

BIOHIT HealthCare

Innovating for Health

GastroPanel® Gastrin-17

ELISA-Kit zur Messung von humanem Gastrin-17 in
EDTA-Plasma als Teil des GastroPanel-Bluttests

GEBRAUCHSANWEISUNG

GastroPanel®

Product Family

606 400

REF 606 035

IVD



CE

For *in vitro* diagnostic use
Store at 2-8 °C upon receipt

Biohit Oyj Laippatie 1, FI-00880 Helsinki, Finland

Tel. +358 9 773 861, info@biohit.fi, www.biohithealthcare.com

ERLÄUTERUNG DER AUF ETIKETTEN VERWENDETEN SYMBOLE

| | Deutsch |
|---|--|
|  | Medizinprodukt für die <i>In-vitro</i> -Diagnostik |
|  | Katalognummer |
|  | Chargencode |
|  | Verwendbar bis |
|  | Gebrauchsanweisung beachten |
|  | Lagerungsbedingungen Bei +2 bis +8 °C lagern |
|  | 96 Bestimmungen |
|  | Nicht wiederverwenden |
|  | CE-Kennzeichnung |
|  | Waschpuffer-Konzentrat (10-fach) |
|  | Probenverdünnungspuffer |
|  | Kalibrator |
|  | Kontrolle |
|  | Konjugat |
|  | Substrat |
|  | Stopplösung |
|  | Blindlösung |

Hinweis! Weitere Sprachen verfügbar auf www.biohithealthcare.com

GastroPanel® Gastrin-17

Katalognr. 606 035

1. EINLEITUNG ZU GASTROPANEL® 5

2. GASTRIN-17 ALS TEIL VON GASTROPANEL® 7

3. VERWENDUNGSZWECK 7

4. HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZU GASTRIN-17 7

5. TESTPRINZIP 8

6. WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN 8

7. RÜCKVERFOLGBARKEIT DER WERTE 9

8. KOMPONENTEN DES KITS, REAGENZVORBEREITUNG UND HALTBARKEIT DER MITGELIEFERTEN MATERIALIEN 9

 8.1 Mikrotiterplatte 9

 8.2 Waschpuffer-Konzentrat (10-fach) 9

 8.3 Probenverdünnungspuffer 9

 8.4 Blindlösung 9

 8.5 Kalibratoren 9

 8.6 Kontrolle 10

 8.7 Konjugat 10

 8.8 Substratlösung 10

 8.9 Stopplösung 10

 8.10 Inkubationsdeckel 10

 8.11 Gebrauchsanweisung 10

9. PROBENENTNAHME UND -HANDHABUNG, GASTRINSTIMULATION 10

 9.1 Einfrieren von Proben 11

 9.2 Gastrin-17-Stimulation 11

10. ERFORDERLICHE, NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN 11

 10.1 Manuelle Methode 11

 10.2 Automaten 11

11. LAGERUNG UND HALTBARKEIT 11

12. DURCHFÜHRUNG DES TESTS 12

 12.1 Manuelle Methode 12

| | |
|--|----|
| 12.2 Automatisierte Methode | 14 |
| 13. ERGEBNISSE | 14 |
| 13.1 Qualitätskontrollwerte | 14 |
| 13.2 Berechnung der Ergebnisse | 15 |
| 13.3 Interpretation der Ergebnisse | 15 |
| 13.4 Biologisches Referenzintervall..... | 16 |
| 14. GRENZEN DES VERFAHRENS | 16 |
| 15. ANALYTISCHE LEISTUNGSDATEN | 16 |
| 16. DIAGNOSTISCHE LEISTUNG | 18 |
| 17. INTERPRETATION DER GASTROPANEL®-ERGEBNISSE | 18 |
| 17.1 Gesunder Magen | 19 |
| 17.2 Hohe Säureabgabe | 19 |
| 17.3 Niedrige Säureproduktion aufgrund der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) | 19 |
| 17.4 Oberflächliche (nicht atrophische) <i>Helicobacter-pylori</i> -assoziierte Gastritis..... | 19 |
| 17.5 Atrophische Gastritis des Korpus | 20 |
| 17.6 Atrophische Gastritis des Antrums..... | 20 |
| 17.7 Atrophische Gastritis des Antrums und des Korpus | 20 |
| 17.8 PPI-Medikamente | 21 |
| 18. LITERATURVERZEICHNIS | 24 |
| 19. VERÖFFENTLICHUNGSDATUM | 27 |
| 20. GARANTIE | 27 |
| 21. BESTELLINFORMATIONEN | 27 |
| 22. KURZE VERFAHRENSÜBERSICHT | 28 |

1. EINLEITUNG ZU GASTRO PANEL®

GastroPanel® ist ein First-Line-Diagnostest für Infektionen mit *Helicobacter pylori* (*Hp*) (5–80 % der Weltbevölkerung) zur Untersuchung aller Patienten mit Dyspepsie (20–40 % der Bevölkerung in der westlichen Welt) sowie für das Screening auf atrophische Gastritis (AG) mit den damit verbundenen Risiken wie Magen- und Speiseröhrenkrebs (1-3). Die atrophische Gastritis vergrößert zudem das Risiko der Malabsorption von Vitamin B12, Eisen, Magnesium, Zink, Calcium und bestimmten Arzneimitteln.

Der GastroPanel-Bluttest besteht aus wichtigen magenspezifischen Biomarkern, die zentrale Regulatoren der normalen Magenphysiologie sind. Diese vier Biomarker sind Pepsinogen I (PGI), Pepsinogen II (PGII), amidiertes Gastrin-17 (G-17) und *Hp*-Antikörper. Sie liefern Anhaltspunkte sowohl für die Struktur als auch die Funktion der Magenschleimhaut (1-6). Besonders wichtig ist jedoch, dass der Test es ermöglicht, die Fähigkeit der Schleimhaut von Korpus und Antrum zur Sekretion von Magensäure und G-17 genau einzuschätzen. Zudem liefert er Anhaltspunkte zur Diagnose wichtiger Magenkrankungen, wie Entzündungen, sowie des Grads und der Topografie atrophischer Gastritis (7-9), die ein erhöhtes Risiko für Magenkrebs darstellt (1).

Normale Plasmaspiegel aller vier Biomarker sprechen dafür, dass die Magenschleimhaut eine normale Struktur und Funktionsweise aufweist, während anormale Konzentrationen Anzeichen eines nicht gesunden Magens sind und Störungen im Reaktionsmechanismus zwischen der Säureabgabe im Korpus, Pepsinogenen und G-17 widerspiegeln. Für die G-17-Beurteilung gibt es zwei Optionen: basale G-17-Werte (G-17b) und stimulierte G-17-Werte (G-17s), wobei Letztere besonders wichtig für die Unterscheidung zwischen einer funktionalen Störung des Antrums (G-17s normal) und AG im Antrum (G-17s sind bei AG nicht erhöht) sind (10,11).

Als erster nicht invasiver Diagnostest für den Zustand der Magenschleimhaut bietet GastroPanel die Auswertung der Ergebnisse durch eine speziell zu diesem Zweck entwickelte Softwareanwendung (GastroSoft) (<http://www.GastroPanel.com>). GastroPanel-Ergebnisse werden in eine von fünf möglichen diagnostischen Kategorien in Bezug auf die Magenmorphologie eingestuft: 1) normale Schleimhaut, 2) oberflächliche oder nichtatrophische (*Hp*) Gastritis, 3) AG im Korpus, 4) AG im Antrum und 5) AG sowohl im Antrum als auch im Korpus (Pangastritis) (11,12). Der GastroPanel-Test ist für die Verwendung mit dem aktualisierten Sydney-System (Updated Sydney System, USS) für die Gastritisklassifizierung optimiert, das auf genau diesen fünf Diagnosekategorien basiert (13). Zudem gibt es drei weitere Markerprofile speziell für Funktionsstörungen des Magens, wenn die Morphologie normal ist (Näheres in Abschnitt 17).

GastroPanel wurde in mehreren großen Studien basierend auf Gastroskopien, die durch Biopsie bestätigt wurden, validiert (14,15). Alle Studien sind in eine einschlägige Metaanalyse eingeflossen (16). Anhand dieser Studien wurden validierte Referenzwerte (Cut-off-Werte) für jeden einzelnen Biomarker des Tests für die fünf histologischen Endpunkte festgelegt. Diese Studien bestätigen zudem die hohe Zuverlässigkeit von GastroPanel beim Nachweis des wichtigsten Endpunkts: moderate bis schwere AG (14-16). Normale Werte für PGI, PGII und ihr Verhältnis (PGI/PGII) schließen eine AG des Korpus mit einem NPV von über 95 % aus. Dagegen sagen Werte für PGI und PGII sowie deren Verhältnis unter den ermittelten Cut-off-Werten eine moderate bis schwere AG vorher, mit Werten für die Fläche unterhalb der Grenzwertoptimierungskurve (ROC AUC) von über 0,950 in USS-validierten Serien mit angemessener Aussagekraft (1, 2, 3, 16, 17).

Kurz gesagt, die Werte von PGI nehmen bei AG des Korpus (und bei Pangastritis) ab, bleiben aber bei allen anderen Erkrankungen im normalen Bereich. Erhöhte PGII-Werte deuten auf eine Schleimhautentzündung hin, wobei die höchsten Werte bei *Hp*-assoziiertes Nicht-AG bestimmt werden. Die G-17b-Werte sind bei AG des

Korpus am höchsten, da die negative Reaktion durch die Säureabgabe bei einem atrophischen Korpus fehlt, was zu einer ungehemmten Sekretion von G-17b durch die normale antrale Schleimhaut führt. Das Gleiche gilt, wenn die Säureabgabe durch längere Einnahme von PPI-Medikamenten gehemmt ist. Wenn die antrale Schleimhaut atrophisch ist und die G-Zellen erschöpft sind, bleibt die G-17-Sekretion definitionsgemäß selbst nach der Proteinstimulation (G-17s) sehr gering (17).

