

Instructions for use



Sanquin Reagents B.V.
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
The Netherlands

Phone: +31 20 5123599
Fax: +31 20 5123570
Reagents@sanquin.nl
www.sanquin.org/biologics

MabTrack level adalimumab

REF **M2910**

IVD **CE**

96

307_v07 04/2022 (it)

Solo per uso professionale

ELISA per la misurazione quantitativa dei livelli di adalimumab

Ab	ADL	BUF	CAL	CONJ
Anticorpi	Adalimumab	Tampone	Calibratore	Coniugato

HRP	HUM	MOU	REK	TNF
HRP	Umano	Murino	Ricombinante	TNF

WELL	$\geq - \leq$
Pozzetto	Intervallo

Uso previsto

MabTrack level adalimumab è un test immunoenzimatico (ELISA) per la determinazione quantitativa rapida, riproducibile e specifica di tutte le sostanze farmaceutiche contenenti il principio attivo adalimumab in campioni di plasma e siero umano.

Informazioni generali

L'individuazione dei livelli di farmaco nel sangue può rivestire una grande importanza nel caso di trattamenti regolabili dal paziente, poiché un livello ridotto di adalimumab indica spesso la formazione di anticorpi contro di esso. Livelli ematici ridotti di farmaco possono, inoltre, segnalare l'inefficacia di adalimumab prima del ripresentarsi dei sintomi clinici. In alternativa, nei pazienti che rispondono bene ad adalimumab, si propone di ridurre il dosaggio in base alle concentrazioni sieriche. I test del livello di farmaco nel sangue consentono, pertanto, di regolare il dosaggio in modo specifico per il paziente o di passare a un inibitore del TNF differente. Grazie al monitoraggio accurato dei livelli ematici del farmaco e della formazione di anticorpi in relazione all'attività della patologia, il medico è in grado di stabilire in modo oggettivo l'attività del farmaco per ogni singolo paziente e di elaborare regimi terapeutici personalizzati. L'anticorpo terapeutico adalimumab agisce sul fattore di necrosi tumorale (TNF) ed è spesso somministrato a pazienti affetti da artrite reumatoide, disturbi all'intestino, patologie dermatologiche o neoplasia. Il TNF riveste un ruolo importante nella comparsa di infiammazioni e può causare dolore, gonfiore articolare e rigidità in caso di artrite reumatoide, oppure ulcere nei pazienti con patologie del tratto intestinale. Si ritiene, pertanto, che l'inibizione di tale fattore possa alleviare alcuni sintomi e migliorare la qualità di vita dei pazienti. I livelli plasmatici e sierici degli inibitori del TNF variano ampiamente da un paziente all'altro e sono chiaramente correlati ai sintomi clinici che si manifestano. In circa il 25-30% dei pazienti affetti da artrite reumatoide e trattati con adalimumab, la formazione di anticorpi è rivolta direttamente all'idiotipo di adalimumab. Ciò può ostacolare la funzionalità di questo inibitore del TNF e ridurre la concentrazione plasmatica.

Il team di Sanquin Diagnostic Services ha determinato degli intervalli clinici ottimali, o intervalli terapeutici, per il test ELISA dei livelli di adalimumab per l'artrite reumatoide si tratta di 5-8 $\mu\text{g/mL}$ (Pouw *et al.*), mentre in ambito dermatologico (psoriasi), corrispondono a 3,5-7 $\mu\text{g/mL}$ (Menting *et al.*).

Il kit MabTrack level adalimumab è calibrato sullo standard internazionale dell'OMS venduto dal National Institute for Biological Standards and Control (#17/263).

