LYFSTONE

CALPROTECTINA PER FLUIDO SINOVIALE

UN TEST RAPIDO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI INFEZIONE NEI PAZIENTI PERIPROTESICI

ISTRUZIONI PER L'USO

CALPRO AS, Arnstein Arnebergsvei 30,
N-1366 Lysaker, Norvegia

V.07
(24.08.23)

ELENCO DEI CONTENUTI

1		**DESTINAZIONE D'USO**	4
2		**CONTESTO**	4
3		**PRINCIPIO DEL TEST**	6
4		**MATERIALI**	6
	4.1	Reagenti e componenti forniti all'interno della scatola	6
	4.2	Materiali e attrezzature necessari ma non forniti	7
5		**Componenti IT**	7
	5.1	Allestimento di una cartella clinica e avvio del sistema Lyfstone® reader CLP	7
	5.2	Registrazione di una cartella clinica nel sistema Lyfstone® CLP	7
	5.3	Profili e privilegi utente nel sistema Lyfstone® CLP	8
	5.4	Profili utente di Lyfstone®	9
	5.5	Creazione e aggiunta di nuovi utenti con diversi privilegi utente nel sistema Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale:	10
	5.6	Gestione degli utenti	10
	5.7	Gestione dei dati nell'interfaccia clinica	10
6		**STABILITÀ E CONSERVAZIONE**	11
7		**PREPARAZIONE**	11
	7.1	Esecuzione del test	11
	7.2	Campionamento	11
8		**PROCEDURA DEL TEST**	12
9		**CONTROLLO QUALITÀ**	13
10		**INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI**	13
11		**CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI**	15
12		**LIMITI DELLA PROCEDURA**	16
13		**CONTROINDICAZIONI**	16
14		**PRECAUZIONI E AVVERTENZE**	17
15		**CONSIDERAZIONI SULLO SMALTIMENTO**	17
16		**RIFERIMENTI**	18
17		**INFORMAZIONI PER L'ORDINE**	19

LYFSTONE

CE
IVD

CALPROTECTINA PER FLUIDO SINOVIALE
-UN TEST RAPIDO PER LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI INFEZIONE NEI PAZIENTI PERIPROTESICI

1 DESTINAZIONE D'USO

Il test Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale è un metodo per la stratificazione del rischio di infezione in pazienti con sospetta infezione articolare periprotesica (PJI) mediante la determinazione del livello di calprotectina (CLP) in campioni di fluido sinoviale umano in combinazione con l'applicazione dedicata Lyfstone® per smartphone. Il test è inteso come ausilio diagnostico per lo screening di pazienti con sospetta PJI in un ambiente vicino al paziente o in un laboratorio. Il test è solo ad uso professionale.

2 CONTESTO

La calprotectina è un biomarcatore strettamente associato ai leucociti in generale ed è presente in quantità elevate nelle cellule dei neutrofili [1-4]. La calprotectina è anche prodotta dai monociti e dai macrofagi infiltrati, dove viene rilasciata al momento della fagocitosi [5]. Nei neutrofili, la calprotectina è immagazzinata a livello intracellulare e viene rilasciata in seguito all'attivazione della cellula da parte di segnali di pericolo del sistema immunitario (danger associated molecular patterns (DAMP)). Quando incontrano un agente patogeno, i neutrofili hanno diverse strategie per combattere l'infezione [4,6]. In particolare, il rilascio di alti livelli di calprotectina [1,2,4,6]. L'attivazione dei neutrofili e il rilascio di calprotectina possono essere dovuti a qualsiasi motivo e provocare l'attivazione del sistema del complemento e risposte infiammatorie asettiche [4]. Il livello di calprotectina nel fluido sinoviale non riflette semplicemente il livello di leucociti e neutrofili presenti nel fluido, ma il livello di calprotectina è correlato al contenuto di globuli bianchi (WBC). È probabile che la calprotectina rifletta il numero di cellule attivate e superi l'accuratezza diagnostica della conta totale dei WBC e della percentuale di neutrofili per la diagnosi di PJI. Infatti, il livello di calprotectina è significativamente elevato nel liquido sinoviale dei pazienti con patologia articolare acuta e la misurazione della calprotectina è un'ottima strategia per aiutare il processo decisionale diagnostico relativo al flusso di pazienti con sospetta revisione articolare. Wouthuyzen-Bakker e collaboratori (2017) hanno dimostrato che un livello di calprotectina di 50 mg/L nel fluido sinoviale ha un'ottima accuratezza diagnostica per la PJI, supportata da valori di area sotto la curva superiori a 0,9 [7]. Questo breakpoint ha prodotto un valore predittivo negativo (NPV) del 95% per tutti i 42 pazienti dello studio,

il che significa che i livelli di calprotectina inferiori a 50 mg/L sono un marcatore molto efficace per escludere la presenza di infezioni. La capacità di escludere l'infezione è risultata ancora migliore nei pazienti affetti da PJI cronica, dove l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato un NPV del 97% [7].