Hp IgG-Antikörper haben einen signifikanten diagnostischen Zusatznutzen zu den drei Biomarkern. Der IgG-Antikörperspiegel für *Hp* misst zwei verschiedene potenzielle Erkrankungen: 1) eine bestehende *Hp*-Infektion oder 2) eine frühere Exposition gegenüber *Hp*. Als einziger anormaler Marker impliziert *Hp* eine *Hp*-assoziierte oberflächliche Gastritis (Nicht-AG), während erhöhte *Hp*-Antikörperspiegel, die mit Anomalien bei den anderen drei Markern einhergehen, die Diagnose einer *Hp*-assoziierten AG (Antrum oder Korpus) bestätigen (1, 3, 18, 19).

Der GastroPanel-Test kann die folgenden Erkrankungen nachweisen:

- 1) Infektion mit *H. pylori*, die einen unabhängigen Risikofaktor sowohl für Magenkrebs als auch für Ulcus pepticum (Magen- und Zwölffingerdarmgeschwür) darstellt.
- 2) *H.-pylori*-induzierte atrophische Gastritis (AG), die in den meisten Fällen asymptomatisch ist, bei Ermittlung des topografischen Orts der AG im Korpus und/oder Antrum. Neben *H. pylori* kann auch ein Autoimmunmechanismus Auslöser einer AG im Korpus mit allen ihren klinischen Folgen sein.
- 3) AG des Korpus, die zu geringer Säureproduktion oder achlorhydrischem Magen führt. Dadurch wird das Risiko von Magen- oder Speiseröhrenkrebs sowie der Malabsorption von Vitamin B12, Calcium, Magnesium und Zink erhöht. Darüber hinaus ist die Aufnahme bestimmter Medikamente – wie Dipyridamol, bestimmter Eisenpräparate und Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol), Thyroxin und Atazanovir – wegen eines achlorhydrischen Magens gestört. Calciummangel kann zu Osteoporose führen und Vitamin-B12-Mangel kann zur Entwicklung von Megaloblastenanämie, Alzheimer-Krankheit, Demenz, Depression oder peripheren Neuropathien beitragen. Eine verminderte Säureproduktion im Magen kann zudem das Risiko schwerwiegender Infektionen im Magen-Darm-Trakt und in den Atemwegen erhöhen, unter anderem Giardiasis, Malaria, *Clostridium difficile*, enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) und Lungenentzündung.
- 4) AG des Antrums, die das Risiko für Ulcus pepticum und Magenkrebs erhöht. Koexistierende AG des Korpus und des Antrums ist der Hauptrisikofaktor für Magenkrebs.
- 5) Infektion mit *H. pylori* auch bei Patienten mit AG, MALT-Lymphom oder blutendem Ulcus pepticum oder bei Einnahme von PPI-Medikamenten oder Antibiotika. In diesen Fällen liefern ¹³C-Harnstoff-Atemtests (UBT) oder *Hp*-Antigen-Stuhltests häufig falsch negative Ergebnisse und die *H.-pylori*-Infektion (mit allen Konsequenzen) bleibt unerkannt.
- 6) Hohe Säureabgabe der Magenschleimhaut, die anfällig für gastroösophagealen Reflux mit potenziellen Komplikationen macht (ulzerative Ösophagitis, Barrett-Ösophagus oder Krebs in der unteren Speiseröhre).

AG, hohe Säureproduktion und symptomatische *H.-pylori*-Infektion sind Indikationen für eine Gastroskopie.

Weltweit ist Magenkrebs noch immer die dritthäufigste Ursache der durch Krebs verursachten Todesfälle und ein achlorhydrischer Magen ist der bedeutendste Risikofaktor. Laut einer aktuellen Metaanalyse ist die chronische Anwendung von PPI-Medikamenten ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Magenkrebs assoziiert (20). Die gemeinsame Ursache dieser beiden Erkrankungen ist das karzinogene (Klasse I) Acetaldehyd im achlorhydrischen Magen (21). Die Karzinogenität von Acetaldehyd wird am besten durch ein humanes Krankheitsmodell dokumentiert, d. h. bei exponierten Personen, die Mutationen des Stoffwechselenzyms Aldehyd-

Dehydrogenase (ALDH) haben, die in einigen Populationen zu finden sind (22). Diese Information ist wichtig, da die Ermittlung eines bestimmten karzinogenen Stoffs das Ergreifen von Maßnahmen ermöglicht, die eine Exposition des oberen Magen-Darm-Trakts gegenüber Acetaldehyd sowohl bei der Population als auch in Einzelfällen reduziert (23). Um diesen Schutz zu erreichen, wird empfohlen, allen Personen mit achlorhydrischem Magen oder AG des Korpus sowie Personen, die regelmäßig PPI-Medikamente einnehmen, Acetium-Kapseln zu verabreichen, um das karzinogene Acetaldehyd im Magen in eine ungefährliche Verbindung umzuwandeln und somit das Risiko für Magen- oder Speiseröhrenkrebs zu verringern (www.acetium.com). Einzelheiten zur Interpretation der GastroPanel-Ergebnisse finden Sie in Tabelle 1 und auf www.gastropanel.com.

2. GASTRIN-17 ALS TEIL VON GASTROPANEL®

GastroPanel ist ein quantitativer enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (ELISA), der die Blutplasmakonzentration von vier biologischen Markern für die Struktur und Funktion der Magenschleimhaut misst: Pepsinogen I (PGI), Pepsinogen II (PGII), Gastrin-17 (G-17) und IgG-Antikörper gegen *Helicobacter pylori*. Der GastroPanel-Test ist dazu bestimmt, bei der Befundung symptomatischer (dyspeptischer) erwachsener Patienten zu unterstützen und Screenings asymptomatischer Personen durchzuführen, nämlich Patienten mit 1) *H.-pylori*-Infektion und 2) atrophischer Gastritis (AG), um Risikogruppen für Magenkrebs zu bestimmen. MEDIZINPRODUKT FÜR DIE *IN-VITRO*-DIAGNOSTIK.

3. VERWENDUNGSZWECK

GastroPanel Gastrin-17 ist ein enzymgekoppelter Immunadsorptionstest (ELISA) für die quantitative Messung von Gastrin-17 (G-17) in humanen EDTA-Plasmaproben. Das Kit wird als Teil von GastroPanel verwendet. MEDIZINPRODUKT FÜR DIE *IN-VITRO*-DIAGNOSTIK.

4. HINTERGRUNDINFORMATIONEN ZU GASTRIN-17

Gastrine sind lineare Peptidhormone, die von den G-Zellen im Duodenum, im Antrum pyloricum des Magens sowie in der Bauchspeicheldrüse produziert werden. Die Hauptfunktion der Gastrine besteht darin, die Sekretion von Magensäure (HCl) durch die parietalen Zellen im Magenkorpus zu stimulieren sowie die Motilität des Antrums zu erhöhen (24). Darüber hinaus stimulieren die Gastrine die Hauptzellen des Magens zur Sekretion von Pepsinogenen (PGI, PGII) und induzieren die Kontraktion des unteren Schließmuskels des Ösophagus.

Wie bei den meisten Peptidhormonen werden infolge posttranslationaler Änderungen Gastrine unterschiedlichen Molekulargewichts aus Präprogastrin synthetisiert. Die G-Zellen geben eine Mischung aus Gastrinen unterschiedlichen Molekulargewichts in den Kreislauf ab, darunter Gastrin-71, -52, -34, -17, -14 und -6. Alle sind Carboxy-amidiert und zirkulieren in einer O-sulfatierten und einer nicht sulfatierten Form (25). Bei gesunden Menschen sind die vorherrschenden Formen von Gastrin im Plasma/Serum amidiertes Gastrin-34 (G-34) und G-17 (26). G-17 ist die vorherrschende und wirksamste Form in gesundem Gewebe des Antrums und wird fast ausschließlich von den antralen G-Zellen produziert. Das in diesem Test verwendete G-17 ist ein direkter Biomarker der antralen Struktur und Funktion und durch eine negative Reaktionsschleife ein indirekter Biomarker des Magenkorpus. G-17-Plasmaspiegel innerhalb des normalen Bereichs deuten auf eine normale Struktur und Funktion des Antrums hin, während niedrige oder hohe G-17-Werte auch eine anormale Funktion des Korpus widerspiegeln. Maximale Aussagekraft haben die Ergebnisse, wenn der G-17-Test separat für G-17 nüchtern (G-

17b) und G-17 stimuliert (G-17s) durchgeführt und mit der Messung von Pepsinogen I (PGI) und Pepsinogen II (PGII) sowie mit einem *Helicobacter-pylori*(Hp)-Antikörpertest kombiniert wird (17, 27-31).

Die Messung von G-17b im Plasma kann auch zur Kontrolle von Patienten nach einer Magenoperation verwendet werden. Die Sekretion von G-17b ist nach einer erfolgreichen radikalen Resektion des Antrums (Antrektomie) praktisch null. Bei Hp-negativen Personen kann ein niedriger Nüchternwert für G-17 auf eine hohe Säureproduktion hindeuten. Dadurch steigt wiederum das Risiko für gastroösophageale Refluxkrankheit und Barrett-Ösophagus (bis zu 3- bis 4-faches Risiko), während ein normaler oder erhöhter G-17b-Wert das Vorliegen eines Barrett-Ösophagus mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt (32, 33).

Die G-17 ELISA-Methode ist spezifisch für amidiertes Gastrin-17 in Plasma.

