en concertation avec le médecin, au moins 48 heures avant le test.

Aucune restriction alimentaire n'est nécessaire avant le test. L'alcool est suspecté d'irriter l'intestin et doit être évité au moins 48 heures avant le test.

L'urine et la dilution excessive des échantillons avec l'eau des toilettes peuvent entraîner des résultats de test erronés. Il est recommandé de recueillir les selles à l'aide d'un collecteur de selles.

Effectuer le test le plus rapidement possible après le prélèvement. Si le patient n'est pas en mesure d'apporter immédiatement le tube collecteur à son médecin, l'échantillon peut être conservé dans le tampon et réfrigéré entre 2° et 8°C pendant 3 jours maximum. Pendant le transport de l'échantillon chez le médecin, une réfrigération continue n'est pas nécessaire. Le transport doit toutefois être rapide, car une dégradation lente de l'hémoglobine peut se produire à des températures élevées. À température ambiante (15-25°C), le

transport ne devrait pas dépasser une période de 48 heures. Si le test n'est pas effectué dans le cabinet/laboratoire immédiatement après réception de l'échantillon, ce dernier peut y être conservé au frais pendant au maximum 3 jours supplémentaires. Si le test est retardé, l'échantillon de selles peut être congelé dans le tampon à -20°C pendant 2 mois maximum. Éviter les congélations et décongélations répétées de l'échantillon.

Dans les échantillons de selles natives non diluées, l'hémoglobine se dégrade rapidement. De nombreux laboratoires recommandent donc que l'échantillon collecté soit rapporté par le patient le plus rapidement possible, de préférence le jour même. Si l'échantillon de selles n'est pas analysé immédiatement après sa réception dans le cabinet/laboratoire, il doit être congelé jusqu'à ce qu'il soit testé, puis testé rapidement.

Préparation des échantillons :

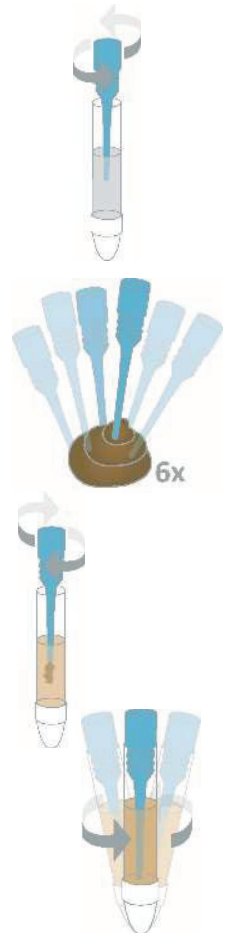
1. Tenir le tube collecteur d'échantillon en position verticale et retirer l'échantillonneur en dévissant le bouchon bleu clair. Veiller à ne pas renverser ou projeter de solution tampon du tube collecteur d'échantillon.

2. Recueillir environ 50 mg de selles en enfonçant l'échantillonneur dans l'échantillon de selles à au moins 6 endroits différents, en évitant de peler les selles.

Remarque: Veiller à enfoncer l'échantillonneur 6 fois de suite dans l'échantillon de selles. Ne PAS remplacer entretemps l'échantillonneur dans le tube et veiller à ce qu'aucun liquide ne s'échappe du tube. La nature de l'échantillon et le respect de ces instructions auront une incidence sur le résultat de votre test.

3. Remettre l'échantillonneur avec l'échantillon de selles dans le tube collecteur et visser fermement le bouchon bleu clair.

4. Agiter le tube collecteur pour que l'échantillon de selles se mélange complètement avec le tampon.

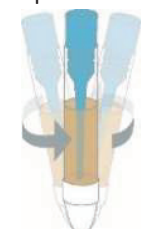


9. Procédure du test

Amener les tests, les échantillons extraits dans le tampon et/ou les contrôles à température ambiante (entre 15°C et 30°C) avant la réalisation du test.

1. Retirer la cassette de test NADAL® FOB75 de son emballage d'origine fermé et l'utiliser le plus rapidement possible. Pour des résultats optimaux, le test doit être exécuté immédiatement après l'ouverture de l'emballage. Inscire sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.

2. Placer la cassette sur une surface propre et plane.
3. Agiter le tube collecteur pour assurer une bonne dispersion de l'échantillon.



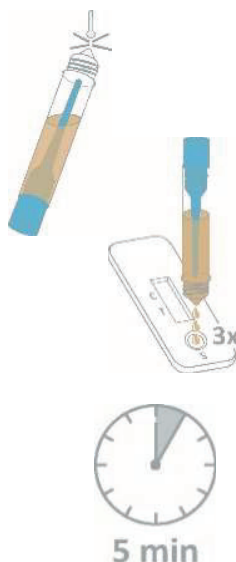
4. Dévisser le bouchon blanc et casser l'extrémité du tube avec une serviette en papier.

5. Tenir le tube collecteur à la verticale et ajouter 3 gouttes de la solution d'échantillon dans le puits de dépôt (S) de la cassette.

Éviter la formation de bulles d'air dans le puits de dépôt (S) et ne pas déposer de liquide dans la fenêtre de lecture des résultats.

6. Démarrer le chronomètre.

7. Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après exactement 5 minutes. Ne plus interpréter le résultat du test après 5 minutes.



10. Interprétation des résultats

Positif

Une ligne de couleur apparaît dans la zone de contrôle (C) et une autre ligne de couleur apparaît dans la zone de test (T).



Remarque :

L'intensité de la couleur de la ligne de test (T) peut varier en fonction de la concentration des analytes présents dans l'échantillon. Toute apparition de couleur dans la zone de test (T) doit être considérée comme un résultat positif. Notez que ce test est uniquement un test qualitatif et qu'il ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

Négatif

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle (C). Aucune ligne colorée n'apparaît dans la zone de test (T).



Non valide

La ligne de contrôle (C) n'apparaît pas. Les tests sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation imparté doivent être jetés.

Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, cesser d'utiliser le kit de test et contacter votre distributeur.



Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La cassette de test contient un contrôle de procédure interne :

Une ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume de prélèvement est suffisant, que la manipulation a été effectuée correctement et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® FOB75 est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel. Le test ne doit être utilisé que pour la détection qualitative d'hémoglobine dans des échantillons de selles humaines.
- Ce test qualitatif ne permet ni de déterminer la valeur quantitative ni le taux d'augmentation/diminution de la concentration d'hémoglobine humaine.
- Dans la littérature récente (voir références 8 et 9), des adaptations du cut-off pour les tests FOB sont en discussion (p. ex. en fonction de l'âge et du sexe du patient). En général, plus le cut-off est bas, plus la sensibilité est élevée et plus la spécificité est faible. Le seuil de détection pour le test NADAL® FOB75 a été choisi de manière à ce que le test présente une sensibilité élevée. Lors de l'utilisation à des fins de dépistage, il convient de tenir compte des directives locales.
- La précision du test dépend de la qualité de l'échantillon. Des résultats erronés peuvent résulter d'un prélèvement ou d'un stockage inapproprié de l'échantillon (cf. Chapitre 8 « Recueil, préparation et conservation des échantillons »).
- La présence de sang dans les selles peut avoir d'autres causes qu'une hémorragie colorectale, comme des hémorroïdes, du sang dans les urines ou une irritation gastrique. Le sang menstruel, des blessures mineures (p. ex. dues à des selles dures, à des médicaments administrés par voie rectale ou à des examens rectaux digitaux) ou des maladies (p. ex. des diarrhées ou des maladies inflammatoires de l'intestin) peuvent également entraîner la présence de sang dans les selles. Les médicaments qui inhibent la coagulation du sang ou qui irritent la muqueuse intestinale sont également suspectés d'augmenter la tendance aux saignements. Toutefois, l'influence des médicaments fait l'objet de controverses, car les études ne révèlent souvent aucune différence significative quant à la valeur prédictive positive. Pour une revue de synthèse, voir la référence 7.
- Des résultats négatifs n'excluent pas un saignement, car le sang peut être réparti de manière inégale dans les échantillons de selles. En outre, certains polypes et carcinomes colorectaux saignent par intermittence ou ne saignent pas du tout. Les polypes colorectaux à un stade très précoce, en particulier, ne sont donc souvent pas détectés. La coloscopie permet de détecter certaines lésions précancéreuses de manière plus fiable que l'iFOB, raison pour laquelle la coloscopie doit toujours être considérée comme la « référence absolue ». Toutefois, comme il s'agit d'une procédure d'examen invasive, elle présente un risque plus élevé pour le patient. La littérature montre que plusieurs mesures sur une courte période augmentent considérablement la sensibilité diagnostique des tests iFOB par rapport à une seule mesure, la spécificité diagnostique ne diminuant que légèrement (voir référence 10).
- Dans de rares cas, certaines substances à réaction croisée et interférentes non testées ainsi que des composants fécaux peuvent interférer avec le test et entraîner des résultats de test erronés. Si les signes et symptômes cliniques ne correspondent pas aux résultats des tests, il est

recommandé d'effectuer des tests supplémentaires en utilisant d'autres méthodes cliniques (p. ex. la coloscopie).

- Le test NADAL® FOB75 indique exclusivement la présence d'hémoglobine humaine dans l'échantillon et ne peut être employé comme seul critère de diagnostic.
- Le test NADAL® FOB75 ne permet pas de détecter les saignements dans le tractus gastro-intestinal supérieur, car l'hémoglobine est dégradée pendant le transit gastro-intestinal.
- Tous les saignements colorectaux ne sont pas dus à des polypes précancéreux ou cancéreux. Comme pour tous les tests de diagnostic, tous les résultats doivent être évalués en lien avec les autres informations cliniques qui sont à la disposition du médecin. Les résultats de test positifs doivent être clarifiés à l'aide d'examen de suivi. Des symptômes persistants malgré un résultat négatif doivent faire l'objet d'un diagnostic différentiel.

13. Performance du test

Performance clinique

Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® FOB75 a été évalué sur des échantillons cliniques dont le statut a été confirmé par un autre test rapide.

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Test NADAL® FOB75	Autre test rapide			
		Positif	Négatif	Total
	Positif	80	2	82
	Négatif	0	148	148
Total		80	150	230

Sensibilité diagnostique : >99,9% (95,5% - 100%)*

Spécificité diagnostique : 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Concordance totale : 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95 % intervalle de confiance

Performances analytiques

Seuil de détection

Le seuil de détection du test NADAL® FOB75 est de 75 ng/mL lorsque l'hémoglobine diluée dans le tampon est testée. Si le temps de lecture est prolongé, des échantillons contenant de l'hémoglobine humaine à des concentrations inférieures à 75 ng/mL peuvent également donner un résultat positif.

Plage de mesure

Lors de l'analyse des échantillons avec une concentration d'hémoglobine de 10 µg/mL, aucune altération de la formation de la ligne T (effet prozone) n'a été observée. Une légère diminution de l'intensité de la ligne T a été observée à 100 µg/mL, ce qui indique un début d'effet prozone. Des concentrations d'Hb de 1000 µg/mL dans le tampon ont toutefois été détectées de manière fiable comme étant positives. Ainsi, la plage de mesure du test se situe entre 75 ng/mL et 1000 µg/mL (= environ 3,0 µg/g à 40 mg/g dans les échantillons de selles natives, lorsque 50 mg de selles sont ajoutés au tampon). En cas de suspicion d'effet prozone, diluer l'échantillon avec le tampon d'un nouveau tube collecteur d'échantillon et répéter la mesure.

Spécificité analytique

Étude de réaction croisée

Le test NADAL® FOB75 est spécifique à l'hémoglobine humaine et ne présente pas de réaction croisée avec l'hémoglobine provenant du sang de bovins, de porcs, de lapins, de poulets, de chèvres et de chiens à des concentrations allant jusqu'à 0,5 mg/mL.

Étude d'interférence

Les substances potentiellement interférentes suivantes ont été mélangées aux contrôles sans hémoglobine et aux contrôles avec une concentration d'hémoglobine de 75 ng/mL. Aucune substance n'a montré d'interférence avec le test NADAL® FOB75.

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Acide ascorbique	0,2 mg/mL	Urée	20 mg/mL
Acide acétylsalicylique	0,2 mg/mL	Glucose	20 mg/mL
Acide oxalique	0,6 mg/mL	Caféine	0,4 mg/mL
Bilirubine	1 mg/mL	Albumine	20 mg/mL
Acide urique	0,6 mg/mL		

Précision

Répétabilité

La répétabilité a été déterminée en testant 20 reproductions de contrôles à quatre concentrations (négative, 40 ng/mL, 75 ng/mL et 1000 ng/mL d'hémoglobine). Les tests ont été réalisés sur une journée, par un opérateur, avec 3 lots de tests NADAL® FOB75, sur un même site. Plus de 99 % des échantillons ont été correctement déterminés (20/20 tests corrects par concentration, intervalle de confiance de 95 % : 95,5 % - 100 % pour chaque lot). Le test NADAL® FOB75 a indiqué une répétabilité admissible.

Reproductibilité

La reproductibilité a été déterminée en testant 5 reproductions de contrôles à quatre concentrations (négative, 40 ng/mL, 75 ng/mL et 1000 ng/mL d'hémoglobine). Les tests ont été réalisés sur 5 jours distincts, par 5 opérateurs, avec 3 lots de tests NADAL® FOB75 indépendants, sur 3 sites différents. Plus de 99 % des échantillons ont été correctement déterminés (375/375 tests corrects par concentration, intervalle de confiance de 95 % : 99,8 % - 100 %). Le test NADAL® FOB75 a indiqué une répétabilité admissible.

14. Déclaration d'incidents graves

En cas d'incidents graves liés à la performance du test NADAL® FOB75, veuillez en informer immédiatement nal von minden GmbH et les autorités compétentes. Si possible, ne **pas** jeter le test utilisé et les composants correspondants du kit de test.