L'infiammazione è strettamente correlata all'infezione, poiché entrambi i processi reclutano cellule immunitarie nei siti di trauma e danno tissutale [4,8,9]. I neutrofili vengono reclutati nelle infezioni, mentre livelli elevati di monociti/macrofagi attivati sono associati alla mobilizzazione asettica [8-9]. Nel paradigma dei detriti particellari della mobilizzazione asettica, l'usura dell'impianto articolare genera detriti e la formazione di piccole particelle che inducono danni ai tessuti e infiammazione. La risposta immunitaria recluta i monociti per rimuovere questi detriti mediante fagocitosi [8-9]. I monociti e i macrofagi immaturi hanno una forma di membrana della calprotectina e la presenza di cellule positive alla calprotectina nell'articolazione riflette anche l'afflusso di fagociti mononucleari [5]. I detriti provenienti dagli impianti articolari attivano i monociti/macrofagi e i monociti attivati rilasciano la calprotectina durante la fagocitosi e l'attacco all'endotelio [5]. Le cellule immunitarie attivate portano infine alla degradazione dell'osso, rendendo l'impianto instabile e allentato [8].

Il test Lyfstone® Calprotectin for Synovial della Cleveland Clinic ha risposto alle tre principali definizioni di PJI.

Utilizzando i criteri della Musculoskeletal Infection Society del 2013, il test POC ha dimostrato una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo (PPV), un valore predittivo negativo (NPV) e un'area sotto la curva (AUC) rispettivamente del 98,1%, 95,7%, 94,5%, 98,5% e 0,969. Utilizzando l'ICM 2018, il test POC ha dimostrato una sensibilità, una specificità, un PPV, un NPV e un AUC rispettivamente del 98,2%, 98,5% e 0,984. Utilizzando i criteri della European Bone and Joint Infection Society proposti per il 2019, il test POC ha dimostrato una sensibilità, specificità, PPV, NPV e AUC rispettivamente del 93,2%, 100,0%, 100.0%, 94,2% e 0,966 [10].

3 PRINCIPIO DEL TEST

Il test Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale si basa sulla diluizione di un campione di fluido sinoviale in una *provetta di diluizione* del campione fornita. Il livello di calprotectina viene determinato facendo scorrere il campione diluito sulla cassetta per immunodosaggio a flusso laterale specifica per la calprotectina fornita.

Il campione viene aggiunto al pozzetto della cassetta e reagisce con gli anticorpi coniugati con oro che legano la calprotectina. I complessi di calprotectina e anticorpi coniugati viaggiano insieme lungo la membrana e si legano agli anticorpi specifici per la calprotectina immobilizzati sulla linea del test. Questa immobilizzazione provoca la formazione della linea di test. L'anticorpo coniugato con oro, senza alcun antigene legato, è immobilizzato sulla linea di controllo. Al termine del tempo di incubazione, la concentrazione di calprotectina nel campione viene calcolata mediante l'applicazione per smartphone Lyfstone® (Lyfstone Reader). L'intensità del colore è proporzionale alla concentrazione di calprotectina nel campione.

4. MATERIALI

4.1 REAGENTI E COMPONENTI FORNITI ALL'INTERNO DELLA SCATOLA

A) Una / Cinque provette di Diluente per campioni	Provetta di*Diluente per campioni* preriempita con 2 ml di tampone del *Diluente per campioni* di calprotectina. La provetta è progettata per diluire un campione di fluido sinoviale di 20 µl e ottenere un estratto 1:101.
B) Una / Cinque buste per test rapidi	Test sigillati singolarmente in un foglio di alluminio con sacchetto essiccante.
C) Una / Cinque telai di supporto	Telaio rettangolare in plastica con una fessura per il posizionamento della cartuccia del test rapido etichettata con un design che consente all'applicazione per smartphone di identificare la posizione della linea di controllo e del test e di leggere il risultato del test.
D) Foglietto illustrativo	Istruzioni per l'uso

4.2 MATERIALI E ATTREZZATURE NECESSARI MA NON FORNITI

- Pipette adatte al pipettaggio di 20 µl e 80 µl
- Puntali per pipette con filtro per aerosol
- Timer (opzionale, disponibile anche nell'app)

5. COMPONENTI IT

Applicazioni per Lyfstone® Reader per Android o Apple	Per la lettura della cassetta di test
https://portal.lyfstone.com	Per la registrazione degli utenti e il trattamento dei dati

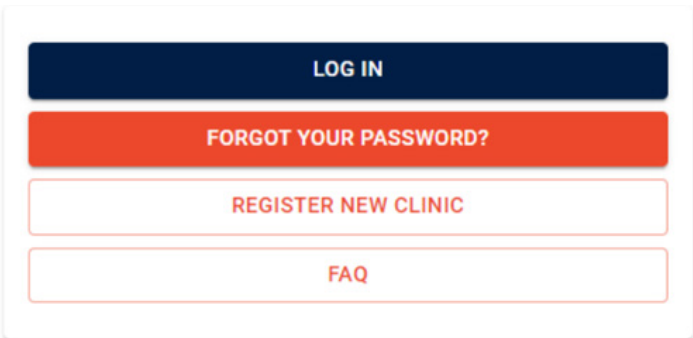
Prima di poter utilizzare Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale è necessario creare un account utente sul sito https://portal.lyfstone.com. L'attivazione dell'account utente è descritta di seguito. **L'app Lyfstone® Reader** è disponibile su Google Play e iTunes App Store.