5. TESTPRINZIP

Der GastroPanel G-17-Test basiert auf einem Sandwich-ELISA-Verfahren mit einem G-17-spezifischen Fängerantikörper, der auf einer Mikrotiterplatte adsorbiert wird, und einem mit Meerrettichperoxidase (HRP) markierten Detektionsantikörper. Der Test läuft in den folgenden Reaktionen ab:

1. Ein monoklonaler, für humanes G-17 spezifischer Antikörper auf der Polystyrenoherfläche der Wells bindet an G-17-Moleküle in der Probe.
2. Die Wells werden nach der Inkubation gewaschen, um Probenrückstände zu entfernen.
3. Ein HRP-konjugierter monoklonaler Antikörper bindet an die G-17-Moleküle, die an die G-17-Fängerantikörper auf der Oberfläche der Wells gebunden sind.
4. Die Wells werden nach der Inkubation gewaschen, und TMB-Substrat wird hinzugefügt. Das Substrat wird vom Enzym (HRP) oxidiert, was zur Bildung eines blauen Endprodukts führt.
5. Die Enzymreaktion wird mit einer Stopplösung beendet. Die optische Dichte der entwickelten gelben Farbe steht in direktem Verhältnis zur G-17-Konzentration der Probe.

6. WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Medizinprodukt für die *In-vitro*-Diagnostik.

VORSICHT: Plasmaproben stets als potenziell gefährliches biologisches Material behandeln.

Alle Proben müssen als potenziell kontaminiert angesehen und wie infektiöses Material behandelt werden. Weitere Informationen können den vom US-Gesundheitsministerium (Bethesda, MD., USA) veröffentlichten Dokument „Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories“ (1999, 4. Auflage (CDC/NIH) und Nr. (CDC) 88-8395) zu Berichten über Labor-Sicherheitsverfahren für verschiedene Erkrankungen sowie den relevanten lokalen oder nationalen Vorschriften entnommen werden.

Dieses Kit enthält aus Humanblutkomponenten hergestellte Reagenzien. Die Quellmaterialien aus diesem Kit wurden auf Antikörper gegen Hepatitis B und C sowie gegen HIV und getestet. Alle Tests waren negativ. Da jedoch keine Testmethode mit absoluter Sicherheit nachweisen kann, dass diese Pathogene nicht vorhanden sind, müssen alle empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung von Blutderivaten eingehalten werden.

Beim Umgang mit Patientenproben immer Schutzhandschuhe tragen. Für alle Pipettierungen eine Sicherheits-Pipettiervorrichtung verwenden. Nicht mit dem Mund pipettieren. Vor der Durchführung dieses Tests alle Anweisungen sorgfältig lesen.

Bestandteile, die ProClin enthalten, können eine allergische Reaktion auslösen (siehe Sicherheitsdatenblatt). ProClin-haltige Lösungen gemäß den lokalen Vorschriften zur Abfallbehandlung entsorgen.

7. RÜCKVERFOLGBARKEIT DER WERTE

Für Gastrin-17 gibt es kein internationales Referenzmaterial. Die Werte des Kalibrators und der Kontrolle für Gastrin-17 werden den internen Masterkalibratoren von Biohit zugewiesen.

8. KOMPONENTEN DES KITS, REAGENZVORBEREITUNG UND HALTBARKEIT DER MITGELIEFERTEN MATERIALIEN

Die Reagenzien reichen für 96 Wells und drei separate Testdurchläufe. Reagenzien verschiedener Kit-Chargen dürfen nicht vermischt werden.

8.1 Mikrotiterplatte

Inhalt: 12 x 8 Streifen in Trägerplatte, beschichtet mit hochaffinen monoklonalen Anti-human-G-17-Peptidantikörper.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar. Streifen nach Gebrauch entsorgen.

8.2 Waschpuffer-Konzentrat (10-fach)

Inhalt: 120 ml 10-fach konzentrierte phosphatgepufferte Kochsalzlösung (PBS) mit Tween 20 und 0,1 % ProClin 300 als Konservierungsmittel.

Vorbereitung: Mit destilliertem Wasser oder demineralisiertem Wasser auf 1:10 verdünnen (z. B. 100 ml + 900 ml) und gut mischen.

Haltbarkeit: Das Konzentrat ist bis zum Verfallsdatum haltbar. Die verdünnte Lösung ist gekühlt zwei Wochen haltbar (2 – 8 °C).

8.3 Probenverdünnungspuffer

Inhalt: 50 ml Phosphatpuffer mit Kasein, Tween 20 und 0,1 % ProClin 300 als Konservierungsmittel sowie einem roten Farbstoff.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.4 Blindlösung

Inhalt: Ein Fläschchen mit 1,5 ml Phosphatpuffer mit 0,1 % ProClin 300 als Konservierungsmittel.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.5 Kalibratoren

Inhalt: Vier Fläschchen mit je 1,5 ml Gastrin-17-Kalibratoren in Phosphatpuffer mit 0,1 % ProClin 300 als Konservierungsmittel. Die Kalibratoren haben chargenspezifische G-17-Werte von ungefähr 1, 3, 10 und 30 pmol/l. Die genaue G-17-Konzentration der Kalibratoren ist auf den Fläschchen angegeben.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.6 Kontrolle

Inhalt: Ein Fläschchen mit 1,5 ml Kontrolllösung in Phosphatpuffer mit 0,1 % ProClin 300 als Konservierungsmittel. Die erwartete Gastrin-17-Konzentration der Kontrolle ist auf dem Fläschchen angegeben.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.7 Konjugat

Inhalt: 15 ml HRP-konjugiertes Anti-human-Gastrin-17 in stabilisierendem Puffer mit 0,02 % Methylisothiazolon, 0,02 % Bromnitrodioxan und 0,002 % anderen aktiven Isothiazolonen als Konservierungsmittel.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.8 Substratlösung

Inhalt: 15 ml Tetramethylbenzidin (TMB) in wässriger Lösung.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar. Keinem direkten Licht aussetzen.

8.9 Stopplösung

Inhalt: 15 ml Schwefelsäure 0,1 mol/l.

Vorbereitung: Gebrauchsfertig.

Haltbarkeit: Bis zum Verfallsdatum haltbar.

8.10 Inkubationsdeckel

Drei Kunststoffplatten zur Abdeckung der Mikrotiterplatte während der Inkubation.

8.11 Gebrauchsanweisung

Liegt jedem Kit bei.

9. PROBENENTNAHME UND -HANDHABUNG, GASTRINSTIMULATION

Es wird empfohlen, die Blutprobe morgens zu entnehmen. Der Patient sollte seit dem Vorabend (ungefähr 10 Stunden, aber mindestens 4 Stunden) nüchtern sein. Die Probe wird in ein EDTA-Röhrchen ohne Zusätze gegeben. Blutröhrchen für Plasma werden sofort durch 5- bis 6-maliges Überkopfdrehen gemischt. Das Plasma wird sofort oder spätestens 2 Stunden nach der Entnahme durch Zentrifugation getrennt (z. B. StatSpin® Express 2, Zentrifugation 2 Minuten bei 4440 x g; Anweisungen des Zentrifugenherstellers für die Plasmapherese beachten).

Nach Separation des Plasmas der Probe GastroPanel Stabilizer zufügen (50 µl/1 ml Plasma; Biohit Oyj, GastroPanel Stabilizer, Katalognr. 606 050 und 606 051). Durch das Hinzufügen des Stabilisators in die Plasmaprobe sofort nach der Separation wird die bis zu 7-tägige Lagerung der Probe in einem Kühlschrank bei 2 bis 8 °C oder bis zu 3-tägige Lagerung bei Raumtemperatur ermöglicht (20-25 °C).

9.1 Einfrieren von Proben

Die Probe direkt nach der Separation und dem Hinzufügen von GastroPanel Stabilizer einfrieren. Kurzfristig können die Plasmaproben bei -20 °C gelagert werden. Für eine langfristige Lagerung von mehr als zwei Wochen sollte die Lagerungstemperatur -70 °C betragen. Die Proben nach dem Auftauen gründlich mischen. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben vermeiden. Stark hämolysierte, lipämische oder trübe Proben sollten entsorgt werden.

9.2 Gastrin-17-Stimulation

Wenn eine postprandiale, proteinstimulierte Blutprobe benötigt wird, sollte der Patient ein aus Proteinpulver (Biohit Oyj, Katalognr. 601 037 oder 601 038) angerührtes Getränk zu sich nehmen, nachdem er mindestens 4 bis 10 Stunden nüchtern war. Zwanzig (20) Minuten nach dem Verzehr des Proteingetränks wird Blut in ein EDTA-Röhrchen entnommen.

10. ERFORDERLICHE, NICHT MITGELIEFERTE MATERIALIEN

10.1 Manuelle Methode

Destilliertes oder demineralisiertes Wasser zur Verdünnung des Waschpuffers, Mikropipetten und Einmalspitzen zur genauen Abgabe von 20 bis 1000 μl , Pipetten zur genauen Abgabe von 1 bis 10 ml, 8-Kanal-Pipette zur Abgabe von 100 μl , 1000-ml-Messzylinder, Vortexmischer für Probenverdünnungen, Teströhrchen für Probenverdünnungen, Mikroplatten-Waschgerät, Papiertücher oder saugfähiges Papier, Zeitmesser, Mikrotiterplatten-Lesegerät 450 nm für die vertikale Messung (34), z. B. Blutentnahmeröhrchen aus Kunststoff für EDTA-Plasma, Behälter für Eiswasserbad, Plattenschüttler.

10.2 Automaten

Destilliertes oder demineralisiertes Wasser zur Verdünnung des Waschpuffers. GastroPanel ist für Automaten geeignet. Es sind keine weiteren Instrumente, Zubehörteile oder Einmalprodukte erforderlich, wenn die GastroPanel-Analyse mit handelsüblichen ELISA-Automaten mit Mikrotiterplatten-Lesegerät für die vertikale Messung durchgeführt wird (34).

11. LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Das GastroPanel Gastrin-17-Kit gekühlt bei 2 °C bis 8 °C lagern. Das Kit ist bei diesen Temperaturen bis zu dem auf dem Etikett der Schachtel oder den einzelnen Kitbestandteilen angegebenen Verfallsdatum haltbar. Unbenutzte Kits nicht einfrieren, keinen hohen Temperaturen aussetzen und nicht bei Temperaturen über 8 °C lagern. Die Substratlösung ist lichtempfindlich. Die Mikrotiterplatte bzw. die einzelnen Streifen erst aus dem Folienbeutel entnehmen, nachdem sie Raumtemperatur ($20 - 25\text{ °C}$) angenommen haben. Unbenutzte Streifen wieder in den Folienbeutel zurücklegen, den Beutel verschließen und bei 2 °C bis 8 °C lagern.

Reagenzien nach dem auf dem Produktetikett aufgedruckten Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Keine Reagenzien aus Kits mit unterschiedlichen Chargennummern verwenden und keine Reagenzien durch Produkte anderer Hersteller ersetzen. Nur destilliertes oder demineralisiertes Wasser verwenden. Die Bestandteile des Kits werden mit genauen Konzentrationen geliefert. Eine weitere Verdünnung oder sonstige Veränderungen der Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

Anzeichen für Zersetzung

Flüssige Bestandteile sollten nicht erkennbar trübe sein und keine Ausfällungen enthalten. Bei 2 bis 8 °C kann das Waschpuffer-Konzentrat teilweise kristallisieren, jedoch lösen sich die Kristalle durch Mischen bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) auf. Der Verdünnungspuffer ist leicht trübe. Auch die Kalibratoren und die Kontrolle können leicht trübe erscheinen. Die Substratlösung sollte farblos oder blassblau sein. Jede andere Farbe deutet auf eine Zersetzung der Substratlösung hin.

12. DURCHFÜHRUNG DES TESTS

VORBEREITUNGEN

Alle Reagenzien und die Mikrotiterplatte Raumtemperatur annehmen lassen (20 – 25 °C). Das Waschpufferkonzentrat mit destilliertem Wasser oder demineralisiertem Wasser auf 1:10 verdünnen (z. B. 100 ml + 900 ml) und gut mischen. Gefrorene Proben sollten im Wasserbad mit Raumtemperatur schnell unter gelegentlichem Rühren aufgetaut werden. Sobald sie fast aufgetaut sind, die Proben in ein Bad mit zerstoßenem Eis stellen. **Vor Beginn die gesamte Anleitung aufmerksam lesen. Es wird empfohlen, alle Kalibratoren und die Kontrolle doppelt auf die Platte aufzutragen. Für jeden Testdurchlauf müssen Kalibratoren und die Kontrolle verwendet werden.**

Alle Reagenzien vor der Verwendung gründlich mischen. Hinweis! Alle Inkubationen können bei 20 bis 30 °C (= Raumtemperatur) ausgeführt werden. Diese Temperatur nicht überschreiten.

12.1 Manuelle Methode

Zur gleichzeitigen Analyse des gesamten GastroPanel-Tests die nachfolgenden Anweisungen zur Probenverdünnung befolgen.

SCHRITT 1: PROBENVERDÜNNUNG

Probenverdünnungspuffer, Waschpuffer, Stopplösung und Substrat sind unter den Kits austauschbar, sofern die Kits derselben Charge angehören. Alle anderen Bestandteile des Kits sind Kit-spezifisch.

GastroPanel-Probenverdünnungen

| Verdünnung | Analyt |
|------------|------------------|
| 1:5 | G-17 |
| 1:20 | PGI |
| 1:20 | PGII |
| 1:400 | <i>H. pylori</i> |

Drei separate Verdünnungen von der Probe erstellen. Es folgt ein Verdünnungsbeispiel:

1. Herstellen einer G-17-Verdünnung: Die gemischte EDTA-Plasmaprobe auf 1:5 verdünnen (z. B. 100 µl Plasma + 400 µl Verdünnungspuffer). Das Röhrchen mischen.
2. Herstellen einer PGI- und PGII-Verdünnung: Die zuvor hergestellte 1:5-Verdünnung auf eine Konzentration von 1:4 weiterverdünnen, um eine 1:20-Verdünnung zu erhalten (z. B. 180 µl 1:5-Verdünnung + 540 µl Verdünnungspuffer). Das Röhrchen mischen.
3. Herstellen einer H.-pylori-IgG-Verdünnung: Die zuvor hergestellte 1:20-Verdünnung erneut auf eine Konzentration von 1:20 verdünnen, um eine 1:400-Verdünnung zu erhalten (z. B. 20 µl 1:20-Verdünnung + 380 µl Verdünnungspuffer). Das Röhrchen mischen.

SCHRITT 2: PROBE

100 µl von Blindlösung (BS, für G-17, PGI und PGII) oder Probenverdünnungspuffer (Blindlösung, für *H. pylori*), Kalibratoren, Kontrolle und verdünnten Proben mischen und in die Wells der Mikrotiterplatte pipettieren (siehe Abb. 1 für G-17 und Abb. 2 und 3 für PGI/PGII bzw. *H. pylori*). Sie können die Platte mit dem Inkubationsdeckel abdecken, um Spritzer zu vermeiden. 60 Minuten bei Raumtemperatur unter Schütteln (750 U/min) inkubieren. Hinweis: Es wird empfohlen, die Proben innerhalb von 20 Minuten in die Wells einer Platte zu dispensieren, um eine Testabweichung innerhalb der Platte zu vermeiden.

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|-----------|-----------|------|------|
| A | BS | BS | usw. | usw. |
| B | CAL1 | CAL1 | | |
| C | CAL2 | CAL2 | | |
| D | CAL3 | CAL3 | | |
| E | CAL4 | CAL4 | | |
| F | Kontrolle | Kontrolle | | |
| G | Probe | Probe | | |
| H | Probe | Probe | | |

Abbildung 1: Pipettierreihenfolge von G-17

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|-----------|-----------|------|------|
| A | BS | BS | usw. | usw. |
| B | CAL1 | CAL1 | | |
| C | CAL2 | CAL2 | | |
| D | CAL3 | CAL3 | | |
| E | Kontrolle | Kontrolle | | |
| F | Probe | Probe | | |
| G | Probe | Probe | | |
| H | Probe | Probe | | |

Abbildung 2: Pipettierreihenfolge von PGI und PGII

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|----------|------------|------------|-------|-------|
| A | Blindlösun | Blindlösun | Probe | Probe |
| B | CAL 1 | CAL 1 | usw. | usw. |
| C | CAL 2 | CAL 2 | | |
| D | CAL 3 | CAL 3 | | |
| E | CAL 4 | CAL 4 | | |
| F | Kontrolle | Kontrolle | | |
| G | Probe | Probe | | |
| H | Probe | Probe | | |

Abbildung 3: Pipettierreihenfolge von *H. pylori*

SCHRITT 3: WASCHEN

Die Mikrotiterstreifen mit 3 x 350 µl verdünntem Waschpuffer (1:10) waschen und die umgedrehte Platte ein paar Mal vorsichtig auf einem sauberen Papiertuch abklopfen.

SCHRITT 4: KONJUGAT

Hinweis! Jedes Kit hat sein spezielles Konjugat (sie sind nicht zwischen Kits austauschbar). 100 µl der Konjugatlösung mit einer 8-Kanal-Pipette in die geleerten Wells der Mikrotiterplatte pipettieren. Sie können die Platte mit dem Inkubationsdeckel abdecken. 60 Minuten bei Raumtemperatur unter Schütteln (750 U/min) inkubieren.

SCHRITT 5: WASCHEN

Die Mikrotiterstreifen mit 3 x 350 µl verdünntem Waschpuffer (1:10) waschen und die umgedrehte Platte ein paar Mal vorsichtig auf einem sauberen Papiertuch abklopfen.

SCHRITT 6: SUBSTRAT

100 µl der Substratlösung mit einer 8-Kanal-Pipette in die Wells der Mikrotiterplatte pipettieren. Die Inkubationszeit nach dem Pipettieren der Substratlösung in den ersten Streifen der Mikrotiterplatte starten und die Inkubation 30 Minuten bei Raumtemperatur fortsetzen. Während der Inkubation direktes Licht vermeiden.

SCHRITT 7: REAKTIONSSTOPP

100 µl der Stopplösung mit einer 8-Kanal-Pipette in die Wells der Mikrotiterplatte pipettieren.

SCHRITT 8: MESSEN DER ERGEBNISSE DURCH VERTIKALE MESSUNG

Die Extinktion der Mikrotiterplatten-Wells bei 450 nm innerhalb von 30 Minuten messen (34).

12.2 Automatisierte Methode

GastroPanel ist für die Automatisierung konzipiert. Sobald testspezifische Protokolle erstellt und für die Verwendung validiert wurden, können durch Ausführung des GastroPanel-Tests mit einem unbeaufsichtigt arbeitenden ELISA-Automaten Ressourcen eingespart werden. Dies ist einfach und anwenderfreundlich und vermeidet zudem Verletzungen, die durch wiederholte einseitige Belastung beim Pipettieren entstehen können.

Der einzige manuelle Schritt ist die erforderliche 1:10-Verdünnung des Waschpuffer-Konzentrats vor dem nächsten Durchlauf. Das gesamte Testverfahren, von der Probenverdünnung bis zur Berechnung des Endergebnisses und der Erstellung des Berichts, wird automatisch ausgeführt.

13. ERGEBNISSE

13.1 Qualitätskontrollwerte

Die gute Laborpraxis schreibt die Verwendung geeigneter Kontrollen vor, um nachzuweisen, dass alle Reagenzien und Protokolle ordnungsgemäß funktionieren. Das GastroPanel Gastrin-17-Kit wird mit Kontrolllösung geliefert. Qualitätskontrolldiagramme sollten für jede Charge erstellt werden, um die Leistung der Kontrolle nachzuverfolgen. Alternativ können geeignete statistische Methoden zur Analyse interner Laborkontrollwerte verwendet werden, die innerhalb der vom Labor verwendeten Konfidenzintervalle liegen sollten. Wenn das erwartete Kontrollergebnis erzielt wird, können die Ergebnisse akzeptiert werden.