15. Bibliographie

- Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
- Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
- Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
- Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30

5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 EB

1. Uso previsto

El test NADAL® FOB75 es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral (test inmunológico de sangre oculta en heces, iFOBT) para la detección cualitativa de hemoglobina humana en muestras fecales humanas. El test está diseñado para usarse como ayuda en el diagnóstico de patologías del tracto gastrointestinal inferior (consulte la sección 12 "Limitaciones"). El procedimiento de test no está automatizado y no requiere formación ni cualificación especial. El test NADAL® FOB75 ha sido diseñado solo para uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

El cáncer colorrectal es uno de los tipos de cáncer más habitualmente diagnosticados y una de las principales causas de muerte por cáncer. La detección de sangre oculta en heces puede aumentar las posibilidades de detectar cáncer colorrectal en una etapa temprana, lo que reduciría la mortalidad. Los anteriores test FOB disponibles comercialmente se basaban en el método Guaiac, que requiere una dieta especial antes del test para evitar resultados inexactos causados, por ejemplo, por el grupo hemo o las peroxidases que se encuentran en algunos alimentos. Por esta razón, se desarrollaron test inmunológicos para la detección específica de hemoglobina humana en muestras fecales. Varios estudios han demostrado que los métodos inmunoquímicos son superiores al método Guaiac en términos de especificidad analítica, sensibilidad diagnóstica y operatividad para detectar adenomas avanzados y carcinomas colorrectales en el tracto gastrointestinal inferior.

Valores esperados

Casi el 55% de todos los casos de cáncer colorrectal ocurren en las regiones más desarrolladas. La incidencia varía en todo el mundo hasta en un factor de 10. Las tasas estandarizadas por edad más altas se pueden encontrar en Australia/Nueva Zelanda (ASR 44,8 y 32,2 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente) y las más bajas en África occidental (ASR 4,5 y 3,8 por 100.000 hombres y mujeres, respectivamente). La detección de sangre oculta ("oculta") en muestras de heces puede aumentar las posibilidades de detección temprana del cáncer colorrectal y, por lo tanto, reducir las tasas de mortalidad.

3. Principio del test

El test NADAL® FOB75 permite la detección de hemoglobina humana mediante la interpretación visual del desarrollo del color en la tira de test interna. En la región de la línea de test (T) de la membrana se inmovilizan los anticuerpos monoclonales contra la hemoglobina humana. Durante el test, la muestra reacciona con otros anticuerpos contra hemoglobina humana conjugados con partículas coloreadas que se encuentran recubriendo el hisopo para la muestra del casete de test. A continuación, la mezcla migra por acción capilar a lo largo de la membrana e interactúa con los reactivos. Si hay una cantidad suficiente de hemoglobina en la muestra, se desarrollará una línea de color en la región de la línea de test (T) de la membrana. La presencia de esta línea coloreada indica un resultado positivo, mientras que su ausencia indica un resultado negativo.

La aparición de una línea coloreada en la región de control (C) sirve como control del procedimiento, indicando que el

volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 20 casetes de test NADAL® FOB75
- 20 tubos con búfer "Buffer" para la recolección de la muestra*
- 1 manual de instrucciones

*que contiene el siguiente conservante: ProClin™ 300: <0,03%.

No se requiere etiquetado de peligro para ProClin™ 300 de acuerdo con el Reglamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. Las concentraciones están por debajo del umbral de exención de <0,03%.

5. Materiales adicionales

- Cronómetro
- Opcional: recolectores de heces
- Opcional: bolsas de transporte
- Opcional: instrucciones para el paciente sobre la recolección de muestras fecales (Ref. 0705aI00524)
- Opcional: contenedores para la recolección de muestras (si se requiere una muestra fecal sin diluir y el paso de dilución se debe realizar inmediatamente antes de la prueba)

6. Almacenamiento y estabilidad

Almacene los kits de test a 2-30°C hasta su fecha de caducidad. Los casetes de test se mantienen estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Los casetes de test deben permanecer en los envases de aluminio hasta su uso. No congele los kits de test. No utilice los test después de la fecha de caducidad indicada en el envase. Proteja los componentes del kit de test de cualquier contaminación. No utilice los componentes del kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todas las instrucciones de uso antes de realizar el test.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice los componentes del kit de test si el envase original está dañado.
- Los test son de un solo uso.
- No añada muestras en el área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo tubo de recolección para cada una.
- No sustituya ni mezcle componentes de diferentes kits de test.
- No utilice el búfer si está descolorido o turbio. La decoloración o la turbidez pueden ser un signo de contaminación microbiana.
- No coma, beba o fume en la zona donde se manipulen las muestras y los kits de test.

- Utilice ropa protectora como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o del estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patógenos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

La muestra fecal puede transferirse al tubo de recolección de muestras que contiene búfer directamente por el paciente o por personal cualificado.

Si se requiere una muestra fecal nativa sin diluir, el paciente puede recolectar la muestra en un recipiente de recolección de muestras secas (no incluido en el kit de test). A continuación, la muestra fecal se transfiere al tubo de recolección de muestras que contiene búfer en la consulta del médico o en el laboratorio.

Nota: instruya al paciente sobre la recolección, el almacenamiento y el transporte óptimos de las muestras.

Notas sobre la recolección y el almacenamiento de muestras:

El test NADAL® FOB75 está diseñado para usarse únicamente con muestras fecales humanas. Los pacientes no deben recolectar muestras durante su período menstrual ni 3 días antes o después del mismo, tampoco si tienen hemorroides sangrantes, sangre en la orina o si experimentan diarrea o movimientos intestinales muy forzados.

La aspirina y otros medicamentos tomados en exceso pueden causar irritación gastrointestinal, resultando en sangrado oculto. Si es posible, dichas sustancias deben suspenderse o evitarse, previa consulta con el médico, durante al menos 48 horas antes del test.

No son necesarias restricciones dietéticas antes del test. Se sospecha que el alcohol irrita los intestinos y debe evitarse durante al menos 48 horas antes de realizar el test.

La orina y la dilución excesiva de las muestras con agua del inodoro pueden dar lugar a resultados de test inexactos. Se recomienda recolectar muestras fecales utilizando un recolector de heces.

Realice el test tan pronto como sea posible después de la recolección de las muestras. Si el paciente no puede llevar el tubo de recolección de muestras al médico inmediatamente, la muestra puede almacenarse en búfer y refrigerarse a 2-8°C durante un máximo de 3 días. Durante el transporte de la muestra al médico, no se requiere enfriamiento ininterrumpido. Sin embargo, el transporte debe realizarse

rápidamente, ya que puede producirse una degradación lenta de la hemoglobina a temperaturas cálidas. A temperatura ambiente (15-25°C), el transporte no debe exceder las 48 horas. Si el test no se realiza en el consultorio/laboratorio del médico inmediatamente después de recibir la muestra, se puede almacenar refrigerada allí por un máximo de 3 días más. Si el test se retrasa, se pueden congelar las muestras fecales en búfer a -20°C durante un máximo de 2 meses. Evite ciclos múltiples de congelación-descongelación.

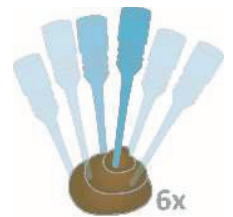
La hemoglobina se descompone rápidamente en muestras fecales nativas sin diluir. Por lo tanto, muchos laboratorios recomiendan que el paciente devuelva la muestra recolectada lo antes posible, preferiblemente el mismo día. Si no se va a analizar una muestra fecal inmediatamente después de recibirla en el consultorio/laboratorio del médico, debe mantenerse congelada hasta el momento del test y luego analizarse de inmediato.

Preparación de las muestras:

1. Sostenga el tubo de recolección de muestras en posición vertical y retire el aplicador desenroscando la tapa azul claro. Tenga cuidado de no derramar ni salpicar la solución búfer del tubo de recolección.



2. Recolecte aprox. 50 mg de heces insertando el aplicador en al menos 6 áreas diferentes de la muestra fecal. Evite sacar la muestra fecal.



Nota: asegúrese de insertar el bastoncillo aplicador 6 veces seguidas en la muestra fecal. NO introduzca de nuevo el bastoncillo aplicador en el tubo entre la recolección de las 6 muestras. Tenga cuidado de no derramar líquido del tubo. La calidad de la muestra y el cumplimiento de estas instrucciones pueden afectar al resultado del test.



3. Vuelva a colocar el bastoncillo aplicador, junto con la muestra fecal, en el tubo de recolección de muestras y enrosque con fuerza la tapa azul claro para cerrarla.

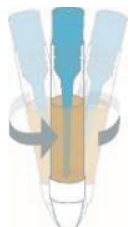


4. Agite el tubo de recolección para mezclar bien la muestra y el búfer.

9. Procedimiento del test

Lleve los test, las muestras, el búfer y/o controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar el test.

1. Retire el casete de test de su envase y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.



2. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.
3. Agite el tubo de recolección para asegurar una buena dispersión de la muestra.

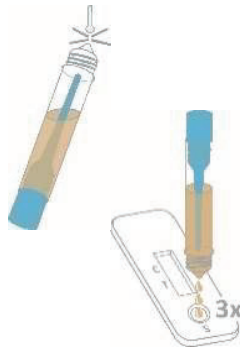
4. Desenrosque la tapa blanca y rompa la punta del tubo con un trozo de pañuelo de papel.

5. Sosteniendo el tubo de recolección de muestras en forma vertical, transfiera 3 gotas de la solución de muestra al pocillo de la muestra (S) del casete de test.

Evite la formación de burbujas de aire en el pocillo de muestras (S) y no añada ninguna solución en la región de resultados.

6. Active el cronómetro.

7. Espere a que aparezca la línea/s coloreada/s. Lea el resultado del test después de 5 minutos exactamente. No interprete los resultados después de más de 5 minutos.



12. Limitaciones

- Solo apto para uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. El test debe utilizarse únicamente para la detección cualitativa de hemoglobina en muestras fecales humanas.
- Ni el valor cuantitativo ni la tasa de aumento/disminución de la concentración de hemoglobina humana pueden determinarse utilizando este test cualitativo.
- Se han discutido los ajustes al punto de corte para los test FOB (p. ej., según la edad y el sexo del paciente) en la literatura reciente (consulte las referencias 8 y 9). En general, cuanto menor sea el punto de corte, mayor será la sensibilidad y menor la especificidad. Se eligió el límite de detección para el test NADAL® FOB75 para que el test tenga una alta sensibilidad. Cuando se utiliza con fines de detección, se deben seguir las pautas recomendadas localmente.
- La precisión del test depende de la calidad de la muestra. Es posible que se produzcan resultados de test inexactos debido a la recolección o el almacenamiento inadecuados de las muestras (consulte el apartado 8, "Recolección de muestras y preparación").
- Además del sangrado colorrectal, la presencia de sangre en las heces puede tener diferentes causas, como hemorroides, sangre en la orina o irritación estomacal. La sangre menstrual, las lesiones menores (p. ej. por heces duras, medicación rectal o exámenes rectales digitales) o enfermedades (p. ej. enfermedad diarreica, enfermedad inflamatoria intestinal) también pueden provocar sangre en las heces. También se sospecha que los fármacos que inhiben la coagulación de la sangre o irritan la mucosa intestinal exacerban las tendencias hemorrágicas. Sin embargo, la influencia de los fármacos es controvertida, ya que los estudios a menudo no demuestran diferencias significativas en el valor predictivo positivo. Para una revisión completa, consulte la referencia 7.
- Los resultados negativos no excluyen el sangrado, ya que la sangre puede estar distribuida de manera desigual en las muestras fecales humanas. Además, algunos pólipos y carcinomas colorrectales pueden sangrar de forma intermitente o no sangrar en absoluto. En particular, los pólipos colorrectales en las primeras etapas a menudo pasan desapercibidos. Algunos precursores del cáncer se detectan de forma más fiable mediante la colonoscopia que con iFOBt, por lo que la colonoscopia sigue considerándose el "estándar de oro". Sin embargo, como procedimiento de exploración invasivo, supone un mayor riesgo para el paciente. La literatura demuestra que múltiples mediciones en un corto período de tiempo aumentan significativamente la sensibilidad diagnóstica de las pruebas iFOB en comparación con una sola medición, con solo una ligera disminución en la especificidad diagnóstica (consulte la referencia 10).
- En casos raros, algunas sustancias de reacción cruzada e interferencia no probadas, así como componentes fecales, pueden interferir con la prueba y causar resultados inexactos. Si los signos y síntomas clínicos no son consistentes con los resultados del test, se recomienda realizar pruebas adicionales utilizando otros métodos clínicos (por ejemplo, cultivo bacteriano).

10. Interpretación del resultado

Positivo:

Aparece una línea coloreada en la región de control (C) y una línea coloreada en la región de test (T).



Nota: la intensidad del color en la región de la línea de test (T) puede variar en función de la concentración del analito presente en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test (T) se debe considerar positiva. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito presente en las muestras.

Negativo:

Aparece una línea coloreada en la región de control (C). No aparece ninguna línea en el área de la línea de test (T).



No válido:

No aparece la línea de control (C). Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y se deben descartar.



Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.

Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El casete contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control (C) se considera un control interno del procedimiento. Confirma un volumen de muestra adecuado, una técnica de procedimiento correcta y que la membrana se ha empapado suficientemente.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)* recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

- El test NADAL® FOB75 solo detecta la presencia de hemoglobina humana en las muestras y no debe utilizarse como único criterio para un diagnóstico.
- El test NADAL® FOB75 no es adecuado para detectar hemorragias en el tracto gastrointestinal superior, ya que la hemoglobina se degrada a su paso.
- No todos los sangrados colorrectales sangran debido a pólipos cancerosos o precancerosos. Como ocurre con todos los test de diagnóstico, todos los resultados deben ser interpretados por un médico junto con otra información clínica disponible. Los resultados positivos de los test deben aclararse mediante exámenes de seguimiento. Los síntomas persistentes a pesar de un resultado negativo deben aclararse mediante un diagnóstico diferencial.

13. Características del rendimiento

Rendimiento clínico

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

El test NADAL® FOB75 se evaluó utilizando muestras clínicas cuyo estado se confirmó mediante otro test rápido.