Principio del test

Il MabTrack level adalimumab è un test immunoenzimatico di tipo "sandwich". Utilizza piastre di microtitolazione con pozzetti in polistirene, nei quali il TNF viene catturato dagli anticorpi monoclonali che rivestono le pareti dei pozzetti. L'adalimumab presente nel campione del paziente, nel calibratore o nei pozzetti di controllo si lega al TNF presente nella piastra per microtitolazione. Il materiale non legato viene lavato via. Successivamente si aggiunge un anticorpo monoclonale anti-farmaco marcato con perossidasi di rafano (HRP). Questo anticorpo si lega al complesso adalimumab/TNF/anti-TNF presente nel pozzetto per microtitolazione. Dopo il lavaggio necessario per rimuovere il materiale coniugato alla perossidasi di rafano non legato, ai pozzetti viene aggiunto il substrato. Si ottiene così un prodotto che assume una diversa colorazione in base alla quantità di adalimumab presente nel campione, nel calibratore e nei pozzetti di controllo. La reazione viene interrotta aggiungendo una soluzione bloccante e l'assorbanza viene misurata nel lettore di piastre per microtitolazione. Dopo avere ottenuto l'assorbanza dei campioni e della curva di calibrazione, la concentrazione di adalimumab si ottiene mediante l'interpolazione con la curva di calibrazione.

Contenuto della confezione

Mouse-anti-TNF/recombinant TNF pre-coated microtiter plate	12 x 8 pozzetti	-	REF	M2911	pronta all'uso
Calibrator 1-6	6 x 1 mL	tappi neri	REF	M2912	pronto all'uso
Control 1	1 x 1 mL	tappo trasparente	REF	M2913	pronto all'uso; intervallo terapeutico
Control 2	1 x 1 mL	tappo trasparente	REF	M2914	pronto all'uso; intervallo sub-terapeutico
Human anti-adalimumab HRP-conjugate	1 x 12,5 mL	bottiglia marrone	REF	M2915	pronto all'uso
Wash buffer stock solution	1 x 50 mL	bottiglia bianca	REF	M1805	diluire in acqua distillata 1:20
HPE dilution buffer	1 x 50 mL	bottiglia bianca	REF	M2940	pronto all'uso
TMB substrate solution	1 x 12,5 mL	bottiglia marrone	REF	M1821	pronta all'uso
Stop solution 0,18 M H ₂ SO ₄	1 x 13,0 mL	bottiglia bianca	REF	M1823	pronta all'uso
Plate seals	10 x	-	-	-	-

- La piastra per microtitolazione con fondo piatto è composta da 12 strisce contenenti ciascuna 8 pozzetti pronti all'uso. Le pareti dei pozzetti sono rivestite con anticorpo monoclonale murino specifico per TNF e TNF ricombinante. La piastra è contenuta in una busta di plastica sottovuoto con un agente essiccante. Il kit consente di utilizzare la piastra per microtitolazione in diverse occasioni. È sufficiente stabilire il numero di strisce di pozzetti necessarie per analizzare i campioni, aggiungere 8 pozzetti per calibrazione e controllo, rimuovere le strisce inutilizzate dalla piastra e ricollocarle all'interno della busta di plastica con l'agente essiccante.
- Una volta aperti, i reagenti e le strisce della piastra per microtitolazione possono essere utilizzati per un massimo di 6 settimane, se conservati a una temperatura di 2-8 °C.
- Per le istruzioni circa le concentrazioni specifiche di adalimumab nei pozzetti 1-6 del calibratore e nei pozzetti di controllo 1 e 2, consultare il foglietto informativo allegato a ciascun kit.

Attrezzature e/o materiali aggiuntivi

- Acqua distillata o deionizzata.
- Pipette calibrate (5-1000 µL).
- Pipetta multicanale (30-300 µL).
- Becher, beute, provette e contenitori necessari per la preparazione dei reagenti.
- Lettore di piastre per titolazione (per densità ottica di 450 nm).

Avvertenze

Unicamente per uso diagnostico in vitro. Conservare i reagenti a temperature comprese tra 2-8 °C. Non utilizzare flaconcini danneggiati o non sigillati. Non utilizzare i reagenti (aperti o non aperti) oltre la data di scadenza riportata sull'etichetta del flaconcino. I reagenti non possono essere considerati esenti da agenti infettivi. Prestare la massima cura nell'utilizzo e nello smaltimento di ciascun flacone e del rispettivo contenuto. Lo smaltimento dei rifiuti, al termine del test, dovrà essere eseguito nel rispetto delle normative interne di laboratorio.