13.2 Berechnung der Ergebnisse

Die Extinktionswerte werden durch Interpolation von Unbekannten aus der Best-Fit-Kurve der Kalibratoren in G-17-Konzentrationen umgewandelt. Da die Kalibratoren gebrauchsfertig sind, werden die Konzentrationen der Patientenproben nicht mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert.

Die mittlere OD der Blindlösung (BS) von allen OD-Werten der Wells abziehen. Die mittlere OD der BS (als 0-Kalibrator) und der Kalibratoren im Vergleich zu ihrer jeweiligen Konzentration in der Grafik darstellen. Ein Polynom des zweiten Grades ist zur Interpolation der unbekannt Konzentrationen geeignet. Abbildung 4 zeigt eine typische Kalibrierungskurve.

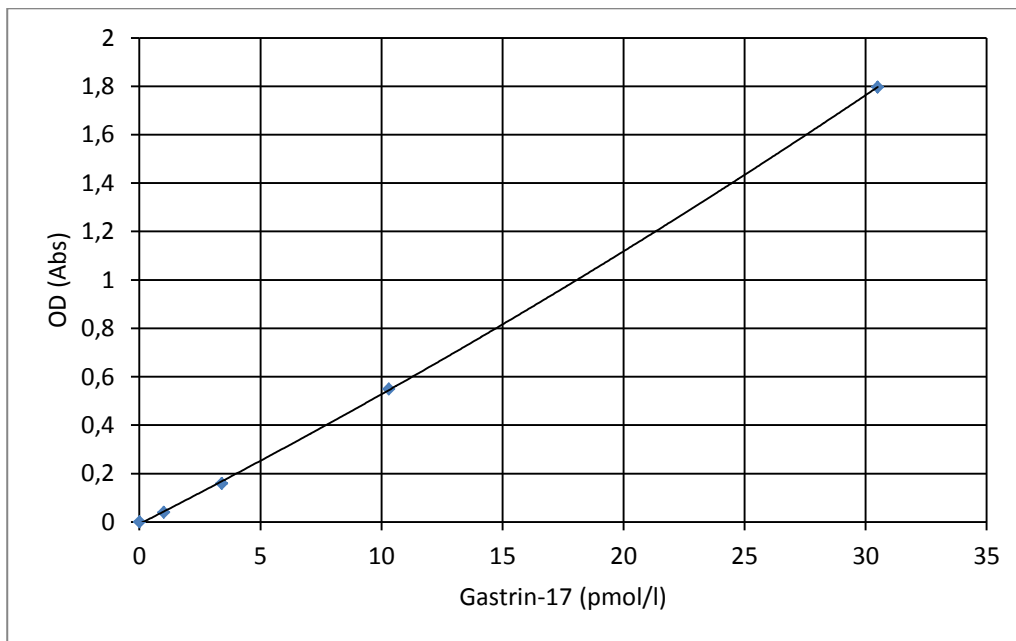


Abbildung 4: Beispiel einer typischen Kalibrierungskurve.

Da die Interpretation auf allen GastroPanel-Markern basieren soll, die anhand der Patientenprobe gemessen wurden, müssen die Testdaten gesammelt und zusammen analysiert werden. Dabei sollten auch optionale Angaben zur Anamnese einfließen, wie die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren und Angaben zur *H. pylori*-Eradikation.

Informationen zur Interpretation enthält Abschnitt 17. Wenn Sie die GastroPanel-Interpretation automatisieren möchten, erkundigen Sie sich bitte bei Biohit nach den Softwareanwendungen und Dienstleistungen. Weitere Informationen finden Sie zudem auf der Website zum GastroPanel-Produkt (www.gastropanel.com).

13.3 Interpretation der Ergebnisse

Bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion kann ein niedriger Nüchternwert für Gastrin-17 ($< 1,0$ pmol/l) auf zwei einander ausschließende Zustände zurückzuführen sein: 1) Die antrale Schleimhaut ist atrophisch (atrophische Gastritis des Antrums) oder 2) die Magenschleimhaut (Korpus) produziert eine große Menge Säure. Diese beiden Fälle können durch i) Gastroskopie oder ii) durch den Wert für stimuliertes G-17 des GastroPanel-Tests unterschieden werden. Bei Atrophie des Antrums steigt G-17 bei Proteinstimulation nicht an. Wenn die antrale Schleimhaut hingegen intakt ist, steigt der Wert erheblich an. Die dritte Möglichkeit, die richtige Diagnose zu

ermitteln, ist die Gabe von PPI-Medikamenten über 2 Wochen. G-17-Werte, die durch hohe Säureabgabe verursacht werden, normalisieren sich, sobald die Säureproduktion unterdrückt wird.

13.4 Biologisches Referenzintervall

Der Cut-off-Wert beträgt 1 pmol/l, bei einem Referenzbereich von 1 – 7 pmol/l für Gastrin-17b und 3 – 30 pmol/l für stimuliertes G-17s. Das Intervall basiert auf 7000 finnischen Probanden (interner Biohit-Bericht, unveröffentlichte Daten).

14. GRENZEN DES VERFAHRENS

Die Ergebnisse des GastroPanel Gastrin-17-Tests müssen wie bei allen Diagnostiktests im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen des Patienten und den anderen, dem Arzt vorliegenden Daten interpretiert werden.

15. ANALYTISCHE LEISTUNGSDATEN

Alle Leistungstests werden bei Raumtemperatur (20 – 25 °C) ausgeführt. Alle Proben wurden mit doppelten Mikrotiterplatte-Wells analysiert.

Messbereich:

Der Messbereich für GastroPanel Gastrin-17 reicht von 1 pmol/l bis 30 pmol/l.

In diesem Bereich hat sich die Methode als linear innerhalb einer Nichtlinearitätsverzerrung von +/- 5 % erwiesen. Die Wiederholbarkeit lag bei ≤ 8 VK%, die Intra-Test-Genauigkeit betrug ≤ 10 VK% und der Gesamtfehler an der Quantifizierungsgrenze $\leq +/- 20$ %.

Genauigkeit:

Die Genauigkeitsstudien wurden gemäß der Richtlinie CLSI EP5-A2 durchgeführt. Sieben EDTA-Plasmaproben mit unterschiedlichen Gastrin-17-Konzentrationen (niedrig, mittel und hoch) wurden an 20 Arbeitstagen jeweils doppelt analysiert (zwei Durchläufe pro Tag, zwei Wiederholungen pro Probe und Lauf). Drei Produktionschargen, sieben Bediener und zwei Geräte wurden eingesetzt. Die statistische Analyse wurde in Übereinstimmung mit der Richtlinie CLSI EP5-A2 durchgeführt, um die Schätzwerte für Wiederholbarkeit und Intra-Labor-Genauigkeit zu ermitteln.

Bei der Wiederholbarkeitsgenauigkeit für EDTA-Plasmaproben reichte der Testbereich von 1,2 pmol/l bis 25,3 pmol/l, die Standardabweichungen (SA) von 0,07 pmol/l bis 0,74 pmol/l und der VK% von 2,9 % bis 5,6 %.

Bei der Intra-Labor-Genauigkeit für EDTA-Plasmaproben reichte der Bereich für Standardabweichungen (SA) von 0,11 pmol/l bis 1,44 pmol/l und der VK% von 5,7 % bis 9,3 %.

| WIEDERHOLBARKEIT | | | | | |
|------------------|---------------------|-------|-----------|-----------------|----|
| Probe | Mittelwert (pmol/l) | VK% | Gesamt-SA | 95 % KI | n |
| 1 | 1,2 | 5,6 % | 0,07 | 0,055 bis 0,086 | 76 |
| 2 | 1,6 | 5,5 % | 0,09 | 0,074 bis 0,115 | 80 |
| 3 | 2,1 | 4,2 % | 0,09 | 0,073 bis 0,114 | 80 |
| 4 | 4,9 | 3,8 % | 0,18 | 0,151 bis 0,236 | 80 |
| 5 | 9,2 | 3,0 % | 0,28 | 0,230 bis 0,358 | 78 |
| 6 | 14 | 3,2 % | 0,44 | 0,363 bis 0,565 | 80 |
| 7 | 25,3 | 2,9 % | 0,74 | 0,609 bis 0,949 | 80 |
| INTRA-LABOR | | | | | |
| Probe | Mittelwert (pmol/l) | VK% | Gesamt-SA | 95 % KI | n |
| 1 | 1,2 | 9,3 % | 0,11 | 0,094 bis 0,137 | 76 |
| 2 | 1,6 | 7,2 % | 0,12 | 0,101 bis 0,142 | 80 |
| 3 | 2,1 | 6,2 % | 0,13 | 0,111 bis 0,158 | 80 |
| 4 | 4,9 | 5,7 % | 0,28 | 0,237 bis 0,341 | 80 |
| 5 | 9,2 | 5,6 % | 0,51 | 0,431 bis 0,635 | 78 |
| 6 | 14 | 6,2 % | 0,87 | 0,730 bis 1,080 | 80 |
| 7 | 25,3 | 5,7 % | 1,44 | 1,206 bis 1,788 | 80 |

Linearität:

Die Linearität des ELISA-Tests GastroPanel Gastrin-17 wurde in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP06-A bestimmt. Drei Kit-Chargen wurden getestet. Anhand einer logarithmischen Transformation der Daten wurde der Datensatz korrigiert, um der Gauß-Verteilung näher zu kommen.

Es wurde der Nachweis der Linearität der Methode von 0,9 pmol/l bis 31,4 pmol/l innerhalb einer Nichtlinearitätsverzerrung von +/- 5 % in diesem Intervall erbracht.