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Test NADAL® FOB75	Otro test rápido			
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	80	2	82
	Negativo	0	148	148
Total		80	150	230

Sensibilidad de diagnóstico: >99,9% (95,5% - 100%)*

Especificidad de diagnóstico: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Concordancia general: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% de intervalo de confianza

Rendimiento analítico

Límite de detección

El límite de detección del test NADAL® FOB75 es de 75 ng/mL si se analiza hemoglobina diluida en búfer. En el caso de retrasos en los tiempos de lectura de los resultados, las muestras que contengan hemoglobina humana en concentraciones inferiores a 75 ng/mL también pueden mostrar un resultado positivo.

Intervalo de medición

No se observó ningún efecto adverso en la formación de la línea T (efecto prozona) al analizar muestras que contenían una concentración de hemoglobina de hasta 10 µg/mL. A 100 µg/mL se observó una ligera disminución en la intensidad de la línea T, lo que es indicativo del comienzo de un efecto prozona. Sin embargo, la concentración de Hb de hasta 1000 µg/mL en el búfer se detectó de forma fiable como positiva. Por lo tanto, el rango de medición del test está entre 75 ng/mL y 1000 µg/mL (= 3,0 µg/g a 40 mg/g en muestras fecales nativas si se transfieren 50 mg de heces al búfer). Si sospecha un efecto prozona, diluya la muestra con el búfer de un tubo de recolección nuevo y repita la medición.

Especificidad analítica

Estudio de reactividad cruzada

El test NADAL® FOB75 es específico para la hemoglobina humana y no muestra reacción cruzada con la hemoglobina de sangre bovina, porcina, de conejo, de pollo, de cabra y de perro en concentraciones de hasta 0,5 mg/mL.

Estudio de interferencia

Se añadieron las siguientes sustancias potencialmente interferentes a los controles sin hemoglobina y a los controles que contenían una concentración de hemoglobina de 75 ng/mL. Las sustancias no mostraron interferencia con el test NADAL® FOB75.

Sustancia	Concentración	Sustancia	Concentración
Ácido ascórbico	0,2 mg/mL	Urea	20 mg/mL
Ácido acetilsalicílico	0,2 mg/mL	Glucosa	20 mg/mL
Ácido oxálico	0,6 mg/mL	Cafeína	0,4 mg/mL
Bilirrubina	1 mg/mL	Albúmina	20 mg/mL
Ácido úrico	0,6 mg/mL		

Precisión

Repetibilidad

Se estableció la repetibilidad analizando 20 réplicas de controles a cuatro niveles de concentración (negativo, 40 ng/mL, 75 ng/mL y 1000 ng/mL de hemoglobina). El test fue realizado por un operador utilizando 3 lotes del test NADAL® FOB75 en un sitio en un día. Se identificaron correctamente >99% de las muestras (20/20 test correctos por concentración, intervalo de confianza del 95%: 95,5% - 100% para cada lote). El test NADAL® FOB75 demostró una repetibilidad aceptable.

Reproducibilidad

Se estableció la reproducibilidad analizando 5 réplicas de controles a cuatro niveles de concentración (negativo, 40 ng/mL, 75 ng/mL y 1000 ng/mL de hemoglobina). Los test fueron realizados por 5 operadores usando 3 lotes independientes de test NADAL® FOB75 en 3 lugares distintos en 5 días diferentes. Se identificaron correctamente >99% de las muestras (375/375 test correctos por concentración, intervalo de confianza del 95%: 99,8% - 100%). El test NADAL® FOB75 demostró una reproducibilidad aceptable.

14. Informe de incidente grave

En caso de cualquier incidente grave relacionado con el rendimiento del test NADAL® FOB75, informe inmediatamente a nal von minden GmbH y a la autoridad competente. Si todavía es posible, **no** elimine el test usado y los componentes del kit de test correspondientes.

15. Referencias

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30
5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician.(2012); 58(9): 939-948

8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 MP

1. Uso previsto

Il test NADAL® FOB75 è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale (test immunologico per sangue occulto nelle feci, iFOBT) per il rilevamento qualitativo dell'emoglobina umana in campioni di feci umane. Il test ha lo scopo di essere di aiuto per la diagnosi di patologie del tratto gastrointestinale inferiore (vedi sezione 12 'Limiti del test'). La procedura del test non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica specifica. Il test NADAL® FOB75 è concepito solo per uso professionale.

2. Introduzione e significato clinico

Il carcinoma del colon è una delle forme tumorali diagnosticate più di frequente e una delle principali cause di morte per cancro. L'analisi per il rilevamento di sangue occulto nelle feci può aumentare le possibilità di individuare questa forma di cancro fin dallo stadio precoce del suo sviluppo, riducendo quindi il tasso di mortalità. In precedenza, i test in commercio FOB si basavano sul metodo Guaiac, che richiede una dieta speciale prima del test per evitare risultati incorretti causati da, per esempio, eme oppure perossidasi che si trovano in alcuni cibi. Per questa ragione, test immunologici sono stati sviluppati per il rilevamento specifico dell'emoglobina umana in campioni di feci. Diversi studi hanno dimostrato che i metodi immunochimici sono superiori al metodo Guaiac in termini di specificità analitica, sensibilità diagnostica e operabilità quando individua adenomi in stato avanzato e carcinomi del colon-retto nella parte inferiore del tratto gastrointestinale.

Valori previsti

Circa il 55% di tutti i casi di cancro al colon avvengono in paesi più sviluppati. L'incidenza varia a livello mondiale fino a un valore di 10. I tassi più alti standardizzati per età si trovano in Australia/Nuova Zelanda (ASR 44.8 e 32.2 per 100.000 uomini e donne rispettivamente) e i più bassi in Africa occidentale (ASR 4.5 e 3.8 per 100.000 uomini e donne rispettivamente). Il rilevamento di sangue occulto ('nascosto') in campioni di feci può aumentare le possibilità del rilevamento precoce di cancro al colon e quindi ridurre il tasso di mortalità.

3. Principio del test

Il test NADAL® FOB75 è utilizzato per il rilevamento di emoglobina umana attraverso l'interpretazione visiva dello sviluppo di colore che avviene sulla membrana interna del test. Gli anticorpi monoclonali anti-emoglobina umana sono immobilizzati sulla membrana in corrispondenza dell'area della linea del test (T). Durante l'esecuzione del test, il campione reagisce con gli anticorpi anti-emoglobina umana legati a particelle colorate di cui il tampone del test a cassetta è pre-rivestito. Il composto migra poi lungo la membrana per azione capillare ed interagisce con i componenti della membrana. Nel caso in cui venga rilevata una quantità sufficiente di emoglobina nel campione, si sviluppa una linea colorata a livello della zona del test (T). La presenza di questa linea colorata indica il risultato positivo del test, mentre la sua assenza indica un risultato negativo.

La formazione di una linea colorata nella linea di controllo (C) serve come un controllo di procedura, indicando che è stato utilizzato un volume sufficiente di campione e che la

migrazione lungo la membrana è avvenuta in maniera corretta.

4. Reagenti e materiali forniti

- 20 test NADAL® FOB75 a cassetta
- 20 provette per la raccolta del campione con soluzione (Buffer)*
- 1 istruzioni per l'uso

*La soluzione ("buffer") contiene i seguenti conservanti: ProClin™ 300: <0,03%.

Non è richiesta un'etichettatura per materiali pericolosi per il ProClin™ 300 secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008 CLP. Le concentrazioni sono inferiori alla soglia di esenzione di <0,03%.

5. Altri materiali richiesti

- Timer
- Opzionale: Collettori feci
- Opzionale: Borse per il trasporto
- Opzionale: Istruzioni per il paziente per la raccolta del campione di feci (Ref. 0705al00524)
- Opzionale: Contenitori per la raccolta del campione (se è richiesto un campione non diluito e la fase di diluizione è da effettuarsi immediatamente prima del test)

6. Conservazione e stabilità

I kit devono essere conservati a 2-30°C fino alla data di scadenza. I test a cassetta rimangono stabili fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test a cassetta vanno conservati nella loro confezione fino al loro utilizzo. Non congelare i kit di test. Non utilizzare i test oltre la data di scadenza. Fare attenzione a proteggere i componenti del kit del test dalla contaminazione. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

7. Avvertenze e precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima di eseguire il test.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare componenti del kit di test se l'imballaggio primario è danneggiato.
- Test monouso.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata utilizzando sempre una nuova provetta di raccolta per ogni campione ottenuto.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non utilizzare la soluzione se questa dovesse risultare scolorita oppure torbida. Sbiadimento o torbidezza possono essere indicativi di contaminazione microbica.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.

- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi e siano utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e raccolta del campione

I campioni fecali possono essere collocati nella provetta per la raccolta dei campioni contenente la soluzione o direttamente dal paziente o da personale qualificato.

Se è richiesto un campione non diluito, il paziente può raccogliere il campione in un contenitore di campioni secco (non incluso nel kit del test). Il campione di feci è quindi trasferito nella provetta per la raccolta del campione contenente la soluzione nello studio del medico o nel laboratorio.

Nota bene: si invitano i pazienti a seguire attentamente le procedure consigliate per la raccolta, conservazione e trasporto del campione.

Note sulla preparazione e raccolta del campione:

Il test NADAL® FOB75 è concepito per essere utilizzato esclusivamente con campioni fecali umani. Si invitano i pazienti a non effettuare la raccolta del campione durante il periodo mestruale (3 giorni prima o dopo), in caso di sanguinamento dovuto ad emorroidi, in caso di presenza di sangue nelle urine o se hanno diarrea o peristalsi intestinale.

L'abuso di aspirina e altri medicinali potrebbe causare irritazioni gastrointestinali e risultare in sanguinamento occulto. Se possibile, si consiglia di sospendere o evitare l'utilizzo di tali sostanze – in seguito ad un confronto con il medico- almeno 48 ore prima di eseguire il test.

Non è necessario adottare alcuna particolare dieta prima dell'esecuzione del test. Si sospetta che l'alcool irriti l'intestino e si dovrebbe evitare da almeno 48 ore prima di eseguire il test.

Urina e diluizione eccessiva del campione con acqua di scarico potrebbe portare a risultati erranei. Si consiglia la raccolta dei campioni di feci con un collettore per le feci.

Effettuare il test il prima possibile dopo la raccolta dei campioni. Qualora non fosse possibile per il paziente portare immediatamente la provetta di raccolta del campione al dottore, il campione può essere conservato in una soluzione e refrigerato a 2-8°C per al massimo 3 giorni. Durante il trasporto del campione al dottore, non è necessario mantenere una temperatura refrigerante. In ogni modo il trasporto deve essere effettuato rapidamente, dato che un

lento degrado dell'emoglobina può avvenire ad alte temperature. Il trasporto a temperatura ambiente (15-25°C) non deve superare le 48 ore. Se il test non è effettuato nello studio medico immediatamente dopo aver ricevuto il campione, può essere conservato a basse temperature per un massimo di 3 giorni. Se il test viene ritardato, il campione di feci in soluzione può essere congelato a -20°C per un massimo di 2 mesi. Evitare cicli di congelamento e scongelamento dei campioni.

L'emoglobina si deteriora rapidamente in campioni di feci non diluiti. Molti laboratori dunque consigliano che il paziente consegni il campione al più presto, preferibilmente il giorno stesso. Se il campione di feci non è testato immediatamente dopo averlo ricevuto nello studio del dottore, deve essere mantenuto congelato fino al momento del test e poi testato immediatamente.

Preparazione del campione:

1. Mantenere la provetta di raccolta verticalmente ed estrarre l'applicatore svitando il tappo blu. Fare attenzione a non versare la soluzione di diluizione dalla provetta di raccolta.
2. Raccogliere circa 50 mg di feci inserendo l'applicatore in almeno 6 punti differenti del campione di feci raccolto. Evitare di porzionare il campione di feci.

Nota bene: assicuratevi di inserire l'applicatore in almeno 6 punti differenti del campione di feci. NON inserire nuovamente l'applicatore nella provetta durante la raccolta dei 6 volumi di campione necessari. Fare attenzione a non versare il fluido dalla provetta di raccolta. La qualità del campione e il rispetto di tali procedure influenzerà il risultato del test.

3. Una volta raccolta la quantità di campione sufficiente, inserire nuovamente l'applicatore all'interno della provetta insieme al campione raccolto e chiudere con fermezza il tappo blu.
4. Agitare la provetta al fine di mescolare meticolosamente la soluzione ed il campione.



9. Procedura del test

Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°) prima di eseguire il test.

1. Rimuovere il test a cassetta NADAL® FOB75 dalla confezione ed utilizzare il test appena possibile. I risultati migliori si ottengono se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura dell'involucro di alluminio. Etichettare il test a cassetta con il nominativo del paziente o con il numero identificativo corrispondente.
2. Posizionare il test a cassetta su una superficie piana e pulita.

3. Agitare la provetta in modo da assicurare la buona dispersione del campione.

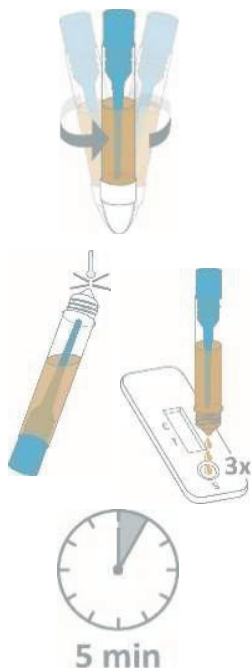
4. Svitare il tappo bianco e rompere la punta della provetta utilizzando un pezzo di tessuto.

5. Mantenendo verticalmente la provetta, versare 3 gocce di soluzione nel pozzetto di raccolta del campione (S) del test a cassetta.

Evitare la formazione di bolle d'aria nel pozzetto di raccolta del campione (S) ed evitare l'aggiunta di qualsiasi soluzione nell'area del risultato.

6. Avviare il timer.

7. Attendere la comparsa delle linee colorate. Leggere il risultato del test entro 5 minuti esatti. Non interpretare i risultati dopo più di 5 minuti.



10. Interpretazione dei risultati

Positivo:

si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea colorata nella regione della linea del test (T).



Nota bene: l'intensità del colore della linea del test nella regione della linea del test (T) varia in base alla concentrazione degli analiti presenti nel campione. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test (T) va considerata come indicativa di risultato positivo. Questo è un test qualitativo ed in quanto tale non può essere utilizzato per determinare la concentrazione degli analiti nel campione.