5.1 IMPOSTAZIONE DI UNA CARTELLA CLINICA E AVVIO DEL SISTEMA LYFSTONE® READER

Per implementare il sistema nella pratica clinica è necessario registrare una cartella clinica (banca dati) e l'amministratore della cartella clinica deve assegnare ai membri del personale gli account con privilegi dell'utente.

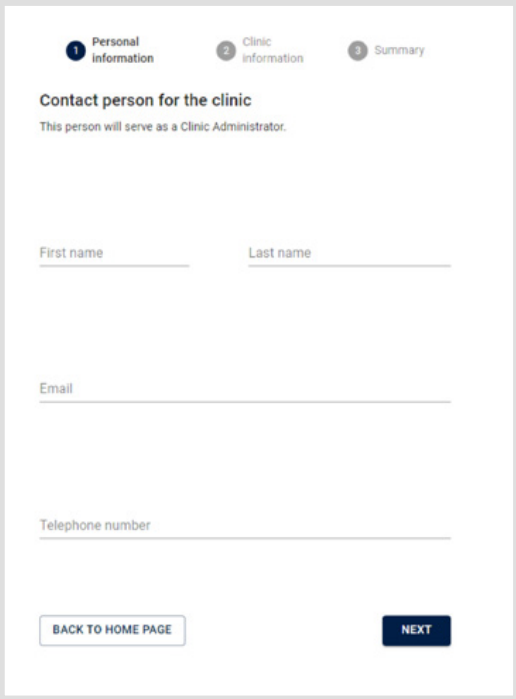
5.2 REGISTRAZIONE DI UNA STRUTTURA CLINICA NEL SISTEMA LYFSTONE®

La registrazione di una Cartella clinica (banca dati) viene effettuata su: https://portal.lyfstone.com



Sul sito web, fare clic su "**Registra una nuova cartella clinica**" sulla scheda nella riga inferiore (Figura 1).

▲ **Figura 1.**
Prima pagina su: https://portal.lyfstone.com



▲ **Figura 2.**
Modulo di registrazione su https://portal.lyfstone.com

Prima della registrazione devono essere disponibili un'e-mail valida e le informazioni di contatto relative alla cartella clinica (Figura 2). Dopo la registrazione, verrà effettuata una verifica della cartella clinica con Lyfstone® e, non appena tale verifica sarà completata, verrà inviato un link all'indirizzo e-mail fornito. Di norma, l'operazione viene eseguita entro il giorno lavorativo successivo.
Per attivare la cartella clinica e il profilo utente, leggere e accettare gli accordi con l'utente finale.

5.3 PROFILI E PRIVILEGI UTENTE NEL SISTEMA LYFSTONE® CALPROTECTIN

Una volta attivata la cartella clinica, l'amministratore della clinica (e-mail fornita) può avviare la registrazione di altri utenti, come tecnici di laboratorio, medici e altro personale interessato.

Esistono tre (3) profili utente diversi con privilegi diversi.
La Tabella 1 fornisce una panoramica dei diversi privilegi assegnati a ciascun profilo.
Una persona (account di posta elettronica) può avere più profili utente.

▼ **Tabella 1.**
Panoramica dei profili e dei privilegi utente nel sistema **Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale**

Tipi di utenti nel sistema Lyfstone® CLP	Amministratore clinico	Lab Tester	Bedside Tester
Registrazione delle cartelle cliniche	X		
Registrazione dei Lab Tester	X		
Registrazione dei Bedside Tester	X		
Visualizza tutti i risultati dei test dei pazienti	X	X	X
Accesso al web	X	X	X
Eseguire il test sull'app Lyfstone®	X	X	X