Nachweis- und Quantifizierungsgrenze:

Die Leerwertgrenze (LoB) und die Nachweisgrenze (LoD) für den ELISA-Test GastroPanel Gastrin-17 wurden in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie Guideline EP17-S mit Anteilen falsch Positiver (α) von weniger als 5 % und falsch Negativer (β) von weniger als 5 % ermittelt, basierend auf 120 Bestimmungen mit 60 Leerproben und 60 Niederkonzentrationsproben. Drei EDTA-Plasmaproben und drei Kit-Chargen wurden verwendet. Die LoB wurde bei 0,2 pmol/l und die LoD bei 0,4 pmol/l ermittelt.

Die Quantifizierungsgrenze wurde in Übereinstimmung mit der CLSI-Richtlinie EP17-S basierend auf 60 Bestimmungen von drei EDTA-Plasmaproben mit drei Kit-Chargen ermittelt. Aufgrund des Fehlens der Referenzmethode wurde die Verzerrungsschätzung bei den Berechnungen des Gesamtfehlers nicht einbezogen.

Bei einer Konzentration von 1,1 pmol/l wurde ein Gesamtfehler von -17,8 % und ein VK% zwischen den Messungen von 9,3 % ermittelt.

Analytische Spezifität:

Der Test GastroPanel Gastrin-17 wurde auf Kreuzreaktionen durch die verwandten Peptide Gastrin-34, Gastrin-13 und Cholecystokinin (CCK) geprüft, indem zwei Proben mit Gastrin-17-Konzentrationen von ungefähr 1,7 pmol/l und 14 pmol/l versetzt wurden. Die Verzerrung, die durch 200 pmol/l Gastrin-34, Gastrin-13 oder CCK verursacht wurde, lag unter +/- 3,5 %. Diese Verzerrung wurde als nicht signifikant eingestuft.

Wie bei jedem Test, der Maus-Antikörper verwendet, besteht die Möglichkeit von Störeinflüssen durch humane Anti-Maus- (HAMA) oder heterophile Antikörper in der Probe. Patienten, die Präparate aus monoklonalen Maus-Antikörpern für die Diagnose oder Therapie erhalten haben, können humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) enthalten und beim Test entweder falsch hohe oder falsch niedrige Werte zeigen.

Störeinflüsse:

Der Test GastroPanel Gastrin-17 wurde gemäß der CLSI-Richtlinie EP07-A2 auf Störeinflüsse geprüft. Die durch Hämoglobin, nicht konjugiertes Bilirubin, konjugiertes Bilirubin und Triglyceride in Konzentrationen von 2 g/l, 5 mg/dl, 15 mg/ml bzw. 500 mg/dl hervorgerufene Verzerrung lag bei Gastrin-17-Plasmakonzentrationen von 1,5 pmol/l und 13 pmol/l unter 10 %. Diese Störeinflüsse wurden als nicht signifikant eingestuft. Stark hämolysierte, lipämische oder trübe Proben sollten vermieden werden.

16. DIAGNOSTISCHE LEISTUNG

Die Kohorte der Validierungsstudie bestand aus 101 Patienten weißer Hautfarbe (71 Frauen und 30 Männer), bei denen eine Gastroskopie verordnet wurde. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 50,1 Jahre, SA=16,7 Jahre und die Altersspanne 18–83 Jahre.

Konkordanz* zwischen den Mittelwerten der Biomarker im Standardtest (Katalognr. 601 035) und dem GastroPanel Gastrin-17-Test (Katalognr. 606 035).

| GastroPanel®- Testversion | G-17b (M±SA) | G-17s (M±SA) |
|---|---------------------|---------------------|
| Gastrin-17 (Katalognr. 601 035) | 7,7 (12,0) | 17,6 (16,5) |
| GastroPanel® Gastrin-17 (Katalognr. 606 035) | 6,9 (9,5) | 17,0 (14,2) |
| ICC** | 0,982 (0,971–0,988) | 0,984 (0,964–0,992) |
| Korrelation | 0,969 | 0,978 |

*Mit dem Intra-Klassen-Korrelationskoeffizienten (ICC; gewichtetes Kappa) und bivariaten Korrelationstests nach Pearson berechnet

**ICC unter strengsten Bedingungen (streng paralleles Zweiwege-Zufallsmodell, absolute Übereinstimmung, Mittelwerteinstellungen).

17. INTERPRETATION DER GASTROPANEL®-ERGEBNISSE

Der GastroPanel-Test ist für die Verwendung mit dem aktualisierten Sydney-System (Updated Sydney System, USS) für die Gastritisklassifizierung optimiert. Sowohl das USS als auch die GastroSoft®-Software nutzen fünf Diagnosekategorien zur Klassifizierung der Ergebnisse (der Biopsie bzw. des GastroPanel-Tests). Diese beinhalten: 1) normale Schleimhaut, 2) oberflächliche (*Hp*) Gastritis, 3) AG im Antrum, 4) AG im Korpus und 5) AG

sowohl im Antrum als auch im Korpus (Pangastritis) (13, 26, 35). Neben diesen fünf Kategorien in Bezug auf die Magenmorphologie sind in GastroPanel drei weitere spezifische Markerprofile für bestimmte funktionelle Störungen bei normaler Magenmorphologie möglich. Alle acht Diagnosekategorien sind in Tabelle 1 aufgeführt und im Folgenden erläutert.

17.1 Gesunder Magen

Wenn alle vier Biomarker innerhalb des normalen Referenzbereichs liegen, arbeitet die Magenschleimhaut normal. Da die Funktion der Magenschleimhaut von den für die Sekretion von Säure (parietale Zellen), Pepsinogenen (Hauptzellen) und G-17 (G-Zellen) zuständigen Zellen abhängt, ist das Vorhandensein dieser Zellen in normalen Mengen Voraussetzung (1, 3, 9, 11, 19). Somit geht die normale Magenfunktion mit einer normalen Schleimhautstruktur einher und definitionsgemäß deutet ein normales GastroPanel®-Ergebnis auf einen gesunden Magen hin.

17.2 Hohe Säureabgabe

Magensäure (HCl) wird von den hoch spezialisierten parietalen Zellen des Korpus produziert. Die Säureproduktion wird unter anderem durch die Sekretion von G-17 im Antrum reguliert, die das Ergebnis einer positiven Reaktionsschleife nach der Nahrungsaufnahme ist, welche die Säureabgabe anregt. Die Säureabgabe führt zu einem allmählich abnehmenden pH-Wert im Korpus und der Schwellenwert von 2,5 löst eine negative Reaktion aus, die den antralen G-Zellen signalisiert, die Sekretion von G-17 zu verringern. Infolgedessen nimmt die G-17-Sekretion parallel zum Säuregehalt des Korpus ab (1, 3, 14, 17). Wenn die Säureabgabe im Korpus aus irgendeinem Grund anormal hoch bleibt (andere Stimulationsmechanismen), ist das Endergebnis eine anormal niedrige G-17b-Sekretion der antralen G-Zellen. Diese Bedingung lässt sich am besten durch die Testmedikation mit PPI diagnostizieren, denn dadurch sollte sich der G-17b-Spiegel innerhalb von ungefähr zwei (2) Behandlungswochen normalisieren. Unter diesen Bedingungen liegt die postprandiale (stimulierte) G-17s-Konzentration innerhalb des normalen Bereichs, da die G-Zellen intakt und bei angemessener Stimulation zur G-17-Sekretion fähig sind (Proteinpulver, Biohit Katalognr. 601038).

17.3 Niedrige Säureproduktion aufgrund der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI)

Die oben beschriebene Regulierung funktioniert auch andersherum. Wenn die Säureabgabe im Korpus aus irgendeinem Grund reduziert ist, regt die positive Reaktionsschleife die antralen G-Zellen zur Erhöhung ihrer G-17b-Sekretion an, was zu einem erhöhten Serumspiegel von G-17b führt (3, 17). Die beiden Erkrankungen mit niedriger Säureabgabe sind 1) AG im Korpus und 2) langfristige Einnahme von PPI-Medikamenten. Erstere wird durch normale (oder sogar erhöhte) Werte für PGI, PGII und ein normales PGI/PGII-Verhältnis ausgeschlossen, während Letztere am besten durch das Absetzen der PPI-Medikamente diagnostiziert wird. In diesem Fall sollte sich das antrale G-17b innerhalb von zwei Wochen normalisieren (17.8).

17.4 Oberflächliche (nicht atrophische) *Helicobacter-pylori*-assoziierte Gastritis

Wie alle Bakterien ruft auch *Helicobacter pylori* eine akute Entzündung der Magenschleimhaut hervor, die gewöhnlich im Antrum einsetzt (1, 3, 7, 13, 18, 36). Drei verschiedene Markerprofile sind in Verbindung mit einer *Hp*-Infektion zu beobachten.

17.4a Bei einer aktiven *Hp*-Infektion sind die *Hp*-Antikörperspiegel erhöht. Möglicherweise ist dies die einzige Anomalie in den GastroPanel-Ergebnissen, während alle anderen Marker in den normalen Bereichen liegen. Nicht selten ruft eine aktive andauernde *Hp*-Infektion eine schwere Entzündungsreaktion hervor, die aufgrund erhöhter

Zelldurchlässigkeit zu einem erhöhten Austreten von PGI, PGII und sogar G-17 aus den Zellen führt. Der/die Serumspiegel des/der betreffenden Biomarker(s) sind dann entsprechend erhöht (3, 7, 36).

17.4b Eine erfolgreiche *Hp*-Eradikation durch die aktive Behandlung sollte dazu führen, dass alle drei Marker wieder im normalen Bereich liegen. Dies kann jedoch Wochen bis Monate dauern. *Hp*-Antikörperspiegel können über eine längere Zeit erhöht bleiben. Dies ist nicht vorhersehbar und beschränkt den Nutzen von GastroPanel® als genauen Diagnosetest für die Kontrolle der *Hp*-Eradikation (36).