Negativo:

si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo (C). Non si sviluppa nessuna linea nella regione della linea del test (T).



Non valido:

la linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione.



In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.

Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

11. Controllo qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta:

la presenza di una linea colorata nell'area di controllo del test (C) è da considerarsi quale controllo procedurale interno. Conferma che è stato utilizzato un volume di campione sufficiente e che sono state applicate tecniche procedurali corrette e un adeguato assorbimento della membrana.

Buone Norme di Laboratorio (GLP) raccomandano l'uso di controlli esterni dei materiali per assicurare la corretta prestazione del test.

12. Limiti del test

- Il test NADAL® FOB75 è concepito esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Si consiglia di utilizzare il test solo per la rilevazione qualitativa di emoglobina umana in campioni fecali.
- Nessun valore quantitativo né il tasso di aumento/diminuzione della concentrazione dell'emoglobina umana può essere determinata usando questo test quantitativo.
- Modifiche al limite per i test FOB sono stati discussi (per esempio a seconda dell'età e genere dei pazienti) nella letteratura recente (vedere referenze 8 e 9). In generale, più basso è il limite, più alta è la sensibilità e più bassa la specificità. Il limite di detenzione del test NADAL® FOB75 è stato scelto così che il test abbia una sensibilità più alta. Quando utilizzato per ragioni di controllo, si dovrebbero seguire le linee guida specifiche locali.
- L'esattezza del test dipende dalla qualità del campione. Risultati inesatti del test possono accadere a causa della raccolta o conservazione non corretta del campione (vedere sezione 8 'Preparazione e raccolta del campione').
- Oltre che al sanguinamento colon rettale, la presenza di sangue nelle feci può avere diverse cause come emorroidi, sangue nelle urine o irritazione dello stomaco. Sangue mestruale, piccole ferite (per esempio dovute a feci dure, medicazioni per via rettale o digitale rettale) o malattie (per esempio diarrea, irritazione dell'intestino) anch'esse possono comportare sangue nelle feci. I medicinali che inibiscono il coagulo del sangue o irritano la mucosa intestinale, si considera peggiorino la tendenza al sanguinamento. In ogni caso, l'effetto dei medicinali è in discussione, dato che gli studi non dimostrano differenze significative nei valori predittivi positivi. Per un'analisi completa, vedere la referenza 7.
- Risultati negativi non implicano l'assenza di sanguinamento, dato che il sangue può essere distribuito in maniera non uniforme. Inoltre certe tipologie di polipi o di cancro provocano sanguinamenti intermittenti o non sanguinano per niente. In particolare, polipi colon retali ad uno stadio precoce possono passare facilmente inosservati. Alcune avvisaglie cancerogene vengono rilevate in maniera più affidabile usando la colonscopia piuttosto che iFOB, ragione per cui la colonscopia rimane considerata come lo standard di riferimento ('gold standard'). Comunque, essendo un esame invasivo, mette il paziente più a rischio. Gli studi dimostrano che molteplici misurazioni in un breve periodo di tempo aumentano in maniera significativa la sensibilità diagnostica dei test iFOB quando viene comparata ad un'unica misurazione, con solamente una lieve diminuzione nella specificità diagnostica (vedi referenza 10).

- In rari casi, alcune sostanze non testate con reattività incrociata e sostanze interferenti, così come le componenti fecali, possono interferire con il test e causare risultati inesatti. Se segnali e sintomi clinici non sono in linea con i risultati dei test, test aggiuntivi che utilizzino altri metodi clinici (per esempio la colonscopia) sono consigliati.
- Il test NADAL® FOB75 è concepito solamente per l'identificazione di emoglobina umana in campioni e non dovrebbe essere usato come unico criterio per la diagnosi.
- Il test NADAL® FOB75 non è adatto a identificare sanguinamenti nella parte superiore del tratto intestinale, dato che l'emoglobina si deteriora quando vi passa.
- Non tutti i sanguinamenti colon retti sono dovuti a polipi cancerosi o precancerosi. Come per tutti i test di diagnostica, la conferma di una diagnosi dovrebbe essere fatta esclusivamente dal medico dopo una accurata valutazione di tutte le analisi cliniche e di laboratorio riguardanti il paziente. Risultati positivi devono essere chiariti attraverso ulteriori esami. La persistenza dei sintomi nonostante il risultato negativo di un test deve essere chiarito con una diagnosi differenziale.

13. Caratteristiche tecniche

Performance clinica

Sensibilità e specificità diagnostica:

il test NADAL® FOB75 è stato valutato usando campioni clinici il cui status è stato confermato usando un altro test rapido.

I risultati sono presenti nella tabella seguente:

Test NADAL® FOB75	Un altro test rapido			
		Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	80	2	82
	Negativo	0	148	148
	Totale	80	150	230

Sensibilità diagnostica: >99,9% (95,5% - 100%)*

Specificità diagnostica: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Andamento complessivo: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% Accuratezza

Prestazioni analitiche

Limiti di rilevazione

Il limite di rilevamento nel test NADAL® FOB75 è 75 ng/mL se viene testata l'emoglobina diluita in una soluzione. Nel caso di lettura in ritardo dei risultati del test, il campione contenente emoglobina umana con concentrazione sotto i 75 ng/mL può mostrare risultati positivi.

Campo di misurazione

Non è stato osservato nessun effetto avverso (effetto prozona) alla formazione della linea T nel testare campioni contenenti una concentrazione di emoglobina fino a 10 µg/mL. A 100 µg/mL viene osservata una leggera diminuzione nell'intensità della linea T, che indica l'inizio dell'effetto prozona. In ogni caso, una concentrazione fino a Hb fino 1000 µg/mL in una soluzione, è stata individuata in maniera affidabile come positiva. Quindi, l'intervallo di misurazione del test è tra 75 ng/mL e 1000 µg/mL (= 3,0 µg/g a 40 mg/g in campioni fecali se sono state collocate 50mg di feci nella soluzione). Se si sospetta di un effetto prozona,

diluite il campione con una soluzione da una nuova provetta di raccolta e ripetete la misurazione.

Specificità analitica

Reattività incrociata

Il test NADAL® FOB75 è specifico per emoglobina umana e non ha mostrato episodi di reattività incrociata con emoglobina proveniente da bovini, tacchini, maiali, conigli, polli, cavalli o capre in concentrazioni fino a 0,5 mg/mL.

Studio di interferenza

Controlli senza emoglobina e controlli contenenti una concentrazione di emoglobina di 75 ng/mL sono stati addizionati con le seguenti sostanze potenzialmente interferenti. Le sostanze non mostrano di interferire con il test NADAL® FOB75.

Sostanza	Concentrazione	Sostanza	Concentrazione
Acido Ascorbico	0,2 mg/mL	Urea	20 mg/mL
Acido Acetilsalilico	0,2 mg/mL	Glucosio	20 mg/ml
Acido Ossalico	0,6 mg/mL	Caffeina	0.4 mg/mL
Bilirubina	1 mg/mL	Albumina	20 mg/mL
Acido Urico	0,6 mg/mL		

Precisione

Ripetibilità

La ripetibilità è stata stabilita testando 20 repliche di controllo a quattro livelli di concentrazione (negativa, 40 ng/mL, 75 ng/mL e 1000 ng/mL di emoglobina). I test sono stati effettuati da un operatore usando 3 lotti dei test NADAL® FOB75 uno al giorno. >99% dei campioni è stato identificato correttamente (20/20 test corretti per concentrazione, accuratezza del 95%: 95,5% - 100% per ciascun lotto). Il test NADAL® FOB75 ha dimostrato una ripetibilità accettabile.

Riproducibilità

Riproducibilità è stata stabilita testando 5 repliche di controllo a quattro livelli di concentrazione (negativa, 40 ng/mL, 75 ng/mL e 1000 ng/mL di emoglobina). I test sono stati effettuati da 5 operatori usando 3 lotti NADAL® FOB75 indipendenti in tre siti diversi in 5 giorni diversi. >99% dei campioni sono stati identificati correttamente (375/375 test corretti per concentrazione, 95% intervallo: 99,8% - 100%). Il test NADAL® FOB75 ha dimostrato una riproducibilità accettabile.

14. Segnalazione di incidenti gravi

In caso di gravi incidenti legati all'esecuzione del test NADAL® FOB75, si prega di informare immediatamente nal von minden GmbH e l'autorità competente. Se possibile, **non** smaltire il test utilizzato e i relativi componenti del kit di prova.

15. Bibliografia

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30

5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; *Am J Gastroenterol* (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; *Can Fam Physician*.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> *Endoscopy* 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: *Gastroenterology*; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: *Hepatogastroenterology*, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 CDL

1. Zastosowanie

NADAL® FOB75 QUANT to chromatograficzny test immunologiczny (immunologiczny test na krew utajoną w kale, iFOBT) w formie przepływu bocznego do ilościowego wykrywania ludzkiej hemoglobiny w próbkach kału. Test jest przeznaczony jako pomoc w diagnostyce patologii dolnego odcinka przewodu pokarmowego (patrz punkt 12. "Ograniczenia testu"). Test nie jest zautomatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® FOB75 przeznaczony jest wyłącznie do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej diagnozowanych nowotworów i główną przyczyną zgonów związanych z rakiem. Badania na krew utajoną w kale mogą zwiększyć szanse rozpoznania raka jelita w jego wczesnym stadium, zmniejszając tym samym umieralność. Poprzednio dostępne na rynku testy FOB opierały się na metodzie gwajakowej, która wymagała specjalnej diety przed badaniem, aby uniknąć fałszywie dodatnich wyników spowodowanych np. hemem lub peroksydazami zawartymi w niektórych pokarmach. Z tego powodu opracowano testy immunologiczne, które specyficznie wykrywają ludzką hemoglobinę w próbkach kału. Kilka badań wykazało, że metody immunochemiczne są lepsze od metody gwajakowej pod względem swoistości analitycznej, czułości diagnostycznej i łatwości zarządzania w wykrywaniu zaawansowanych gruczolaków i raków jelita grubego w dolnym odcinku przewodu pokarmowego.

Oczekiwane wartości

Prawie 55% wszystkich przypadków raka jelita grubego występuje w regionach bardziej rozwiniętych. Na całym świecie częstość występowania różni się 10-krotnie. Najwyższe wskaźniki standaryzowane względem wieku występują w Australii/Nowej Zelandii (ASR odpowiednio 44,8 i 32,2 na 100 000 mężczyzn i kobiet), a najniższe w Afryce Zachodniej (ASR odpowiednio 4,5 i 3,8 na 100 000 mężczyzn i kobiet). Badania na krew utajoną w kale mogą zwiększyć szanse rozpoznania raka jelita w jego wczesnym stadium, zmniejszając tym samym umieralność.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® FOB75 umożliwia wykrycie ludzkiej hemoglobiny poprzez wizualną interpretację rozwoju koloru na wewnętrznym pasku testowym. Przeciwciała monoklonalne przeciwko ludzkiej hemoglobinie są unieruchomione w obszarze linii testowej (T) membrany. Podczas badania próbka reaguje z przeciwciałami przeciwko ludzkiej hemoglobinie skoniugowanej z kolorowymi cząsteczkami wstępnie powleczonymi na podkładce koniugatu kasety testowej. Mieszanina wędruje przy pomocy sił kapilarnych wzdłuż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Jeśli w próbce znajduje się wystarczająca ilość hemoglobiny, w obszarze linii testowej (T) membrany pojawi się kolorowa linia. Pojawienie się tej kolorowej linii wskazuje na wynik pozytywny, podczas gdy brak linii oznacza wynik negatywny.

Pojawienie się kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej (C) służy jako kontrola procesowa i wskazuje na to, że dostarczona została wystarczająca ilość próbki, a membrana jest wystarczająco nasączona.

4. Materiały zawarte w zestawie

- 20 testów kasetowych NADAL® FOB75
- 20 probówek na próbkę z buforem „Buffer”*
- 1 instrukcja obsługi

*Bufor zawiera następujący konserwant: ProClin™ 300: <0,03%.

Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 CLP nie jest wymagane oznakowanie zagrożenia dla ProClin™ 300. Stężenia są poniżej limitu zgłoszenia wynoszącego <0,03%.

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Stoper
- Opcjonalnie: Urządzenie do pobierania kału
- Opcjonalnie: Woreczki transportowe
- Opcjonalnie: Instrukcje dla pacjenta dotyczące pobierania próbek kału (nr kat. 0705a100524)
- Opcjonalnie: Pojemnik do pobierania próbek (jeśli pożądana jest nierozcieńczona próbka kału, a etap rozcieńczania nie jest wykonywany bezpośrednio przed badaniem).

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C, do daty podanej na opakowaniu. Testy kasetowe są stabilne do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kaseta testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie stosować kontroli pozytywnej po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu. Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub probówek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie należy używać żadnych części zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Nie dawać próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej probówki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie używać bufora, jeśli pojawiła się zmiana koloru lub zmętnienie. Przebarwienia lub zmętnienie mogą być oznaką zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.

- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały odczynniki zakaźne. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantują braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, (np. unikać połknięcia lub wdychania).
- Temperatury mogą wpływać na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Próbka kału może być dodana do próbówki z buforem bezpośrednio przez pacjenta lub przez wykwalifikowany personel.

Jeśli pożądana jest nierozcieńczona natywna próbka kału, pacjent może pobrać próbkę kału do suchego pojemnika do pobierania próbek (niedołączonego do zestawu testowego). Próbka kału jest następnie dodawana do próbówki z buforem w gabinecie lub laboratorium.

Wskazówka: Należy poinstruować pacjenta w zakresie optymalnego pobierania, przechowywania i transportu próbki.

Uwagi dotyczące pobierania i przechowywania próbek:

Test NADAL® FOB75 jest przeznaczony wyłącznie do użytku z ludzkimi próbkami kału. Pacjentki nie powinny pobierać próbek kału podczas menstruacji ani 3 dni przed i po niej, w przypadku krwawienia z hemoroidów, krwi w moczu, biegunki lub *silnego forsowania wypróżnień*.