Procedura del test

Prelievo e preparazione dei campioni

1. Poiché i campioni del livello minimo sono utilizzati per misurare la concentrazione di adalimumab, è necessario che siano prelevati entro 24 ore PRIMA dell'iniezione della dose, in modo che i livelli attesi indicati riflettano il livello minimo del paziente.
2. Il EDTA plasma e il siero sono le sole componenti del campione utilizzate per l'analisi.
3. Separare il plasma o il siero dalle cellule ematiche entro 4 ore dal prelievo ed eseguire immediatamente il test. In caso di posticipazione del test, è possibile conservare plasma e siero per 72 ore a 2-8 °C. Se l'analisi non è eseguita entro 72 ore dal prelievo, è necessario congelare i campioni e conservarli a una temperatura ≤ -18 °C per un massimo di 12 mesi.
4. Dividere i campioni in contenitori diversi per evitare cicli di congelamento-scongelo.
5. Prima di procedere con il test, lasciar scongelare i campioni a temperatura ambiente. Non utilizzare acqua fredda a 37 °C o 56 °C per scongelare i campioni.
6. Mescolare i campioni appena prima della preparazione della diluizione.

Diluizione dei campioni

- Quando le misurazioni sono effettuate secondo protocolli validati su sistemi ELISA automatizzati, è possibile usare singole determinazioni dei campioni dei pazienti. Quando analizzati manualmente, si raccomanda di eseguire determinazioni in duplicato per ogni campione.
- Per misurare i livelli di adalimumab nei pazienti, diluire il campione con un rapporto di 1:1500.
- Se la concentrazione del campione è troppo elevata per ottenere un risultato affidabile relativo alla concentrazione esatta, ripetere il test dopo aver diluito il campione con un rapporto di 1:2000.
- Se la concentrazione del campione è troppo bassa per ottenere un risultato affidabile relativo alla concentrazione esatta, ripetere il test dopo aver diluito il campione con un rapporto di 1:200.

Diluizione	Tipo di campione	Volume HPE
1:50	5 µL di campione paziente non diluito	245 µL
1:200	50 µL di campione paziente pre-diluito con rapporto 1:50	150 µL
1:1500	10 µL di campione paziente pre-diluito con rapporto 1:50	290 µL
1:2000	5 µL di campione paziente pre-diluito con rapporto 1:50	195 µL

Preparazione della soluzione tampone di lavaggio alla concentrazione richiesta

Preparare una soluzione alla concentrazione richiesta aggiungendo 50 mL della soluzione tampone (volume di una bottiglia) a 950 mL di acqua distillata. La soluzione alla concentrazione richiesta può essere conservata a 2-8 °C per un massimo di 2 mesi.

Preparazione per la procedura del test ELISA

1. Lasciare che tutti i reagenti raggiungano la temperatura ambiente (18-25 °C).
2. Il test deve essere eseguito a temperatura ambiente (18-25 °C) senza agitare il campione.
3. Fare in modo che i pozzetti non restino senza coperchio o asciutti per periodi prolungati di tempo tra le diverse fasi di incubazione.
4. Rimuovere con cautela le bolle d'aria dai pozzetti prima dell'incubazione.
5. Per evitare la contaminazione crociata, utilizzare pipette con puntali monouso per ciascun trasferimento e coperture sigillanti nuove durante ogni fase di incubazione/fissaggio del test ELISA.
6. Mescolare i reagenti lentamente ma in maniera completa prima dell'uso, evitando la formazione di schiuma.