5.4 PROFILI UTENTE LYFSTONE®

Amministratore della cartella clinica

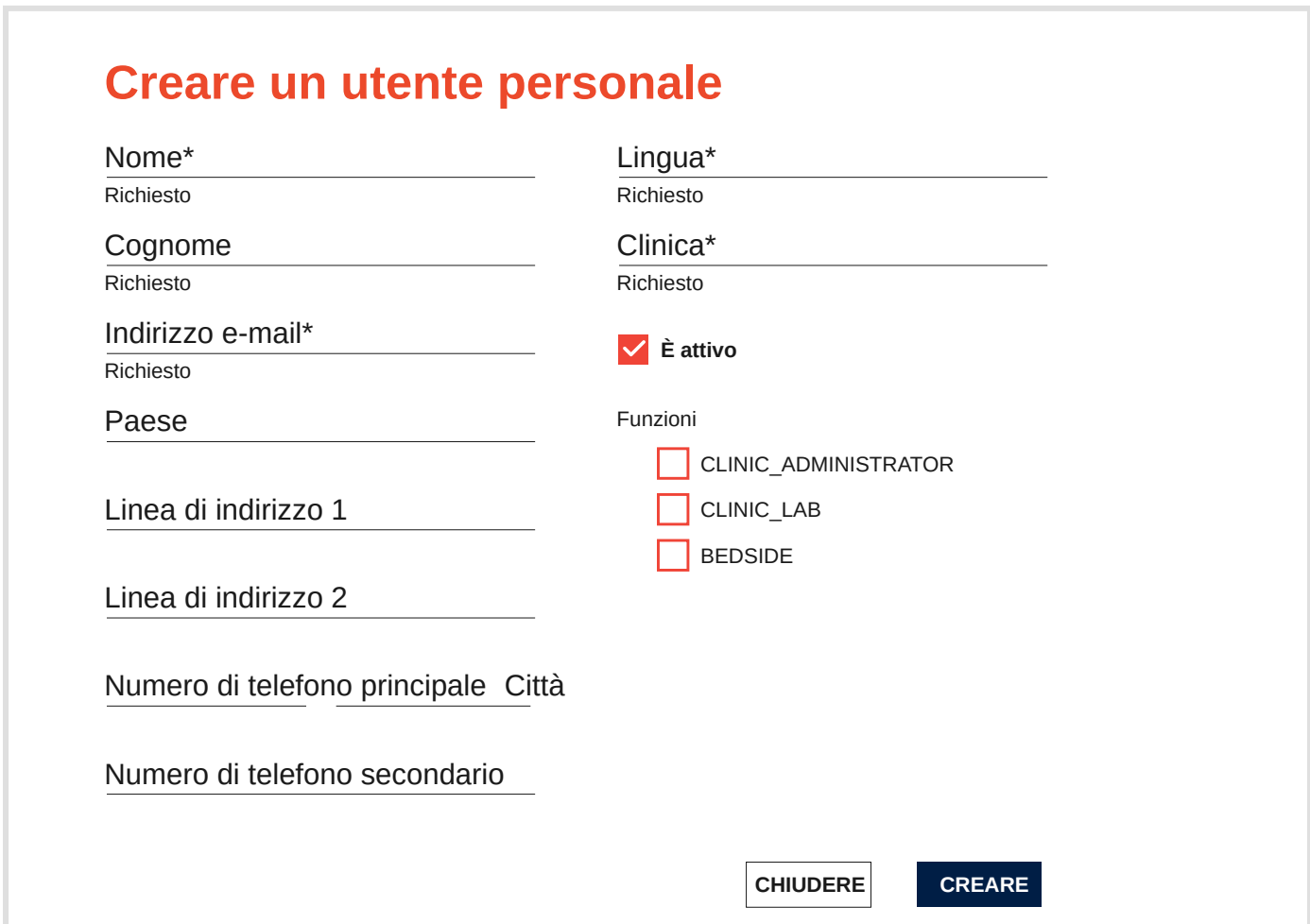
Clinic Admin, l'amministratore della cartella clinica, è l'unico profilo utente che ha il permesso di creare e modificare altri utenti dello staff della clinica e ha il permesso di vedere qualsiasi risultato.

Lab Tester

Lab Tester è la persona che esegue il test. Questa funzione abilita l'accesso ai pazienti e ai loro risultati clinici. Questo ruolo offre la possibilità di saltare le istruzioni dell'applicazione.

Bedside Tester

Bedside Tester è la persona che si trova accanto al paziente e che esegue il test. Questa funzione abilita l'accesso ai pazienti e ai loro risultati clinici.
Questo ruolo visualizza le istruzioni nell'app senza la possibilità di saltarle.



▲ **Figura 3.** Modulo di registrazione utente per il personale su https://portal.lyfstone.com

5.5 CREAZIONE E AGGIUNTA DI NUOVI UTENTI CON DIVERSI PRIVILEGI UTENTE NEL SISTEMA LYFSTONE® CALPROTECTIN PER FLUIDO SINOVIALE:

Effettuare il login come *Clinic Admin* sul sito https://portal.lyfstone.com.
Fare clic su "**Utenti del personale**" e "**Crea utente**" e compilare i campi richiesti (Figura 3). Selezionare l'utente desiderato alla voce Gruppi. Il nuovo utente riceverà un'e-mail per impostare la password di accesso al sito https://portal.lyfstone.com.
Clinic Lab e *Bedside user* possono scaricare l'applicazione Lyfstone® Reader da AppStore o Google Play una volta completata l'impostazione della password per il proprio account.

5.6 GESTIONE DEGLI UTENTI

Per personalizzare **il sistema Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale** per le cartelle cliniche di piccole e grandi dimensioni, gli utenti del personale di una cartella clinica possono avere più di un ruolo. Accedere come *Clinic Admin.* Fare clic su "**Gestione degli account utente**".
Aggiungere funzionalità/permessi a un utente in Gruppi (Figura 4).