Aspiryna i inne leki przyjmowane w nadmiarze mogą wywoływać podrażnienie przewodu pokarmowego, co może prowadzić do krwawienia utajonego. Jeśli to możliwe, należy odstawić takie substancje w porozumieniu z lekarzem co najmniej 48 godzin przed badaniem.

Przed badaniem nie są wymagane żadne ograniczenia dietetyczne. Podejrzewa się, że alkohol podrażnia jelita i należy go unikać przez co najmniej 48 godzin przed badaniem.

Mocz i nadmierne rozcieńczenie próbek wodą z toalety mogą prowadzić do błędnych wyników testu. Zaleca się **zebranie kału przy pomocy urządzenia do pobierania kału**.

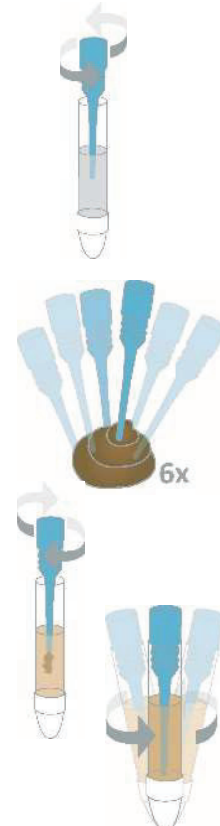
Test należy przeprowadzić bezpośrednio po pobraniu próbki. Jeśli pacjent nie ma możliwości natychmiastowego dostarczenia próbówki do lekarza, próbkę można przechowywać w buforze w lodówce w temperaturze 2-8°C przez maksymalnie 3 dni. Podczas transportu próbki do lekarza całkowite schłodzenie nie jest konieczne. Transport powinien być jednak przeprowadzony szybko, ponieważ w wysokich temperaturach może dojść do powolnej degradacji hemoglobiny. W temperaturze pokojowej (15-25°C) transport nie powinien trwać dłużej niż 48 godzin. Jeśli test nie zostanie przeprowadzony w gabinecie/laboratorium natychmiast po otrzymaniu próbki, można ją przechowywać w lodówce przez maksymalnie 3 kolejne dni. W przypadku opóźnienia testu

próbkę kału można zamrozić w buforze w temperaturze -20°C na okres do 2 miesięcy. Należy unikać ponownego zamrażania oraz rozmrażania próbek.

W nierozcieńczonych natywnych próbkach kału hemoglobina ulega szybkiej degradacji. Dlatego wiele laboratoriów zaleca, aby pobrana próbka została dostarczona przez pacjenta tak szybko, jak to możliwe, najlepiej tego samego dnia. Jeśli próbka kału nie zostanie zbadana natychmiast po jej otrzymaniu w gabinecie/laboratorium, należy ją zamrozić do czasu badania i niezwłocznie zbadać.

Przygotowanie próbki:

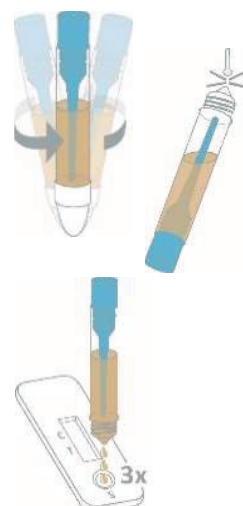
1. Trzymać próbkę pionowo, odkręcić jasnoniebieską nasadkę i wyjąć przyrząd do pobierania próbki. Zwrócić uwagę na to, aby nie rozlać lub rozpryskać roztworu buforu z próbówki.
2. Pobrać ok. 50 mg kału, nakłuwając kał przyrządem do pobierania kału, w co najmniej 6 różnych miejscach. Unikać nagromadzenia się kału na przyrządzie.
Wskazówka: Pamiętać, aby włożyć przyrząd do pobierania kału do próbki 6 razy z rzędu. Pomiędzy poszczególnymi nakłuciami nie wkładać przyrządu do pobierania próbki z powrotem do próbówki i nadal uważać, aby nie wylać płynu z próbówki. Rodzaj próbki i zgodność z tymi instrukcjami mają wpływ na wynik testu.
3. Umieścić przyrząd do pobierania próbki z próbką kału w próbówce i mocno dokręć jasnoniebieską zakrętkę.
4. Potrząsać próbką, aby próbka kału całkowicie wymieszała się z buforem.



9. Przeprowadzanie testu

Doprowadzić testy, próbki ekstrahowane buforem i/lub kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C) przed badaniem.

1. Wyciągnąć kasetę testową NADAL® FOB75 z zamkniętego opakowania foliowego i przeprowadzić test tak szybko, jak jest to tylko możliwe. Aby uzyskać najlepsze wyniki, test należy wykonać natychmiast po otwarciu opakowania foliowego. Oznaczyć kasetę testową z danymi pacjenta oraz identyfikacją kontrolną.
2. Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.
3. Wstrząsnąć próbką aby dokładnie wymieszać próbkę.
4. Odkręcić białą nakrętkę i odłamać końcówkę próbówki, używając ręcznika papierowego.
5. Trzymać pipetę pionowo i dodać 3 krople roztworu do zagłębienia na próbkę (S) na teście kasetowym.
Unikać tworzenia się pęcherzyków powietrza w zagłębieniu na próbkę (S) oraz nie aplikować roztworu do pola wyników.



6. Włączyć stoper.
7. Począć na pojawienie się kolorowej/owych linii. Wynik interpretować dokładnie po 5 minutach. Po upływie więcej jak 5 minut nie interpretować wyników.



10. Interpretacja wyników

Pozytywny

Jedna kolorowa linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej (C), druga kolorowa linia pojawi się w obszarze linii testowej (T).



Wskazówka:

Intensywność kolorów w obszarze linii testowej (T) może różnić się, w zależności od stężenia analitów, które zawarte są w próbce. Każdy odcień w obszarze linii testowej (T), należy uznać za wynik dodatni. Należy mieć na uwadze, że nie jest to test jakościowy i nie można nim określać stężenia analitów w próbce.

Negatywny

W obszarze linii kontrolnej (C) pojawia się kolorowa linia. W obszarze linii testowej (T) nie pojawia się kolorowa linia.



Nieważny

Linia kontrolna (C) nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone.



Należy sprawdzić przebieg procesu i powtórzyć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.

Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową: pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej (C) kolorowa linia, traktowana jest jako kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany.

Dobra praktyka laboratoryjna zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® FOB75 przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*. Test powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego wykrywania hemoglobiny w próbkach ludzkiego kału.
- Za pomocą tego testu jakościowego nie może być określona ani wartość ilościowa, ani tempo wzrostu/spadku stężenia ludzkiej hemoglobiny.
- W najnowszej literaturze (patrz referencje 8 i 9) omówiono dostosowanie wartości odcięcia dla testów FOB (np. w zależności od wieku i płci pacjenta). Ogólnie rzecz biorąc,

im niższa wartość odcięcia, tym wyższa czułość i niższa swoistość. Granica wykrywalności dla testu NADAL® FOB75 została wybrana tak, aby test miał wysoką czułość. W przypadku stosowania do celów badań przesiewowych należy wziąć pod uwagę lokalnie zalecane wytyczne.

- Dokładność testu zależna jest od jakości próbki. Nieprawidłowe wyniki mogą wynikać z niewłaściwego pobierania lub przechowywania próbek (patrz punkt 8. „Pobieranie, przygotowanie i przechowywanie próbek”).
- Obecność krwi w kale może być spowodowana różnymi przyczynami: hemoroidami, krwią w moczu lub podrażnieniem żołądka. Krew menstruacyjna, drobne urazy (np. spowodowane twardymi stolcami, lekami doodbytniczymi lub bezpośrednim badaniem odbytu palcem) oraz choroby (np. choroby biegunkowe, choroby zapalne jelit) mogą również prowadzić do krwi w stolcu. Podejrzenia się również, że leki hamujące krzepnięcie krwi lub podrażniające błonę śluzową jelit zwiększają skłonność do krwawień. Jednak wpływ leków jest dyskusyjny, ponieważ badania często nie stwierdzają żadnych istotnych różnic w dodatniej wartości predykcyjnej. Obszerny przegląd znajduje się w odnośniku 7.
- Wynik ujemny nie wyklucza krwawienia, ponieważ krew może być nierównomiernie rozłożona w próbkach kału. Ponadto niektóre polipy i raki jelita grubego krwawią sporadycznie lub wcale. W szczególności polipy jelita grubego na bardzo wczesnym etapie często nie są wykrywane. Kolonoskopia jest bardziej wiarygodna w wykrywaniu niektórych zmian przedrakowych niż iFOB, dlatego kolonoskopia jest nadal uważana za „złoty standard”. Jednak jako badanie inwazyjne stwarza większe ryzyko dla pacjenta. Literatura pokazuje, że wielokrotne pomiary w krótkim okresie czasu znacznie zwiększają czułość diagnostyczną testów iFOB w porównaniu z pojedynczym pomiarem, przy jedynie niewielkim spadku swoistości diagnostycznej (patrz odnośnik 10).
- W rzadkich przypadkach niektóre niezbadane substancje reagujące krzyżowo i zakłócające oraz składniki kału mogą zakłócać test i powodować fałszywe wyniki testu. Jeśli objawy kliniczne nie są zgodne z wynikami testu, zaleca się wykonanie dodatkowych badań przy użyciu innych metod klinicznych (np. kolonoskopii).
- Test NADAL® FOB75 wykazuje jedynie obecność ludzkiej hemoglobiny w próbce i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium diagnozy.
- Test NADAL® FOB75 nie jest odpowiedni do wykrywania krwawienia w górnym odcinku przewodu pokarmowego, ponieważ hemoglobina ulega degradacji podczas pasaży żołądkowo-jelitowego.
- Nie wszystkie krwawienia z jelita grubego są spowodowane polipami przedrakowymi lub rakowymi. Podobnie jak w przypadku wszystkich testów diagnostycznych, wszystkie wyniki powinny być oceniane w kontekście innych informacji klinicznych dostępnych dla lekarza. Pozytywne wyniki testu należy wyjaśnić za pomocą badań kontrolnych. Utrzymujące się objawy mimo ujemnego wyniku powinny zostać wyjaśnione w diagnostyce różnicowej.

13. Charakterystyka testu

Właściwości kliniczne

Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® FOB75 został oceniony na podstawie próbek klinicznych, których status został potwierdzony innym szybkim testem.

Wyniki przedstawione zostały w poniższej tabeli:

		Inny szybki test		
Test NADAL® FOB75		Pozytywny	Negatywny	Suma
	Pozytywny	80	2	82
	Negatywny	0	148	148
	Suma	80	150	230

Czułość diagnostyczna: >99,9% (95,5% - 100%)*

Swoistość diagnostyczna: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Ogólna zgodność: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% przedział ufności

Właściwości analityczne

Granica wykrywalności

Granica wykrywalności testu NADAL® FOB75 wynosi 75 ng/mL podczas badania rozcieńczonej hemoglobiny w buforze. Przy wydłużonym czasie odczytu, próbki zawierające ludzką hemoglobinę o stężeniu poniżej 75 ng/mL mogą również wykazywać wynik pozytywny.

Zakres pomiaru

Podczas badania próbek o stężeniu hemoglobiny wynoszącym 10 µg/mL nie zaobserwowano upośledzenia tworzenia linii T (efekt prozyny). Przy 100 µg/mL zaobserwowano niewielki spadek intensywności linii T, wskazujący na początkowy efekt prozyny. Jednak stężenia Hb wynoszące 1000 µg/mL w buforze były niezawodnie wykrywane jako pozytywne. Tak więc zakres pomiarowy testu wynosi od 75 ng/mL do 1000 µg/mL (= około 3,0 µg/g do 40 mg/g w natywnych próbkach kału, gdy do buforu dodaje się 50 mg kału). Jeśli podejrzewany jest efekt prozyny, rozcieńczyć próbkę buforem z nowej probówki i powtórzyć pomiar.

Swoistość analityczna

Badanie reakcji krzyżowych

Test NADAL® FOB75 jest specyficzny dla ludzkiej hemoglobiny i nie wykazuje reaktywności krzyżowej z hemoglobiną z krwi bydlęcej, świńskiej, króliczej, kurzej, koziej i psiej w stężeniach do 0,5 mg/mL.

Badanie interferencji

Kontrolne bez hemoglobiny i kontrole o stężeniu hemoglobiny 75 ng/mL zostały wzbogacone następującymi substancjami potencjalnie zakłócającymi. Wszystkie substancje nie wykazywały interferencji z testem NADAL® FOB75.

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
Kwas askorbinowy	0,2 mg/mL	Mocznik	20 mg/mL
Kwas acetylosalicylowy	0,2 mg/mL	Glukoza	20 mg/mL
Kwas szczawowy	0,6 mg/mL	Kofeina	0,4 mg/mL

Substancja	Stężenie	Substancja	Stężenie
Bilirubina	1 mg/mL	Albumina	20 mg/mL
Kwas moczowy	0,6 mg/mL		

Precyzyjność

Powtarzalność

Powtarzalność została określona poprzez przetestowanie 20 powtórzeń kontroli w czterech stężeniach (ujemne, 40 ng/mL, 75 ng/mL i 1000 ng/mL hemoglobiny). Testy zostały przeprowadzone jednego dnia przez jednego użytkownika z 3 partiami testów NADAL® FOB75 w jednym miejscu. Prawidłowo oznaczono >99% próbek (20/20 prawidłowych testów na stężenie, 95% przedział ufności: 95,5% - 100% dla każdej partii). Test NADAL® FOB75 wykazał akceptowalną powtarzalność.

Odtwarzalność

Odtwarzalność została określona poprzez przetestowanie 5 powtórzeń kontroli w czterech stężeniach (ujemne, 40 ng/mL, 75 ng/mL i 1000 ng/mL hemoglobiny). Testy zostały przeprowadzone w 5 różnych dniach przez 5 użytkowników z 3 niezależnymi partiami testów NADAL® FOB75 w 3 różnych lokalizacjach. Prawidłowo oznaczono >99% próbek (375/375 prawidłowych testów na stężenie, 95% przedział ufności: 99,8% - 100%). Test NADAL® FOB75 wykazał akceptowalną odtwarzalność.