17.4c In Fällen, in denen die *Hp*-Eradikation erfolglos ist, bleiben die *Hp*-Antikörperspiegel erhöht (gewöhnlich nur leicht), und PGI sowie das PGI/PGII-Verhältnis liegen gewöhnlich in einem normalen Bereich, während PGII und/oder G-17b aufgrund der anhaltenden Entzündungsreaktion leicht erhöht sein können (siehe 17.4a). Das Ergebnis kann nach 5 bis 6 Monaten bestätigt werden, ggf. gefolgt von einem neuen Behandlungsversuch (3, 37).

17.5 Atrophische Gastritis des Korpus

Definitionsgemäß führt der Verlust spezifischer Zellen (Hauptzellen) in den Magendrüssen der Korpus Schleimhaut infolge einer Schleimhautatrophie zu einer allmählich verringerten Abgabe von PGI und (in geringerem Maße) PGII, das auch von den Hauptzellen in der Antrumschleimhaut produziert wird. Die unverhältnismäßige Reduktion dieser beiden Marker führt zu einem verminderten PGI/PGII-Verhältnis, das ein weiteres hervorragendes Indiz für AG im Korpus ist (1, 3, 5-9, 14, 16). Diese Reduktion bei PGI und dem PGI/PGII-Verhältnis nimmt allmählich zu und korreliert eng mit der Schwere der Korpusatrophie. Der Endpunkt sind die totale Atrophie und ein säurefreier Magen. Bei einer intakten (normalen) Antrumschleimhaut führt dies zu einer stark erhöhten Sekretion von G-17b mit entsprechend erhöhtem Serumspiegel (17, 19). In dieser Situation ist kein G-17s-Test erforderlich. In chronischen Fällen mit einem verlängerten Verlauf kann die *Hp*-Infektion abklingen und sich eine allmähliche Normalisierung der *Hp*-Antikörperspiegel einstellen.

17.6 Atrophische Gastritis des Antrums

Wenn die Schleimhautatrophie lediglich das Antrum betrifft, liegen alle Korpus-spezifischen Marker im normalen Bereich. Definitionsgemäß wird die AG im Antrum durch eine *Hp*-Infektion verursacht und die *Hp*-Antikörper sind im GastroPanel-Test stets erhöht. Infolge der Antrumatrophy sind G-Zellen zahlenmäßig reduziert und letztendlich nicht mehr vorhanden, was zu immer stärker verringerten Plasmaspiegeln von G-17b führt. Bei einer schweren Antrumatrophy erfolgt keine Reaktion auf die Proteinstimulation der G-17s-Sekretion, da in der Schleimhaut G-Zellen fehlen (14, 15, 17).

17.7 Atrophische Gastritis des Antrums und des Korpus

Die schwerste Form der AG wird als atrophische Pangastritis bezeichnet und betrifft sowohl das Antrum als auch den Korpus. Letztlich verschwinden die genannten Zellen (Hauptzellen) im Korpus und Antrum (G-Zellen), was zu einem Biomarker-Expressionsmuster führt, in dem sowohl die Pepsinogene (PGI, PGII) als auch G-17 erheblich reduziert sind (1, 3, 5-9, 14, 16, 17, 19). Dies gilt sowohl für G-17b als auch für G-17s, die selbst nach der Stimulation aufgrund der fehlenden G-Zellen gering bleiben. Wie bei AG des Korpus (17.5) kann der *Hp*-Antikörperspiegel normal oder erhöht sein. Der Grund dafür ist, dass bei chronischer AG *Hp* in der atrophischen Schleimhaut verschwinden kann. Bei fehlendem Antigenstimulus sinkt bei einem normalen Verfall von IgG-Antikörpern der *Hp*-Antikörperspiegel unter den Cut-off-Wert von 30 EIU.

17.8 PPI-Medikamente

Wenn der Patient ein Magensäure hemmendes Medikament (PPI) einnimmt, nehmen Sie bitte Kontakt zur Person auf, die die Probennahme durchführt. Geben Sie die Information zudem in den Patientendatensatz ein, da sie in den GastroSoft-Ausdruck aufgenommen wird. Protonenpumpeninhibitoren (PPI) hemmen die Produktion von Magensäure. Dadurch wird die Sekretion von Gastrin-17 angeregt und steigen die Pepsinogen-Konzentrationen. Nach dem Ende der PPI-Behandlung dauert es ungefähr 4 bis 10 Tage, bis die Chlorwasserstoffsäure-Produktion und die Gastrin-17-Konzentrationen wieder normale Werte erreichen. Die Pepsinogen-Konzentrationen bleiben jedoch über einen relativ langen Zeitraum erhöht. Das Absetzen von PPI nach einem längeren Zeitraum der Säurehemmung zieht in der Regel eine Rebound-Hypersekretion von Säure (innerhalb von 7 bis 10 Tagen) nach sich. Die Symptome von Sodbrennen verstärken sich wieder und die Gastrin-17-Konzentrationen sind sehr niedrig. (1, 3, 11, 17)

Tabelle 1: Die acht Diagnosekategorien von GastroPanel

| | GastroPanel®-Biomarker | | | | | | Interpretation |
|----|--|------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|---|
| | Pepsinogen I (30–160 µg/l) [®] | Pepsinogen II (3–15 µg/l) | PGI/PGII - Verhältnis (3–20) | Gastrin-17b (1–7 pmol/l) | Gastrin-17s (3–30 pmol/l) | <i>H. pylori</i> IgG- Antikörperspiegel (<30 EIU) | |
| 1 | N | N | N | N | N | N | Gesunde Schleimhaut (keine Atrophie, keine <i>H.-pylori</i> -Infektion) |
| 2 | N | N | N | L* | N | N | Gesunde Schleimhaut. Hohe Säureabgabe im Korpus |
| 3 | N oder H [^] | N oder H [^] | N | H** | N | N | Gesunde Schleimhaut. Niedrige Säureproduktion, z. B. aufgrund von PPI- Medikation |
| 4a | N oder H [^] | N oder H [^] | N | N oder H [^] | ND | H | Active <i>H.-pylori</i> - Infektion, unbehandelt |
| 4b | N | N | N | N | ND | N oder H [†] | <i>H.-pylori</i> -Infektion erfolgreich behandelt |
| 4c | N | H | N | H | ND | H | <i>H.-pylori</i> -Eradikation fehlgeschlagen |
| 5 | L | L | L | H | ND | N ^{^^} oder H | Atrophische Gastritis im Korpus |
| 6 | N | N | N | L | L | H | Atrophische Gastritis im Antrum |
| 7 | L | L | L | L | L | N ^{^^} oder H | Atrophische Gastritis im Antrum und Korpus (Pangastritis) |
| 8 | H | H | N | H | ND | N | Kurze Pause (4–10 Tage) der PPI- Behandlung |

N=normal; L=low (niedrig); H=high (hoch); *Test zwei Wochen lang PPI-Medikation, G17b sollte sich normalisieren; **PPI-Medikamente absetzen, G-17b sollte sich in zwei Wochen normalisieren; ND, keine Testnotwendigkeit; [^]PGI, PGII und G-17 können infolge Schleimhautentzündung erhöht sein; ^{^^}*H.-pylori*-Antikörper können bei Schleimhautatrophie mit verlängertem Verlauf verschwinden; [®]Pepsinogen I-Cut-off-Wert 30 µg/l spricht für moderate/schwere atrophische Gastritis; [†]*H.-pylori*-Antikörperspiegel können nach erfolgreicher Eradikation von *H. pylori* monatelang erhöht bleiben.

GastroPanel® – Interpretationsübersicht

Mit GastroPanel diagnostizierte strukturelle und funktionelle Ursachen von Magenbeschwerden (PGI, PGII, PGI/PGII, G-17, Hp-Ak)



H. pylori-Infektion oder autoimmune atrophische Gastritis (AG), mit assoziiertem Risiko für Magenkrebs oder andere Folgeerkrankungen, sowie das Maß der Säuresekretion im Magen können mit den herkömmlichen Tests zur Diagnose von Dyspepsie und *H. pylori*-Infektion (z. B. 13C-Harnstoff-Atemtest, Antigen-Stuhltest oder Antikörpertest) nicht diagnostiziert werden. Bei Patienten mit AG, MALT-Lymphom oder blutendem Ulcus pepticum sowie bei Personen, die Protonenpumpeninhibitoren oder Antibiotika einnehmen, liefern der Harnstoff-Atemtest und der Antigen-Stuhltest häufig falsch negative Ergebnisse, und die *H. pylori*-Infektion (mit all ihren Risiken) bleibt unerkannt (38–42) (weitere Informationen auf Englisch unter www.biohithealthcare.com/additional-information).

Mit dem GastroPanel-Test kann atrophische Gastritis diagnostiziert werden, die den Korpus oder das Antrum oder beide betrifft. Durch eine Gastroskopie kann nicht immer eine sichere Diagnose der atrophischen Gastritis erfolgen, da wenige kleine Biopsieproben nur einen minimalen Bereich der Magenschleimhaut eines Erwachsenen widerspiegeln. Zudem ist die Diagnose Schleimhautatrophie (besonders einer leichten Atrophie) subjektiv. Die Befundung kann je nach Pathologe recht unterschiedlich ausfallen. Des Weiteren hängt die Genauigkeit der Gastroskopie von der Erfahrung und dem Können des Gastroskopisten ab. Diese Probleme stellen sich bei GastroPanel erst gar nicht, da es sich um einen automatisierten ELISA-basierten Labortest handelt. Die endoskopische Biopsiehistologie ist daher auch kein zuverlässiger Goldstandard (43), obwohl sie derzeit als solcher verwendet wird. Die Beschränkungen der diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zu Serum-Biomarkern sollten berücksichtigt werden (2, 44).