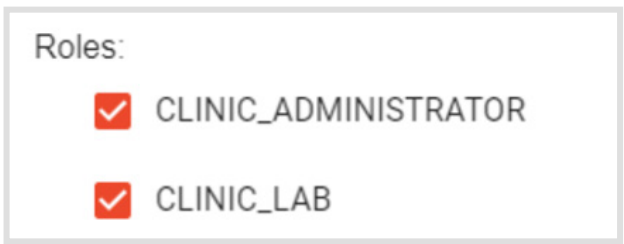


Figura 4. Modifica del pannello utente nel sistema Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale.

5.7 GESTIONE DEI DATI NELL'INTERFACCIA CLINICA

Accedere a: https://portal.lyfstone.com - Troverete i test eseguiti nella tabella "**Risultati dei test**". *Lab Tester* e *Bedside tester* possono visualizzare e gestire i risultati. (Figura 5).

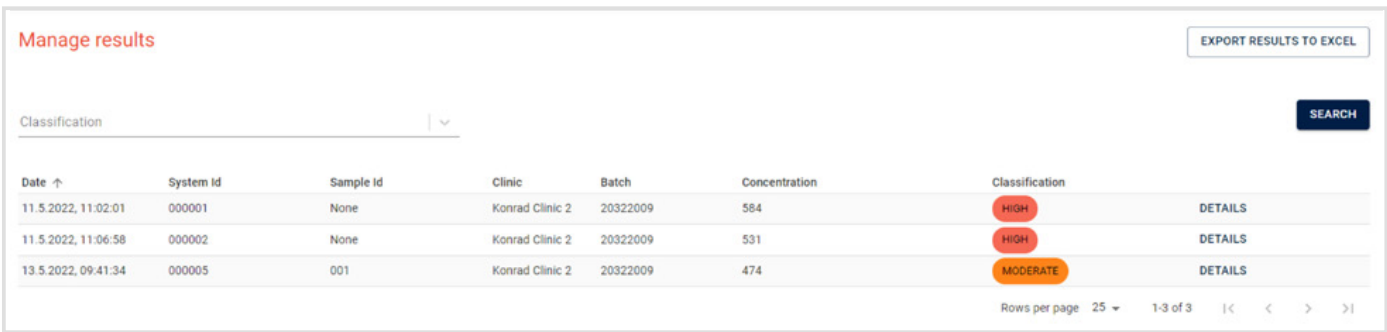


Figura 5. Risultati dei test

6. STABILITÀ E CONSERVAZIONE

Se conservati non aperti a 2 - 8°C, i reagenti del kit sono stabili fino alla data di scadenza indicata sull'etichetta. I reagenti possono essere trasportati a temperatura ambiente evitando però l'esposizione a temperature elevate e alla luce solare diretta.

7. PREPARAZIONE

7.1 ESECUZIONE DEL TEST

Le cassette del test, il *Diluente per campioni* e il campione possono essere utilizzati estraendoli direttamente dal frigorifero. Evitare di eseguire il test a temperature elevate (≥30 °C), per evitare di ottenere misure falsamente elevate.

La prima volta che si esegue il test il *Clinic Admin* deve registrarsi su https://portal.lyfstone.com. È importante che la registrazione venga eseguita prima di eseguire il primo test.

Assicurarsi che **l'app Lyfstone® Reader** sia installata sullo smartphone e verificare che il login sia riuscito prima di iniziare la procedura.

7.2 CAMPIONAMENTO

- Il fluido sinoviale (FS) deve essere raccolto in provette sterili senza additivi o in provette di EDTA con una concentrazione finale di EDTA di <5,4 mg/ml (provetta di EDTA riempita per almeno 1/3 del volume pieno).
- FS NON deve essere raccolto e conservato in provette contenenti eparina o citrato.
- L'artrocentesi deve essere eseguita seguendo le procedure cliniche.
- La misurazione della calprotectina deve essere effettuata entro 2 ore se il campione di FS viene conservato a temperatura ambiente o entro 10 ore se il cam pione di FS viene trasferito direttamente a 2-8 °C dopo il campionamento.
- Il test tollera la presenza di un massimo del 20% di sangue nel fluido sinoviale.

8 PROCEDURA DEL TEST

1) Prendere una cassetta per test rapido, una provetta di diluente per campioni e il telaio di supporto dal kit.
2) Ispezionare l'integrità della busta del test
3) Accedere all'applicazione Lyfstone® (Lyfstone Reader)
4) Aprire la busta del test e posizionare il test nel telaio di supporto
5) Effettuare una diluizione 101x aggiungendo 20 µl di liquido sinoviale alla provetta del diluente del campione
6) Invertire la provetta per 10 volte per omogeneizzare la soluzione
7) Aggiungere 80 µl di campione estratto nel pozzetto rotondo della cassetta per il test e incubare a temperatura ambiente per 15 minuti esatti
   a. Importante: Normalmente si vedrà il liquido applicato muoversi nella finestra della cartuccia. Se non si osserva questo movimento entro 15 secondi, è necessario utilizzare una nuova cassetta.
8) Dopo i 15 minuti di incubazione, c'è una finestra di 2 minuti per effettuare la misurazione con l'app Lyfstone®.
   a. Tenere lo smartphone sopra il campione e allineare il layout dello schermo alla cornice di supporto.
   b. La misurazione viene eseguita automaticamente quando il sistema trova il codice QR.
   c. La concentrazione di calprotectina e il gruppo di stratificazione del rischio del campione viene visualizzata sullo schermo.
9) Fornire l'ID del campione al risultato dello stesso
10) Salvare la misurazione.
    a. La misurazione salvata viene automaticamente trasferita in un database protetto.
    b. Fare attenzione ai dati identificabili del paziente
    c. Memorizzare i dati sensibili dei pazienti nell'app Lyfstone® in conformità alle linee guida istituzionali.