14. Powiadomienie o poważnych incydentach

W przypadku poważnych incydentów związanych z wykonywaniem testu NADAL® FOB75 należy niezwłocznie powiadomić firmę nal von minden GmbH i właściwy organ. Jeśli to możliwe, **nie wyrzucać** użytego testu i odpowiednich części zestawu testowego.

15. Bibliografia

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30
5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) Journal of the Canadian Association of Gastroenterology, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician (2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65-SE87
9. Gies A., et al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening; Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H.; Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 AM

1. Utilização Prevista

O teste NADAL® FOB75 Test é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral (teste imunológico de sangue oculto nas fezes, iFOBT) para a deteção qualitativa de hemoglobina humana em amostras fecais humanas. O teste é concebido para utilização como auxílio no diagnóstico de patologias do trato gastrointestinal inferior (ver secção 12 'Limitações'). O procedimento do teste não é automatizado, nem requer formação ou qualificação especial. O teste NADAL® FOB75 é concebido apenas para uso profissional.

2. Introdução e Significado Clínico

O cancro colorretal é um dos tipos de cancro mais diagnosticado e uma das principais causas de morte relacionadas com o cancro. A pesquisa por sangue oculto nas fezes é susceptível de melhorar as probabilidades de detetar o cancro colorretal em fase precoce, reduzindo assim a mortalidade. Anteriormente, os testes FOB disponíveis comercialmente eram baseados no método de Guaiac, o qual requer uma dieta especial antes da sua utilização, de forma a prevenir resultados imprecisos causados, por exemplo, pela hemo ou por peroxidases presentes em alguns alimentos. Por esta razão, os testes imunológicos foram desenvolvidos para a deteção específica de hemoglobina humana em amostras fecais. Vários estudos demonstraram que os métodos imunológicos são superiores ao método de Guaiac em termos de especificidade analítica, sensibilidade de diagnóstico e funcionalidade na deteção de adenomas e carcinomas colorretais avançados no trato gastrointestinal inferior.

Valores esperados

Aproximadamente 55% de todos os casos de cancro colorretal ocorrem em regiões mais desenvolvidas. A incidência varia a nível mundial até um fator de 10. As taxas padronizadas por idade mais elevadas encontram-se na Austrália/Nova Zelândia (ASR 44,8 e 32,2 por 100 000 homens e mulheres, respetivamente) e as mais baixas na África Ocidental (ASR 4,5 e 3,8 por 100 000 homens e mulheres, respetivamente). A pesquisa por sangue oculto ('escondido') em amostras de fezes pode aumentar as hipóteses de deteção precoce do cancro colorretal e assim reduzir as taxas de mortalidade.

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® FOB75 permite a deteção de hemoglobina humana através da interpretação visual do desenvolvimento da cor na tira interna de teste. Os anticorpos monoclonais da hemoglobina humana são imobilizados na região da linha de teste (T) na membrana. Durante o teste, a amostra reage com anticorpos da hemoglobina humana que são conjugados com partículas coloridas e pré-revestidos na almofada conjugada da cassette de teste. A mistura migra então ao longo da membrana por ação capilar e interage com os reagentes na membrana. Se existir hemoglobina suficiente na amostra, uma linha colorida formar-se-á na região da linha de teste (T) da membrana. A presença desta linha colorida indica um resultado positivo, enquanto a sua ausência indica um resultado negativo.

A formação de uma linha colorida na região da linha de controlo (C) serve como procedimento de controlo, indicando

que o volume correto de amostra foi adicionado e que ocorreu a absorção na membrana.

4. Materiais e Reagentes Fornecidos

- 20 cassetes de teste NADAL® FOB75
- 20 tubos de recolha com solução tampão „Buffer“*
- 1 folheto informativo

*Solução tampão contém o seguinte conservante: ProClin™ 300: <0,03%.

Não é necessária rotulagem de perigo para ProClin™ 300 de acordo com o Regulamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. As concentrações são inferiores ao limiar de isenção de <0,03%.

5. Material Adicional Necessário

- Cronómetro
- Opcional: Coletor de fezes
- Opcional: Sacos de transporte
- Opcional: Instruções para o paciente recolher a amostra de fezes (Ref. 0705aI00524)
- Opcional: Recipiente de recolha de amostra (se for necessária uma amostra de fezes não diluída e se a diluição for realizada imediatamente antes do teste)

6. Armazenamento e Estabilidade

Os kits de teste devem ser armazenados entre 2-30°C até ao fim da data de validade. As cassetes de teste são estáveis até à data de validade impressa no invólucro. As cassetes de teste devem permanecer seladas no invólucro até serem utilizadas. Não congelar o kit de teste. Não utilizar os testes após a data de validade indicada na embalagem. Cuidados devem ser tomados de modo a proteger os componentes do kit de teste de contaminações. Não utilizar os componentes do kit de teste se existirem evidências de contaminação microbiana ou precipitação. A contaminação biológica do equipamento dispensador, recipientes ou reagentes podem originar resultados incorretos.

7. Avisos e Precauções

- Apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Ler cuidadosamente todas as instruções de uso antes de utilizar o teste.
- Não utilizar o teste após a data de validade indicada na embalagem.
- Não utilizar os componentes do kit de teste se a embalagem estiver danificada.
- Os testes são apenas para uso único.
- Não adicionar amostras à área de reação (área de resultado).
- De modo a evitar contaminação, não tocar na área de reação (área de resultado).
- Evitar contaminação cruzada de amostras, utilizando um tubo de recolha de amostra para cada amostra obtida.
- Não substituir ou misturar componentes de diferentes kits de teste.
- Não utilizar a solução tampão se estiver sem cor ou turva. A descoloração ou turvação pode ser um sinal de contaminação microbiana.
- Não comer, beber ou fumar na área onde as amostras e os kits de teste são manuseados.

- Utilizar vestuário de proteção, tais como batas de laboratório, luvas descartáveis e proteção ocular aquando da análise das amostras.
- Manusear todas as amostras como se contivessem agentes infecciosos. Observar as precauções estabelecidas para perigos microbiológicos ao longo do procedimento e seguir os procedimentos padrão para a correta eliminação das amostras.
- O kit de teste contém produtos de origem animal. Conhecimento certificado da origem e/ou estado sanitário dos animais não garante completamente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. É, portanto, recomendado que estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções habituais de segurança (por exemplo, não ingerir ou inalar).
- A temperatura pode afetar adversamente os resultados do teste.
- Os materiais de teste utilizados devem ser descartados de acordo com as regulamentações locais.

8. Colheita de Amostra e Preparação

A amostra fecal pode ser transferida para o tubo de recolha de amostra, contendo a solução tampão, diretamente pelo paciente ou pelo pessoal qualificado.

Se uma amostra fecal nativa, não diluída for necessária, o paciente deve recolher a amostra num recipiente de recolha seco (não incluído no kit de teste). A amostra fecal é depois transferida para o tubo de recolha de amostra, contendo solução tampão, no consultório médico ou laboratório.

Nota: Por favor instruir o paciente sobre a melhor forma de recolher, armazenar e transportar a amostra.

Notas sobre a recolha e armazenamento de amostras:

O teste NADAL® FOB75 é destinado para o uso com amostras fecais humanas apenas. Os pacientes não devem recolher amostras durante o período menstrual, ou 3 dias antes ou depois do mesmo, ou se tiverem hemorroidas hemorrágicas, sangue na urina ou se tiverem diarreia ou movimentos intestinais fortemente forçados.

Aspirina e outros medicamentos tomados em excesso podem causar irritação gastrointestinal, resultando em hemorragia oculta. Se possível, essas substâncias devem ser interrompidas ou evitadas – após consultar um médico – pelo menos 48 horas antes de realizar o teste.

Não são necessárias restrições dietéticas antes de realizar o teste. Álcool é suspeito de irritar os intestinos e deve ser evitado pelo menos 48 horas antes de realizar o teste.

A urina e a diluição excessiva de amostra com água sanitária podem originar resultados incorretos de teste. É recomendado recolher as amostras fecais utilizando o coletor de fezes.

Efetuar o teste o mais rápido possível após a recolha da amostra. Se não for possível o paciente entregar imediatamente o tubo de recolha de amostra ao médico, a amostra deve ser armazenada na solução tampão e refrigerada entre 2-8°C durante, no máximo, 3 dias. No transporte da amostra ao médico, não é necessário um arrefecimento contínuo. Contudo, o transporte deve ser rápido, devido à possível degradação lenta da hemoglobina a

temperaturas quentes. À temperatura ambiente (15-25°C), o transporte não deve exceder 48 horas. Se o teste não for realizado no consultório médico/laboratório imediatamente após receber a amostra, esta pode ser armazenada refrigerada por mais 3 dias, no máximo. Se a realização do teste estiver atrasada, as amostras fecais na solução tampão podem ser congeladas a -20°C até 2 meses. Evite ciclos repetidos de congelamento e descongelamento.

A hemoglobina decompõe-se rapidamente em amostras de fezes nativas não diluídas. Muitos laboratórios recomendam por isso que os pacientes devolvam a amostra recolhida o mais cedo possível, de preferência no mesmo dia. Se uma amostra fecal não for testada imediatamente após ser recebida no consultório médico/laboratório, esta deve ser congelada até ser testada e logo ser testada prontamente.

Preparação da amostra:

1. Segurar o tubo de recolha de amostra na vertical e remover o stick aplicador desenroscando a tampa azul clara. Cuidado para não verter ou salpicar a solução tampão do tubo de recolha.
2. Recolher aproximadamente 50 mg de fezes, inserindo o stick aplicador em pelo menos 6 sítios diferentes da amostra fecal. Evitar recolher toda a amostra fecal.

Nota: Por favor certifique-se que insere o stick aplicador 6 vezes de seguida na amostra fecal. NÃO inserir o stick aplicador no tubo durante a recolha das 6 amostras. Cuidado para não verter líquido do tubo. A qualidade da amostra e o cumprimento destas instruções podem afetar o resultado do seu teste.

3. Colocar o stick aplicador com a amostra fecal no tubo de recolha de amostra e fechar bem, apertando a tampa azul clara.
4. Agitar o tubo de recolha de amostra de modo a misturar completamente a amostra e a solução tampão.

9. Procedimento do Teste

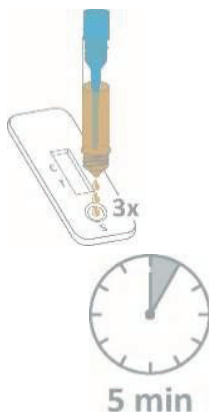
Colocar os testes, amostras na solução tampão e/ou os controlos à temperatura ambiente (15-30°C) antes de testar.

1. Remover a cassette de teste NADAL® FOB75 do invólucro selado e utilizar logo que possível. Melhores resultados serão obtidos se o teste for realizado imediatamente após a abertura do invólucro. Rotular a cassette de teste com a identificação ou controlo do paciente.
2. Colocar a cassette de teste numa superfície limpa e nivelada.
3. Agitar o tubo de recolha de amostra de modo a assegurar uma boa dispersão da amostra.
4. Desenroscar a tampa branca e partir a ponta do tubo utilizando um lenço de papel.

5. Segurar o tubo de recolha de amostra verticalmente, transferir 3 gotas da solução para dentro do poço de amostra (S) da cassette de teste.

Evitar a retenção de bolhas de ar no poço de amostra (S) e não adicionar qualquer solução à área de resultado.

6. Iniciar o cronómetro.
7. Esperar para a(s) linha(s) colorida(s) aparecer(em). Ler o resultado do teste após 5 minutos exatos. Não interpretar o resultado após 5 minutos.



10. Interpretação de Resultados

Positivo:

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo (C) e outra linha colorida desenvolve-se na região da linha de teste (T).



Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste (T) pode variar dependendo da concentração de analito presente na amostra. Qualquer sombra de cor na região da linha de teste (T) deve ser considerada positiva. Note-se que este é apenas um teste qualitativo e não pode determinar a concentração de analito na amostra.

Negativo:

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo (C). Nenhuma linha desenvolve-se na região da linha de teste (T).



Inválido:

A linha de controlo (C) falha em aparecer. Resultados de qualquer teste que não tenham produzido uma linha de controlo no tempo de leitura especificado devem ser descartados.

Por favor, reveja o procedimento e repita o teste com uma nova cassete de teste. Se o problema persistir, parar imediatamente o uso do kit de teste e contactar o distribuidor local.

Um volume de amostra insuficiente, procedimento de operação incorreto ou testes fora do prazo de validade são as razões mais prováveis para a falha no aparecimento da linha de controlo.



11. Controlo de Qualidade

O procedimento de controlo interno está incluído na cassete de teste:

Uma linha colorida a aparecer na região da linha de controlo (C) é considerado um procedimento de controlo interno. Isso confirma um volume suficiente de amostra, técnica de procedimento correto e uma absorção adequada da membrana.

Boas Práticas de Laboratório (BPL) recomendam o uso de materiais de controlo externos para assegurar um desempenho adequado dos kits de teste.