Wenn die Gastroskopie von fähigen Experten durchgeführt und ausgewertet wird, ist die Übereinstimmung zwischen GastroPanel und der Magenbiopsie-Histologie sehr hoch und das gewichtete Kappa liegt bei über 0,8 (dem Grenzwert für fast perfekt) (14). Darüber hinaus ist die Diagnose von Magenatrophie ohne Biopsie, d. h. allein auf der Basis einer Gastroskopie, sehr subjektiv (45). Wenn GastroPanel auf eine gesunde Magenschleimhaut hindeutet (keine *H. pylori*-Infektion und/oder keine atrophische Gastritis), sind die klinischen Symptome häufig auf eine funktionelle Dyspepsie oder eine funktionelle Störung ohne organische Erkrankung der Magenschleimhaut zurückzuführen.

18. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, Malfertheiner P, Di Mario F, Leja M, Mahachai V, Yaron N, van Oijen M, Perez Perez G, Rugge M, Ronkainen J, Salaspuro M, Sipponen P, Sugano K and Sung J. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136-147.
2. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Sipponen P, Nyhlin H and Talley NJ. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: the Kalixanda study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:448-1455.
3. Wikström M. Assessment of stomach health by "chemical gastroscopy". *Eur Gastroenterol Rev* 2012;1-6.
4. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ and Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:37-41.
5. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-253.
6. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D and Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol* 2012;10. doi: 10.1186/1471-230X-12-10.
7. Germaná B, Di Mario F, Cavallaro LG, Moussa AM, Lecis P, Liatoupolou S, Comparato G, Carloni C, Bertiato G, Battistel M, Papa N, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Merli R, Bertolini S, Caruana P and Franzé A. Clinical usefulness of serum pepsinogens I and II, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies in the management of dyspeptic patients in primary care. *Dig Liver Dis* 2005;37:501-508.
8. Miki K, Ichinose M, Shimizu A, Huang SC, Oka H, Furihata C, Matsushima T and Takahashi K. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22:133-141.
9. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M and Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterol* 1982;83:204-209.
10. Korstanje A, den Hartog G, Biemond I and Lamers CB. The serological gastric biopsy: a non-endoscopical diagnostic approach in management of the dyspeptic patient: significance for primary care based on a survey of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2002 236 (Suppl): 22–26.
11. Oksanen A, Sipponen P, Miettinen A, Sarna S and Rautelin H. Evaluation of blood tests to normal gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:791–795.
12. Varis K, Sipponen P, Laxen F, Samloff IM, Huttunen JK, Taylor PR, and the Helsinki Gastritis Study Group. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:950–956.
13. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH and Correa P: Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
14. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnala H, Koskenpato J, Sotka M, Turunen M, Sandström R, Ristikankare M, Jussila A, Sipponen P. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:885–891.
15. Telaranta-Keerie A, Kara R, Paloheimo L, Härkönen M and Sipponen P. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1036-1041.
16. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M and Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen* 2004;11:141–147.

17. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, Mäki T and Linnala A. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785–791.
18. Benberin V, Bektayeva R, Karabayeva R, Lebedev A, Akemeyeva K, Paloheimo L, Syrjänen K. Prevalence of *H.pylori* infection and atrophic gastritis among symptomatic and dyspeptic adults in Kazakhstan. A hospital-based screening with a panel of serum biomarkers. *Anticancer Res* 2013;33:4595-4602.
19. Syrjänen KJ, Sipponen P, Härkönen M, Peetsalu A, Korpela S. Accuracy of GastroPanel testing in detection of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;27:102-104.
20. Ahn JS, Eom C-S, Jeon CY, Park MS. Acid suppressive drugs and gastric cancer: A meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2013;19:2560-8.
21. In IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Personal habits and indoor combustions volume 100E, 4.3.2 The Role of acetaldehyde in alcohol-induced carcinogenesis, 2012. Pp. 471. Available: <http://monogpahs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol/100E>.
22. Maejima R, Katsunori I, Kaihovaara P, Hatta W, Koike T, Imatani A, Shimosegawa T, Salaspuro M. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration. *PLoS One* 2015; 10(4): e0120397.
23. Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis* 2011; 12:51-59. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x PMID:21401890.
24. Rozengurt E, Walsh JH. Gastrin, CCK, signaling, and cancer. *Annu Rev Physiol* 2001;63:49–76.
25. Sawada M, Dickinson CJ. The G cell. *Annu Rev Physiol* 1997;59:273–98.
26. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998;78:1087–108.
27. Varis K. Surveillance of pernicious anemia. In *Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract*. Scherlock P, Morson PC, Barbara L, Veronesi U (eds), Raven Press New York 1983:189-194.
28. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross sectional data. *Int J Cancer* 1985; 35:173-177.
29. Hallissey MT, Dunn JA, Fielding JW. Evaluation of pepsinogen A and gastrin-17 as markers of gastric cancer and high-risk pathologic conditions. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:1129-1134.
30. Sipponen P. Gastric cancer: Pathogenesis, risks, and prevention. *J Gastroenterol* 2002; 37(Suppl 13):39-44.
31. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002; 48:505-515.
32. Sipponen P, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Härkönen M. Serum fasting level of gastrin-17 is low with long-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2004;126 (4)(Suppl. 2):A-177 (S1234).
33. Sipponen P, Valle J, Varis K, Kekki M, Ihamäki T, Siurala M. Fasting levels of serum gastrin in different functional and morphological states of the antro-fundal mucosa. An analysis of 860 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25:513-519.
34. www.biohithealthcare.com/AboutUS/History: Aggressive innovation and patenting strategy.
www.biohithealthcare.com/Scientific/Litterature/Suovaniemi O: Automated instrumentation for clinical and research laboratories.
35. Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6:207–208.
36. Sipponen P, Price AB. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 26: Suppl 1:31-34.

37. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646-664.
38. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5):1005-1009.
39. Savarinoa V, Vignierib S, Cella G. The 13C urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut* 1999; 45:118-122 doi:10.1136/gut.45.2008.i18
40. Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, Sipponen P, Färkkilä M, Haapiainen R, Kosunen TU. Diagnosis of Helicobacter pylori infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, 13C-urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35(2):138-141.
41. Gisbert JP, Esteban C, Jimenez I, Moreno-Otero R. 13C-urea breath test during hospitalization for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer bleeding. *Helicobacter* 2007; 12(3):231-237.
42. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007; 20(2):280–322.
43. Iijima K, Abe Y, Kikuchi R, Koike T, Ohara S, Sipponen P, Shimosegawa T. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and a normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009;15 (7):853-859.
44. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor P, Liang H, Dawsey S, Liu B, Fan JH, Abnet C. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009;58:636–42. doi:10.1136/gut.2008.168641.
45. Yanaoka K, Oka M, Yoshimura N, Mukoubayashi C, Enomoto S, Iguchi M, Magari H, Utsunomiya H, Tamai H, Arii K, Yamamichi N, Fujishiro M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M. Risk of gastric cancer in asymptomatic, middle-aged Japanese subjects based on serum pepsinogen and Helicobacter pylori levels. *Int J Cancer* 2008; 123: 917 – 926.

19. VERÖFFENTLICHUNGSDATUM

GastroPanel® Gastrin-17-Packungsbeilage.

Version 4.0. September 2016.

20. GARANTIE

Der Hersteller ist verpflichtet, alle Mängel an einem Produkt (dem „mangelhaften Produkt“) zu beseitigen, die auf ungeeignete Materialien oder nachlässige Verarbeitung zurückzuführen sind und die mechanische Funktionsweise oder den Verwendungszweck des Produkts beeinträchtigen, unter anderem die in den Herstellerspezifikationen für das Produkt angegebenen Funktionen. **JEDER GARANTIEANSPRUCH ERLISCHT JEDOCH, WENN DER MANGEL DURCH UNSACHGEMÄSSE HANDHABUNG/VERWENDUNG, VERSEHENTLICHE BESCHÄDIGUNG, FALSCHER LAGERUNG ODER VERWENDUNG DES PRODUKTS FÜR NICHT BESTIMMUNGSGEMÄSSE ODER NICHT ANGEGEBENE ZWECKE ENTGEGEN DEN ANWEISUNGEN IN DIESER DOKUMENTATION HERRÜHRT.**

Die Garantiezeit für den Händler ist in der Gebrauchsanweisung des jeweiligen Produkts angegeben und beginnt mit dem Datum der Lieferung durch den Hersteller. Bei Fragen zur Auslegung gilt die englische Version dieses Textes.

Dieses Diagnosekit von Biohit wurde in Übereinstimmung mit den Qualitätsmanagementnormen ISO 9001/ISO 13485 hergestellt und hat alle für dieses Produkt relevanten Qualitätssicherungsverfahren durchlaufen.

21. BESTELLINFORMATIONEN

GastroPanel®

Katalognr. 606 400

Hauptsitz

BIOHIT OYJ

Laippatie 1

00880 Helsinki, Finnland

Tel.: +358-9-773 861

Fax: +358-9-773 2867

E-Mail: info@biohit.fi

www.biohithealthcare.com

22. KURZE VERFAHRENSÜBERSICHT

Alle Reagenzien Raumtemperatur annehmen lassen Alle Reagenzien und Proben direkt vor dem Pipettieren gründlich mischen

*

Nach dem Mischen 100 µl aus Blindlösung, Kalibratoren, Kontrolle und (1:5) verdünnten Patientenproben pipettieren

*

60 min bei Raumtemperatur unter Schütteln (750 U/min) inkubieren

*

3-mal mit 350 µl verdünntem Waschpuffer waschen

*

100 µl der gemischten Konjugatlösung in die Wells pipettieren

*

60 min bei Raumtemperatur unter Schütteln (750 U/min) inkubieren

*

3-mal mit 350 µl verdünntem Waschpuffer waschen

*

100 µl der gemischten Substratlösung in die Wells pipettieren

*

30 min bei Raumtemperatur inkubieren

*

100 µl der gemischten Stopplösung in die Wells pipettieren

*

Bei **450 nm** innerhalb von 30 Minuten auslesen