Importante: Durante l'accesso all'applicazione e durante il trasferimento dei risultati dei test al portale è necessaria la connessione a Internet. Se si perde la connessione a Internet i risultati saranno trasferiti al portale quando la connessione a Internet sarà ripristinata.

9 CONTROLLO QUALITÀ

- Le linee di controllo e di test devono essere chiare e ben definite. Se le linee mancano o la qualità delle linee non è accettabile, il software non sarà in grado di rilevare la linea di controllo e/o apparirà un messaggio di errore. In questo caso è necessario eseguire un nuovo test.
- Se il codice QR è danneggiato, la cassetta non verrà rilevata dal software e apparirà un messaggio di errore.

10 INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI:

- L'intervallo di misurazione della calprotectina con il dispositivo è di 14-300 mg/L.
    - L'intervallo di misurazione quantitativa della calprotectina è 24-300 mg/L.
    - Le misurazioni della calprotectina tra 14 e 24 mg/L forniscono una lettura qualitativa che riporta "Tra 14 e24 mg/L".
- I campioni con concentrazioni inferiori o superiori a 14/300 mg/L sono visualizzati come <14 mg/L o >300 mg/L.
- L'app ha una lettura a colori della stratificazione del rischio (verde, giallo, rosso).

Verde	**BASSO** rischio di infezione, livelli di calprotectina <14 mg/L [1]
Giallo	**MODERATO** rischio di infezione, livelli di calprotectina compresi tra 14- < 50 mg/L [2]
Rosso	**ALTO** rischio di infezione, livelli di calprotectina ≥50 mg/L [3]

Il test ha due soglie clinicamente rilevanti, 14 e 50 mg/L, che generano tre categorie di rischio.

- Basso rischio di infezione (verde). Livelli di calprotectina inferiori a 14 mg/L (determinazione semiquantitativa).
- Rischio moderato di infezione (giallo). Livelli di calprotectina compresi tra 14 e 50 mg/L
- Alto rischio di infezione (rosso). Livelli di calprotectina superiori a 50 mg/L.

Utilizzando la soglia di 50 mg/L, Warren et al. [10.] hanno riportato le prestazioni per il rilevamento della PJI utilizzando tre distinte definizioni di PJI (Tabella 2).
Queste definizioni erano:

- 2013 Musculoskeletal Infection Society (MSIS-13)
- 2018 Intentional Consensus Meeting (ICM-18)
- I criteri della Società Europea per le Infezioni Ossee e Articolari proposti per il 2019 (Criteri EBJIS)

Tabella 2.
Caratteristiche di prestazione di LYFCAL005 a 50mg/L

Criteri	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo negativo	Valore predittivo positivo	Area sotto la curva
MSIS13	98.1%	95.7%	98.5%	94.5%	0.969
2018 ICM	98.2%	98.5%	98.5%	98.2%	0.984
Criteri EBJIS	93.2%	100.0%	94.2%	100.0%	0.966

La misurazione quantitativa consente all'utente finale di valutare i livelli di calprotectina nell'articolazione e l'interpretazione deve essere condotta tenendo conto del livello di variazione riportato per il dosaggio.

La soglia di 50 mg/L ha una migliore accuratezza diagnostica per la PJI rispetto alla soglia di 14 mg/L, poiché molte delle diagnosi differenziali identificate in precedenza presentano un rischio moderato di infezione. Tuttavia, come riportato da Lazic et al [11], è possibile ottenere una maggiore sensibilità per le infezioni.

Per ulteriori informazioni, consultare le pubblicazioni su NCBI PubMed per i documenti di ricerca sui livelli di calprotectina sinoviale.

La soglia di 50 mg/L ha una migliore accuratezza diagnostica per la PJI rispetto alla soglia di 14 mg/L

Sono validi solo i risultati ottenuti dall'applicazione Lyfstone reader.