12. Limitações

- O teste NADAL® FOB75 é apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*. O teste deve ser utilizado apenas para a deteção qualitativa de hemoglobina nas amostras fecais humanas.
- Nem o valor quantitativo, nem as taxas de diminuição/aumento na concentração de hemoglobina humana podem ser determinados utilizando este teste qualitativo.
- Tem sido discutidos ajustes ao limite dos testes FOB (por exemplo de acordo com a idade e género do paciente) na literatura recente (ver referências 8 e 9). No geral, quanto mais baixo o limite, mais elevada é a sensibilidade e mais baixa a especificidade. O limite de deteção para o teste NADAL® FOB75 foi escolhido para o teste ter uma sensibilidade elevada. Quando utilizado para efeitos de rastreio, devem ser seguidas as diretrizes recomendadas localmente.
- A exatidão do teste depende da qualidade da amostra. Resultados de teste incorretos podem ocorrer devido à recolha ou armazenamento impróprios (ver secção 8 'Colheita de Amostra e Preparação').
- Para além da hemorragia colorretal, a presença de sangue nas fezes podem ter várias causas diferentes, como hemorroidas, sangue na urina ou irritação do estômago. O sangue menstrual, pequenas feridas (por exemplo de fezes duras, medicação retal ou exames digitais retais) ou doenças (por exemplo diarreia, doença inflamatória do intestino) podem também provocar sangue nas fezes. Os medicamentos que inibem a coagulação do sangue ou irritam a mucosa intestinal são também suspeitos de agravar tendências hemorrágicas. Contudo, a influência de medicamentos é controversa, uma vez que os estudos não demonstram frequentemente quaisquer diferenças significativas no valor positivo previsto. Para uma revisão compreensiva, ver referência 7.
- Resultados negativos não excluem hemorragias, uma vez que o sangue pode estar distribuído de forma irregular nas amostras de fezes humanas. Além disso, alguns pólipos e carcinomas colorretais podem sangrar intermitentemente ou não sangrar de todo. Em particular, os pólipos colorretais em fases muito precoces passam despercebidos. Alguns precursores do cancro são detetados de forma mais fiável numa colonoscopia do que do iFOB, razão pela qual a colonoscopia continua a ser o 'padrão ouro'. No entanto, como se trata de um procedimento de exame invasivo, representa um risco maior para o paciente. A literatura demonstra que múltiplas medições num curto período aumentam significativamente a sensibilidade de diagnósticos dos testes iFOB quando comparados com uma única medição, com apenas uma pequena diminuição da especificidade de diagnóstico (ver referência 10).
- Em casos raros, algumas substâncias interferentes não testadas de reação cruzada, bem como componentes fecais, podem interferir com o teste e causar resultados incorretos. Se os sinais e sintomas clínicos não forem consistentes com os resultados do teste, é recomendada a realização de testes adicionais utilizando outros métodos clínicos (por exemplo, colonoscopia).

- O teste NADAL® FOB75 deteta apenas a presença de hemoglobina humana nas amostras e não deve ser utilizado como critério único para diagnóstico.
- O teste NADAL® FOB75 não é adequado para detetar hemorragias no trato gastrointestinal superior, uma vez que a hemoglobina se degrada ao atravessá-lo.
- Nem todas as hemorragias colorretais são causadas por pólipos pré-cancerígenos ou cancerígenos. Como todos os testes de diagnóstico, todos os resultados devem ser interpretados por um médico em conjunto com outra informação clínica disponível. Resultados de teste positivos devem ser clarificados através de exames de seguimento. Sintomas persistentes, apesar de um resultado negativo, devem ser clarificados através de um diagnóstico diferencial.

13. Características de Desempenho

Desempenho clínico

Sensibilidade e especificidade de diagnóstico

O teste NADAL® FOB75 foi avaliado utilizando amostras clínicas cujo estado foi confirmado utilizando outro teste rápido.

Os resultados são apresentados na seguinte tabela:

Teste NADAL® FOB75	Outro teste rápido			
		Positivo	Negativo	Total
	Positivo	80	2	82
	Negativo	0	148	148
Total		80	150	230

Sensibilidade de diagnóstico: >99,9% (95,5% - 100%)*

Especificidade de diagnóstico: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Concordância geral: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% intervalo de confiança

Desempenho analítico

Limite de deteção

O limite de deteção do teste NADAL® FOB75 é 75 ng/mL se testada a hemoglobina diluída na solução tampão. Em caso de atraso na leitura dos resultados, as amostras que contenham hemoglobina humana em concentrações inferiores a 75 ng/mL podem também apresentar um resultado positivo.

Intervalo de medição

Não se observou qualquer efeito adverso na formação da linha T (efeito prozona) ao testar amostras que continham uma concentração de hemoglobina tão elevada como 10 µg/mL. A 100 µg/mL foi observada uma ligeira diminuição na intensidade da linha T, o que é indicativo do início de um efeito prozona. No entanto, concentrações de hemoglobina tão elevadas como 1000 µg/mL na solução tampão foram detetadas como positivas de forma fiável. Assim, o intervalo de medição do teste situa-se entre 75 ng/mL e 1000 µg/mL (= 3,0 µg/g a 40 mg/g em amostras fecais nativas, se 50 mg de amostra de fezes forem transferidos para a solução tampão). Se suspeitar de um efeito de prozona, diluir a amostra com a solução tampão de um novo tubo de recolha e repetir a medição.

Especificidade analítica

Estudo reatividade cruzada

O teste NADAL® FOB75 é específico para hemoglobina humana e não apresenta reatividade cruzada com hemoglobina do sangue de bovino, porco, coelho, galinha, cabra e de cão a concentrações até 0,5 mg/mL.

Estudo de interferências

Os controlos sem hemoglobina e controlos contendo hemoglobina à concentração de 75 ng/mL foram adicionadas às seguintes potenciais substâncias interferentes. As substâncias não mostraram interferências com o teste NADAL® FOB75.

Substância	Concentração	Substância	Concentração
Ácido ascórbico	0,2 mg/mL	Ureia	20 mg/mL
Ácido acetilsalicílico	0,2 mg/mL	Glucose	20 mg/mL
Ácido oxálico	0,6 mg/mL	Cafeína	0,4 mg/mL
Bilirubina	1 mg/mL	Albumina	20 mg/mL
Ácido úrico	0,6 mg/mL		

Precisão

Repetibilidade

A repetibilidade foi determinada testando 20 replicados de controlos a quatro níveis de concentração (negativo, 40 ng/mL, 75 ng/mL e 1000 ng/mL hemoglobina). O teste foi realizado por um operador utilizando 3 lotes de testes NADAL® FOB75 no mesmo sítio e mesmo dia. >99% das amostras foram corretamente identificadas (20/20 testes corretos por concentração, 95% intervalo de confiança: 95,5% - 100% para cada lote). O teste NADAL® FOB75 demonstrou repetibilidade aceitável.

Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi determinada testando 5 replicados de controlos a quatro níveis de concentração (negativo, 40 ng/mL, 75 ng/mL e 1000 ng/mL hemoglobina). O teste foi realizado por 5 operadores utilizando 3 lotes independentes de testes NADAL® FOB75 em 3 sítios diferentes e em 5 dias separados. >99% das amostras foram corretamente identificadas (375/375 testes corretos por concentração, 95% intervalo de confiança: 99,8% - 100%). O teste NADAL® FOB75 demonstrou reprodutibilidade aceitável.

14. Comunicação de incidentes graves

Em caso de incidentes graves relacionados com o desempenho do teste NADAL® FOB75, por favor informe a nal von minden GmbH e a autoridade competente imediatamente. Se ainda for possível, **não** descartar o teste utilizado e os componentes do kit de teste correspondentes.

15. Referências

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30

5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; *Am J Gastroenterol* (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; *Can Fam Physician*.(2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> *Endoscopy* 2012; 44: SE65–SE87
9. Gies A., et. al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening: *Gastroenterology*; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H., Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: *Hepatogastroenterology*, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 AS

1. Účel použití

Test NADAL® FOB75 je imunochromatografický test s laterálním tokem (imunologický test na fekální okultní krvácení, iFOBT) pro kvalitativní detekci lidského hemoglobinu ve vzorcích lidské stolice. Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy patologických změn dolní části gastrointestinálního traktu (viz kapitola 12 „Omezení“). Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® FOB75 je určen pouze pro profesionální použití.

2. Úvod a klinický význam

Kolorektální karcinom je jedním z nejčastěji diagnostikovaných typů rakoviny a také jednou z hlavních příčin úmrtí na rakovinu. Vyšetření okultní krve ve vzorcích stolice může zvýšit šanci na odhalení kolorektálního karcinomu v počátečním stadiu a tím snížit riziko úmrtnosti. Předchozí komerčně dostupné testy FOB byly založeny na guajakově metodě, která před testováním vyžaduje speciální dietu, aby se zabránilo nepřesným výsledkům způsobenými např. hemovým železem nebo peroxidázami obsaženými v některých potravinách. Z tohoto důvodu byly vyvinuty imunologické testy pro specifickou detekci lidského hemoglobinu ve vzorcích stolice. Několik studií prokázalo, že imunochemické metody jsou lepší než guajaková metoda, pokud jde o analytickou specifitu, diagnostickou citlivost a proveditelnost detekce pokročilých adenomů a kolorektálních karcinomů v dolní části gastrointestinálního traktu.

Očekávané hodnoty

Téměř 55 % všech případů kolorektálního karcinomu se vyskytuje v rozvinutých oblastech. Výskyt se celosvětově liší až desetinásobně. Nejvyšší věkově standardizovaná incidence je v Austrálii/Novém Zélandu (ASR 44,8 a 32,2 na 100 000 mužů a žen) a nejnižší v západní Africe (ASR 4,5 a 3,8 na 100 000 mužů a žen). Vyšetření okultní („skryté“) krve ve vzorcích stolice může zvýšit šanci na včasné odhalení kolorektálního karcinomu a tím snížit riziko úmrtnosti.

3. Princip testu

Test NADAL® FOB75 umožňuje detekci lidského hemoglobinu prostřednictvím vizuální interpretace barevných změn na vnitřním testovacím proužku. Monoklonální protilátky proti lidskému hemoglobinu jsou imobilizovány v oblasti testovací linie (T) na membráně. Během testu reaguje vzorek s protilátkami proti lidskému hemoglobinu, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na konjugiční podložku testovací kazety. Směs poté dále putuje membránou působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Pokud je ve vzorku dostatečné množství hemoglobinu, zobrazí se barevná linie v oblasti testovací linie (T) na membráně. Zobrazení této barevné linie poukazuje na pozitivní výsledek, zatímco její nezobrazení svědčí o výsledku negativním.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie (C) slouží jako procedurální kontrola a indikuje, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k promočení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 20 NADAL® FOB75 testovacích kazet
- 20 zkumavek na odběr vzorku obsahujících pufr „Buffer“*

- 1 návod k použití

*Pufr obsahuje následující konzervanty: ProClin™ 300: < 0,03 %.

V souladu s nařízením (ES) č. 1272/2008 CLP není pro ProClin™ 300 povinné označování nebezpečnosti. Koncentrace jsou nižší než mezní limit < 0,03 %.

5. Další potřebné materiály

- Stopky
- Volitelné: Papírek na odběr stolice
- Volitelné: Převážné sáčky
- Volitelné: Pokyny pro pacienta k odběru vzorku stolice (Ref. 0705a100524)
- Volitelné: Nádoby pro odběr vzorku (pokud je vyžadován neředený vzorek stolice a ředění se má provést bezprostředně před testováním)

6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace. Testovací kazety jsou trvanlivé až do data expirace vytištěného na ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěné ochranné fólii. Testovací sady nezmrazujte. Testy nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů sady. Komponenty testovací sady nepoužívejte, pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo činidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte celý návod k použití.
- Test nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu.
- Nepoužívejte komponenty testovací sady, je-li primární obal poškozen.
- Testy jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Nenamáhejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Pro každý vzorek použijte novou odběrovou zkumavku, aby se zabránilo křížové kontaminaci vzorků.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potenciálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako

s potenciólně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevděchujte).

- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Vzorek stolice lze přenést do zkumavky na odběr vzorku obsahující pufr buď přímo pacientem nebo kvalifikovaným personálem.

Pokud je vyžadován nezředěný, nativní vzorek stolice, může pacient odebrat vzorek do suché sběrné nádoby (není součástí testovací soupravy). Vzorek stolice je pak v ordinaci lékaře nebo v laboratoři přenesen do zkumavky na odběr vzorku obsahující pufr.

Poznámka: Poučte pacienta o optimálním odběru, skladování a přepravě vzorku.

Pokyny pro odběr a skladování vzorku:

Test NADAL® FOB75 je určen k použití pouze se vzorky lidské stolice. Pacienti by neměli odebírat vzorky během menstruace nebo 3 dny před či po ní, dále pokud mají krvácející hemoroidy, krev v moči nebo pokud mají průjem či silné nucení na stolicí.

Aspirin a další léky užívané v nadměrném množství mohou způsobit podráždění gastrointestinálního traktu a vést k okultnímu krvácení. Pokud je to možné, je třeba tyto látky vysadit nebo se jim vyhnout po konzultaci s lékařem alespoň 48 hodin před testováním.

Před testováním nejsou nezbytná žádná dietní omezení. Předpokládá se, že alkohol dráždí střeva, a proto je třeba se mu alespoň 48 hodin před testováním vyhnout.

Moč a nadměrné ředění vzorku vodou z toalety může vést k nepřesným výsledkům testu. Doporučuje se odebírat vzorky stolice pomocí papírku na odběr stolice.

Test proveďte co nejdříve po odběru vzorku. Pokud není možné, aby pacient dopravil zkumavku pro odběr vzorku k lékaři okamžitě, lze vzorek uchovávat s pufrem v chladu při teplotě 2-8°C po dobu maximálně 3 dnů. Během přepravy vzorku k lékaři není vyžadováno nepřetržité chlazení. Přeprava by však měla probíhat rychle, protože při vysokých teplotách může docházet k pomalému rozkladu hemoglobinu. Při pokojové teplotě (15-25°C) by přeprava neměla přesáhnout 48 hodin. Pokud se testování neprovádí v ordinaci/laboratoři ihned po obdržení vzorku, lze jej tam uchovávat v chladu ještě maximálně 3 dny. Pokud je testování odloženo, lze vzorky stolice s pufrem zmrazit při -20°C po dobu až 2 měsíců. Vyvarujte se opakovaného zmrazování a rozmrazování vzorku. V neředěných nativních vzorcích stolice se hemoglobin rychle rozkládá. Mnoho laboratoří proto doporučuje, aby pacient odebraný vzorek vrátil co nejdříve, nejlépe ještě týž den. Pokud není vzorek stolice testován ihned po jeho doručení do ordinace/laboratoře, měl by být do doby testování zamražen a poté neprodleně testován.

Příprava vzorku:

1. Držte zkumavku pro odběr vzorku ve svislé poloze a odšroubováním světle modrého víčka vyjměte odběrovou tyčinku. Dejte pozor, abyste nevyšli

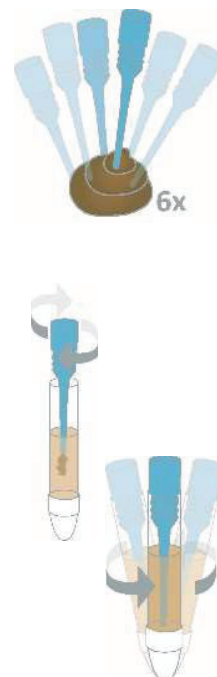


nebo nerozstříkali pufrový roztok ze zkumavky pro odběr vzorku.