11 CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

- Aspetto: il liquido sinoviale deve essere privo di sangue e precipitazioni
- L'intervallo di misurazione è compreso tra 14 mg/L e 300 mg/L
- L'intervallo quantitativo è compreso tra 24 mg/L e 300 mg/L
- Il livello del bianco è 0 mg/L
- Il limite di rilevazione è di 2,99 mg/L

- Il recupero è del 100,12%, con un range compreso tra il 75 e il 115 %
- Precisione: CV inter-test – 24,6%, CV intra-test – 20,4 %.,
- Accordo del metodo: Valori di R2 di 0,98 (20-100 mg/L) e 0,84 (<20, >100 mg/L). I coefficienti di correlazione erano stati rispettivamente 0,99 e 0,91. Tutti i metodi di accordo sono stati condotti con il kit ELISA CalproLAB ALP, numero di produzione CALP0170 (Calpro AS).
- Sostanze interferenti: Le sostanze riportate nella tabella 3 sono state analizzate per effetti di interferenza a livelli biologici attesi 1x e 3x. Con un'affidabilità del 95% è stato riscontrato che la presenza di emoglobina nel liquido sinoviale causa un segnale di misurazione elevato a partire da 66,5 mg/ml.

Tabella 3.
Sostanze studiate per gli effetti di interferenza

Sostanza	Concentrazione	Interferenza
Fattore reumatoide	60 UI	Non rilevata
Emoglobina	66,5 mg/ml	20,4%
Bilirubina non coniugata	0,36 mg/ml	Non rilevata
Bilirubina coniugata	0,51 mg/ml	Non rilevata
Combinazione emoglobina/ bilirubina non coniugata	40/0,36 mg/ml	Non rilevata
Combinazione emoglobina/ bilirubina coniugata	40/0,51 mg/ml	Non rilevata
Trigliceridi	12,6 mg/ml	Non rilevata
Acido ialuronico	8 mg/ml	Non rilevata
Ione metallico Cobalto	0,15 mg/ml	Non rilevata
Ione metallico Cromo	0,15 mg/ml	Non rilevata
Ione metallico Titanio	0,15 mg/ml	Non rilevata
Cemento osseo	10 mg/ml	Non rilevata
Polietilene UHMW	10 mg/ml	Non rilevata
K2 EDTA di potassio	5,4 mg/ml	Non rilevata
K3 EDTA di potassio	5,4 mg/ml	Non rilevata

12 LIMITIDELLA PROCEDURA

- I campioni devono essere raccolti in provette sterili o in provette K2/K3 EDTA (vedi precauzioni/avvertenze).
- Il test è destinato all'analisi del liquido sinoviale non diluito. Il lavaggio con soluzione salina dell'articolazione durante il campionamento può compromettere il test.
- Evitare un'eccessiva fuoriuscita di sangue nel liquido sinoviale. Il test tollera fino al 20% di sangue nel fluido sinoviale; in caso di volumi superiori, il test può dare risultati errati a causa della diluizione del sangue o dell'interferenza dell'e moglobina.
- Se il tempo limite per la misurazione del test (15-17 minuti) viene superato, il test deve essere eseguito nuovamente con un nuovo dispositivo di diluizione del campione e una nuova cassetta per il test rapido.

13 CONTROINDICAZIONI

Il test è un ausilio diagnostico ed è sempre importante considerare la diagnosi differenziale che potrebbe portare a un aumento dei livelli di calprotectina nell'articolazione. Le diagnosi differenziali note con livelli aumentati di calprotectina comprendono:

- Revisioni metallo su metallo
- Mobilizzazione asettica grave
- Malattie infiammatorie attive dell'articolazione
- Gotta
- Pseudogotta
- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica

Nonostante il rischio di un aumento dei livelli di calprotectina in tali patologie, il test mostra buone prestazioni in quanto i pazienti affetti da queste patologie articolari vengono inclusi negli studi clinici.

14 PRECAUZIONI E AVVERTENZE

- **Solo per uso CE-IVD.**
- **Solo per uso professionale.**
- **Il test è inteso come ausilio diagnostico.**
- Effettuare il test entro 30 minuti dall'apertura della busta di alluminio poiché l'umidità influenza il flusso del test rapido
- Una conservazione inadeguata dei prodotti può interferire con le prestazioni del test
- Ispezionare la busta per verificare la presenza di fori/perdite prima dell'uso
- Utilizzare guanti durante la preparazione del test

- A **Una scheda di sicurezza dati (SDS)** è disponibile su richiesta all'indirizzo support@lyfstone.com
- Utilizzare esclusivamente pipette calibrate per dosare i volumi corretti.
- Leggere attentamente le **Istruzioni per l'uso** prima di eseguire il test.
- Non misurare più volte la stessa cassetta di test.
- Evitare di eseguire il test in condizioni di luce molto scura (<10 lx) o molto intensa <2000 lx
  poiché ciò può generare segnali di misura elevati.
- Evitare di eseguire il test a temperature pari o superiori a 30 °C, in quanto ciò può generare segnali di misura elevati
- Non scambiare i reagenti di lotti di produzione diversi.
- Non usare reagenti di altri produttori con i reagenti di questo kit di test.
- Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza indicata sull'etichetta.
- Il tampone di diluizione del campione contiene sodio azide a meno dello 0,1% (p/v).
- Le informazioni di contatto sono riportate nel foglietto illustrativo
- Una dichiarazione relativa alla conformità al GDPR è disponibile su richiesta scriven do a support@lyfstone.com

15 CONSIDERAZIONI SULLO SMALTIMENTO

Gli estratti di fluido sinoviale sono potenzialmente contagiosi e devono essere trattati come rifiuti pericolosi. Assicurarsi che la provetta del *Diluente per campioni* sia completamente chiusa dopo l'uso per evitare perdite/fuoriuscite nell'ambiente circostante. Tutti i componenti usati devono essere chiusi in modo sicuro e smaltiti.