2. Odeberte cca. 50 mg stolice zapíchnutím odběrové tyčinky do vzorku stolice na alespoň 6 různých místech. Vyhněte se nabírání vzorku stolice.

Poznámka: Dbejte na to, abyste vložili odběrovou tyčinku do vzorku stolice 6krát v řadě za sebou. NEVKLÁDEJTE aplikační tyčinku během odebírání 6 vzorků zpět do zkumavky. Dejte pozor, abyste nevyšli tekutinu ze zkumavky. Kvalita vzorku a dodržování těchto pokynů může ovlivnit výsledek vašeho testu.

3. Vložte odběrovou tyčinku spolu se vzorkem stolice zpět do zkumavky pro odběr vzorku a pevně zašroubujte světle modré víčko.
4. Zkumavku pro odběr vzorku protřepejte, aby se zcela promíchal vzorek a pufr.



9. Provedení testu

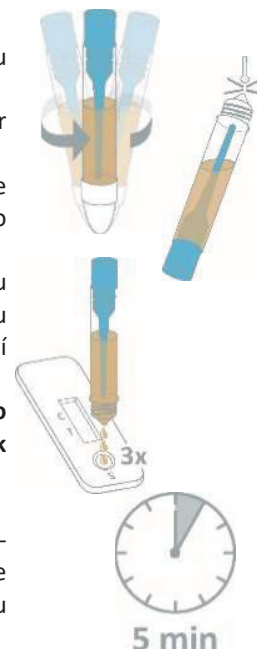
Testy, vzorky extrahované v pufru a/nebo kontroly nechte dosáhnout pokojové teploty (15-30°C).

1. Testovací kazetu NADAL® FOB75 vyjměte ze zapečetěné ochranné fólie a co nejdříve ji použijte. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete okamžitě po otevření ochranné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.

2. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.
3. Protřepejte zkumavku pro odběr vzorku, aby se vzorek řádně rozptýlil.
4. Odšroubujte bílé víčko a odlomte špičku zkumavky za použití svého papíru.
5. Držte zkumavku pro odběr vzorku svisle, přeneste 3 kapky roztoku vzorku do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

Zamezte utváření bublin v otvoru pro vzorek (S) a nepřidávejte žádný roztok do výsledkové oblasti.

6. Spusťte stopky.
7. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek odečtěte přesně po 5 minutách. Výsledky testu neodečítejte po více než 5 minutách.



10. Vyhodnocení výsledků

Pozitivní:

Jedna barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie (C) a druhá barevná linie se objeví v oblasti testovací linie (T).



Poznámka: Intenzita barvy v oblasti testovací linie (T) se může lišit v závislosti na koncentraci analytu přítomného ve vzorku.

Každý barevný odstín v oblasti testovací linie (T) by měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

Negativní:

Barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie (C). Žádná linie se neobjeví v oblasti testovací linie (T).



Neplatný:

Nezobrazí se kontrolní linie (C). Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnoceny.



Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.

Nedostatečné množství vzorku, nesprávné provedení testu nebo prošlý test jsou nejpravděpodobnější důvody k nezobrazení kontrolní linie.

11. Kontrola kvality

Interní procedurální kontrola je zahrnuta v testovací kazetě:

Barevná linie, která se objeví v oblasti kontrolní linie (C), je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje použití dostatečného množství vzorku, dodržení správného postupu a dostatečné promočení membrány.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání externích kontrol k ověření správné výkonnosti testovací sady.

12. Omezení

- Test NADAL® FOB75 je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Test by se měl používat pouze ke kvalitativní detekci hemoglobinu ve vzorcích lidské stolice.
- Tímto kvalitativním testem nemohou být zjištěny ani kvantitativní hodnota ani míra zvýšení/snížení koncentrace lidského hemoglobinu.
- V nejnovější literatuře (viz odkazy 8 a 9) se diskutuje o úpravách mezních hodnot (cut-off) pro testy FOB (např. podle věku a pohlaví pacienta). Obecně platí, že čím nižší je mezní hodnota, tím vyšší je citlivost a nižší specifita. Detekční limit pro test NADAL® FOB75 byl zvolen tak, aby měl test vysokou citlivost. Pokud se test používá za účelem screeningu, měly by se dodržovat místně doporučené směrnice.
- Přesnost testu závisí na kvalitě vzorku. Nepřesné výsledky testu se mohou objevit z důvodu nesprávného odebrání nebo skladování vzorku (viz kapitola 8 „Odběr a příprava vzorku“).
- Kromě krvácení z tlustého střeva může mít přítomnost krve ve stolici řadu různých příčin, například hemoroidy, krev v moči nebo podráždění žaludku. Příčinou výskytu krve ve stolici může být také menstruační krvácení, drobná poranění (např. v důsledku pevné stolice, podávání léků do konečníku nebo digitálního rektálního vyšetření) či onemocnění (např. průjemové onemocnění, zánětlivé onemocnění střev). Léky, které brání srážení krve nebo

dráždí střevní sliznici, mohou rovněž způsobovat krvácení. Vliv léků je však sporný, jelikož studie často neprokazují žádné významné rozdíly v prediktivní hodnotě. Komplexní přehled naleznete v odkazu 7.

- Negativní výsledky nevylučují krvácení, protože krev může být ve vzorcích lidské stolice rozložena nerovnoměrně. Některé polypy a kolorektální karcinomy navíc mohou krvácet přerušovaně nebo vůbec. Zejména kolorektální polypy ve velmi časných stádiích zůstávají mnohdy nerozpoznány. Kolonoskopie odhalí některé prekursorů nádorových onemocnění spolehlivěji než iFOBT, proto je kolonoskopie stále považována za „zlatý standard“. Jako invazivní vyšetřovací metoda však představuje pro pacienta větší riziko. Z literatury vyplývá, že vícenásobná měření v krátkém časovém úseku významně zvyšují diagnostickou senzitivitu testů iFOB ve srovnání s jedním měřením, přičemž diagnostická specifita se pouze mírně snižuje (viz odkaz 10).
- Ve vzácných případech mohou některé netestované křížově reaktivní a interferující látky a složky stolice ovlivnit průběh testu a způsobit jeho falešné výsledky. Pokud klinické příznaky a symptomy neodpovídají výsledkům testu, je doporučeno provést další testy za použití jiných klinických metod (např. kolonoskopie).
- Test NADAL® FOB75 detekuje pouze přítomnost lidského hemoglobinu ve vzorcích a neměl by být používán jako jediné kritérium pro stanovení diagnózy.
- Test NADAL® FOB75 není vhodný pro detekci krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, protože hemoglobin se při průchodu tímto traktem rozkládá.
- Ne všechna kolorektální krvácení jsou způsobena prekancerózními nebo kanecerózními polypy. Stejně jako u všech diagnostických testů by měly být veškeré výsledky vyhodnoceny lékařem v souvislosti s dalšími dostupnými klinickými informacemi. Pozitivní výsledky testu je třeba objasnit pomocí následných vyšetření. Přetrvávající příznaky navzdory negativnímu výsledku by měly být objasněny diferenciální diagnostikou.

13. Výkonnostní charakteristiky

Klinické funkce

Diagnostická citlivost a specifita

Test NADAL® FOB75 byl vyhodnocen na základě klinických vzorků, jejichž stav byl potvrzen za použití jiného rychlého testu.

Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce:

Test NADAL® FOB75		Jiný rychlý test		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	80	2	82
	Negativní	0	148	148
Celkem		80	150	230

Diagnostická citlivost: >99,9% (95,5% - 100%)*

Diagnostická specifita: 98,7% (95,3% - 99,8%)*

Celková shoda: 99,1% (96,9% - 99,9%)*

*95% interval spolehlivosti

Analytická funkce

Mez detekce

Hranice detekce testu NADAL® FOB75 je 75 ng/mL, pokud se testuje hemoglobin zředěný v pufru. V případě prodloužení doby odečtu výsledku může vzorek obsahující lidský hemoglobin o koncentraci nižší než 75 ng/mL rovněž vykazovat pozitivní výsledek.

Rozsah měření

Při testování vzorků obsahujících koncentraci hemoglobinu až 10 ng/mL nebyl pozorován žádný nepříznivý účinek na tvorbu linie T (prozone efekt). Při koncentraci 100 µg/mL byl pozorován mírný pokles intenzity linie T, což naznačuje počínající účinek prozone efektu. Koncentrace hemoglobinu až 1000 µg/mL v pufru však byla spolehlivě detekována jako pozitivní. Rozsah měření testu je tedy nejméně mezi 75 ng/mL a 1000 µg/mL (= 3,0 µg/g až 40 mg/g v nativních vzorcích stolice, pokud se do pufru převede 50 mg stolice). Pokud máte podezření na prozone efekt, zřeďte vzorek pufrům z nové zkumavky a měření zopakujte.

Analytická specifita

Studie křížové reaktivity

Test NADAL® FOB75 je specifický pro lidský hemoglobin a nevykazuje zkříženou reaktivitu s hemoglobinem z hovězí, vepřové, králíčí, drůbeží, kozí a psí krve v koncentracích do 0,5 mg/mL.

Studie interference

Kontroly bez hemoglobinu a kontroly obsahující koncentraci hemoglobinu o hodnotě 75 ng/mL byly obohaceny o následující potenciálně interferující látky. Látky nevykazovaly žádnou interferenci s testem NADAL® FOB75.

Látka	Koncentrace	Látka	Koncentrace
Kyselina askorbová	0,2 mg/mL	Močovina	20 mg/mL
Kyselina acetyl-salicylová	0,2 mg/mL	Glukóza	20 mg/mL
Kyselina šťavelová	0,6 mg/mL	Kofein	0,4 mg/mL
Bilirubin	1 mg/mL	Albumin	20 mg/mL
Kyselina močová	0,6 mg/mL		

Přesnost

Opakovatelnost

Opakovatelnost byla stanovena testováním 20 replikátů kontrol ve čtyřech koncentracích (negativní, 40 ng/mL, 75 ng/mL a 1000 ng/mL hemoglobinu). Testování bylo provedeno jedním uživatelem za použití 3 šarží testu NADAL® FOB75 na jednom místě v jeden den. >99% vzorků bylo identifikováno správně (20/20 správných testů na koncentraci, 95% interval spolehlivosti: 95,5% - 100% pro každou šarží). Test NADAL® FOB75 prokázal přijatelnou opakovatelnost.

Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost byla stanovena testováním 5 replikátů kontrol ve čtyřech koncentracích (negativní, 40 ng/mL, 75 ng/mL a 1000 ng/mL hemoglobinu). Testování bylo provedeno 5 uživateli za použití 3 nezávislých šarží testu

NADAL® FOB75 na 3 různých místech po dobu 5 samostatných dnů. >99% vzorků bylo identifikováno správně (375/375 správných testů na koncentraci, 95% interval spolehlivosti: 99,8% - 100%). Test NADAL® FOB75 prokázal přijatelnou reprodukovatelnost.

14. Hlášení závažných incidentů

V případě jakýchkoliv závažných incidentů souvisejících s prováděním testu NADAL® FOB75 neprodleně informujte společnost nal von minden GmbH a příslušný úřad. Pokud je to možné, **nelikvidujte** použitý test a příslušné komponenty testovací sady.

15. Reference

1. Ferlay, J., et al.; Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; Int J Cancer (2015); 136(5): E359-86
2. Hardcastle J.D., et al.; Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
3. Kronborg O., et al.; Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test; Lancet (1996); 348 (9040): 1467-71
4. Allison J.E., et al.; Population screening for colorectal cancer means getting FIT: The past, present, and future of colorectal cancer screening using the fecal immunochemical test for hemoglobin (FIT); Gut Liver (2014); 8 (2): 117-30
5. Park D.I., et al.; Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening; Am J Gastroenterol (2010); 105 (9): 2017-25
6. Sultanian R., et al.; The impact of transitioning from guaiac-fecal occult blood testing to fecal immunochemical testing in a Canadian colon cancer screening program (2019) *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, gwz009, <https://doi.org/10.1093/jcag/gwz009>
7. Konrad G.; Are medication restrictions before FOBT necessary?; Can Fam Physician (2012); 58(9): 939-948
8. Halloran S.P., et al.; European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309791> Endoscopy 2012; 44: SE65-SE87
9. Gies A., et al.; Direct Comparison of Diagnostic Performance of 9 Quantitative Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer Screening; Gastroenterology; (2018); 154: 93-104
10. Yamamoto M., Nakama H.; Cost-effectiveness analysis of immunochemical occult blood screening for colorectal cancer among three fecal sampling methods: Hepatogastroenterology, 2000 Mar-Apr, 47 (32) 396-399.

Rev. 0, 2022-05-23 JV

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conformité aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>in-vitro</i> -Diagnostika	<i>in-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico- diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Code du lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>in-vitro</i> - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>in-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperatur- begränsning	Temperatuurlimiet	Temperatur- begrænsning	Temperatur begrænsning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merking
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebujte do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Bestilingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for<n> tester

Our Teams**Germany:****Regensburg**

Tel: +49 941 290 10-0
Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0
Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29
Free Tel: 0800 291 565
Fax: +49 290 10-50
Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18
Free Tel –UK: 0808 234 1237
Free Tel – IRE: 1800 555 080
Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240
France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720
Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82
Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux, Tel: 800 211 16
Lux, Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759
Free Tel: 900 938 315
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34
Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44
Free Tel: 00 800 491 15 95
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735
Tel, Verde: 800 849 230
Fax: +49 941 290 10-50
Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600
Free Tel: 0800 0222 890
Fax: +31 70 30 30 775
Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries:**Denmark**

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 808 887 53

Finland

Tel: +31 703075 606
Free Tel: 0800 918 263
Free Fax: 0800 918 262

Norway

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 800 16 731

Sweden

Tel: +31 703075 605
Free Tel: 020 79 09 06



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany

www.nal-vonminden.com • info@nal-vonminden.com

Tel: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1