16 RIFERIMENTI:

1. **G Hetland, G J Talgö, M K Fagerhol** *Chemotaxins C5a and fMLP induce release of calprotectin (leucocyte L1 protein) from polymorphonuclear cells in vitro* J Clin Pathol: Mol Pathol 1998;51:143–148
2. **Cuida, M. Brun, J.G., Johannessen, A. C., Jonsson, R. (1996)** *Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrates in Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis and osteoarthritis with special reference to calprotectin-producing cells* APMIS, 104, 7-8, 881-890 http://dx.doi.org/10.1111/j.1699-0463.1996.tb04953.x
3. **Cesaro A, Anceriz N, Plante A, Pagé N, Tardif MR, Tessier PA (2012)** *An Inflammation Loop Orchestrated by S100A9 and Calprotectin Is Critical for Development of Arthritis.* PLoS ONE 7(9): e45478. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045478
4. **Teng, T.-S., Ji, A., Ji, X.-Y., & Li, Y.-Z. (2017)**. *Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered.* Journal of Immunology Research, 2017, 9671604. http://doi.org/10.1155/2017/9671604
5. **STŘÍŽ, I., TREBICHAVSKÝ, I., (2004)** *Calprotectin- a pleiotropic Molecule in Acute and Chronic inflammation.* Physiol. Res. 53:245-253
6. **Urban CF, Ermert D, Schmid M, Abu-Abed U, Goosmann C, Nacken W, et al. (2009)** *Neutrophil Extracellular Traps Contain Calprotectin, a Cytosolic Protein Complex Involved in Host Defense against Candida albicans.* PLoS Pathog 5(10): e1000639. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000639
7. **M. Wouthuyzen-Bakker, J. J. W. Ploegmakers, G. A. Kampinga, L. Wagenmakers-Huizenga, P. C. Jutte, A. C. Muller Kobold** *Synovial calprotectin:a potential biomarker to exclude a prosthetic joint infection* DOI: http://10.1302/0301-620X.99B5.BJJ-2016-0913.R2 Published 28 April 2017
8. **C. Nich, Y. Takakubo, J. Pajarinen, M. Ainola, A. Salem, T. Sillat, A.J. Rao, M. Raska, Y.Tamaki, M. Takagi, Y.T. Konttinen, S.B. Goodman, J. Gallo** *Macrophages—key cells in the response to wear debris from joint replacements* J. Biomed. Mater. Res. A, 101 (2013), pp. 3033-3045
9. **Bitar, D., & Parvizi, J. (2015)**. *Biological response to prosthetic debris.* World Journal of Orthopedics, 6(2), 172–189. http://doi.org/10.5312/wjo.v6.i2.172
10. **Jared A Warren 1, Alison K Klika 1, Kathleen Bowers 1, Jessica Colon-Franco 1, Nicolas S Piuzzi 1, Carlos A Higuera** *2 Calprotectin Lateral Flow Test: Consistent Across Criteria for Ruling Out Periprosthetic Joint Infection.* J Arthroplasty. 2022 Feb 3; S0883-5403(22)00099-7. doi:10.1016/j.arth.2022.01.082.
11. **Lazic I, Prodinger P, Stephan M, Haug AT, Pohlig F, Langer S, von Eisenhart-Rothe R, Suren C.** *Synovial calprotectin is a reliable biomarker for periprosthetic joint infections in acute-phase inflammation - a prospective cohort study.* Int Orthop. 2022 May 7. doi: 10.1007/s00264-022-05421-1. Epub ahead of print. PMID: 35524793.

17 INFORMAZIONI PER L'ORDINE

Codice prodotto: LYFCLP001/LYFCLP005
Lyfstone® Calprotectin per fluido sinoviale
Ordinare presso il distributore locale o su sales@lyfstone.com

Prodotto da
CALPRO AS
Arnstein Arnebergs vei 30
N-1366 Lysaker, Norvegia
Sito web: www.calpro.no
E-mail: mail@calpro.no
Telefono: +47 40 00 42 79

Simboli chiave	
IVD	Dispositivo medico diagnostico in vitro
LOT	Numero di lotto
	Data di scadenza
	Temperatura di conservazione
CE	Marchio CE
REF	Numero di catalogo
	Contenuto sufficiente per "n" test
	Non riutilizzare
	Prodotto da
	Seguire le istruzioni per l'uso

Prodotto da:
CALPRO AS
Arnstein Arnebergs vei 30,
N-1366 Lysaker, Norvegia
Sito web: **www.calpro.no**
E-mail: **mail@calpro.no**
Telefono: **+47 40 00 42 79**

V.07