Esecuzione della procedura del test ELISA

1. Rimuovere la piastra per microtitolazione dalla busta e selezionare il numero di strisce necessarie. Riporre quelle inutilizzate nella sacca con il materiale essiccante.
2. Preparare il tampone di lavaggio e i campioni secondo il protocollo.
3. Aggiungere 100 μ L per ogni pozzetto di calibrazione, controllo o campione diluito secondo la configurazione suggerita o personalizzata della piastra per microtitolazione. Chiudere le fiale dei calibratori e dei controlli dopo l'uso per prevenire l'evaporazione.
4. Ricoprire la piastra per microtitolazione con la copertura adesiva sigillante e incubare per 1 ora.
5. Aspirare il soprannatante dai pozzetti e riempire ciascun pozzetto con 250 μ L di tampone di lavaggio diluito. Lasciare il tampone di lavaggio in ciascun pozzetto per 30-60 secondi per ciclo di lavaggio, quindi vuotare i pozzetti. Dopo il lavaggio (manuale e automatico), rimuovere accuratamente ogni traccia di liquido dalla piastra per microtitolazione picchiettandola sulla carta assorbente con le aperture rivolte verso il basso per rimuovere completamente il tampone di lavaggio residuo. Ripetere questa operazione quattro volte. Dopo il quarto lavaggio i pozzetti devono essere asciutti.
6. Aggiungere 100 μ L di coniugato HRP anti-adalimumab in ciascun pozzetto.
7. Ricoprire la piastra per microtitolazione con la copertura adesiva sigillante e incubare per 1 ora.
8. Aspirare il soprannatante dai pozzetti e riempire ciascun pozzetto con 250 μ L di tampone di lavaggio diluito. Lasciare il tampone di lavaggio in ciascun pozzetto per 30-60 secondi per ciclo di lavaggio, quindi vuotare i pozzetti. Dopo il lavaggio (manuale e automatico), rimuovere accuratamente ogni traccia di liquido dalla piastra per microtitolazione picchiettandola sulla carta assorbente con le aperture rivolte verso il basso per rimuovere completamente il tampone di lavaggio residuo. Ripetere questa operazione quattro volte. Dopo il quarto lavaggio i pozzetti devono essere asciutti.
9. Aggiungere 100 μ L di soluzione substrato TMB in ciascun pozzetto.
10. Incubare la piastra per microtitolazione al buio senza agitare. Controllare la colorazione ogni 5 minuti. Interrompere la reazione quando il colore blu compare nei pozzetti positivi, mentre quelli inerti restano incolori. Il tempo medio di incubazione è di 10 \pm 1 minuti.
11. Interrompere la reazione aggiungendo 100 μ L di soluzione bloccante in ciascun pozzetto.
12. Misurare la piastra per microtitolazione con un lettore ELISA da 450 nm. Misurare la piastra entro 30 minuti dall'aggiunta della soluzione bloccante. È consentito usare una seconda lunghezza d'onda di riferimento di 540-620 nm durante la misurazione.

Configurazione suggerita della piastra per microtitolazione

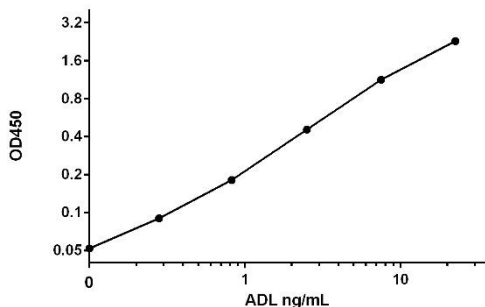
La curva di calibrazione e i controlli devono essere inclusi in ciascun ciclo di analisi quantitativa e possono essere eseguiti in un'unica riga. I reagenti forniti consentono di utilizzare la piastra per microtitolazione per un massimo di quattro cicli di analisi. Viene proposta una configurazione della piastra per microtitolazione per un unico ciclo di analisi.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	CAL1	campione 1 DIL 1	campione 5 DIL 1	campione 9 DIL 1	campione 13 DIL 1	campione 17 DIL 1	campione 21 DIL 1	campione 25 DIL 1	campione 29 DIL 1	campione 33 DIL 1	campione 37 DIL 1	campione 41 DIL 1
B	CAL2	campione 1 DIL 1	campione 5 DIL 1	campione 9 DIL 1	campione 13 DIL 1	campione 17 DIL 1	campione 21 DIL 1	campione 25 DIL 1	campione 29 DIL 1	campione 33 DIL 1	campione 37 DIL 1	campione 41 DIL 1
C	CAL3	campione 2 DIL 1	campione 6 DIL 1	campione 10 DIL 1	campione 14 DIL 1	campione 18 DIL 1	campione 22 DIL 1	campione 26 DIL 1	campione 30 DIL 1	campione 34 DIL 1	campione 38 DIL 1	campione 42 DIL 1
D	CAL4	campione 2 DIL 1	campione 6 DIL 1	campione 10 DIL 1	campione 14 DIL 1	campione 18 DIL 1	campione 22 DIL 1	campione 26 DIL 1	campione 30 DIL 1	campione 34 DIL 1	campione 38 DIL 1	campione 42 DIL 1
E	CAL5	campione 3 DIL 1	campione 7 DIL 1	campione 11 DIL 1	campione 15 DIL 1	campione 19 DIL 1	campione 23 DIL 1	campione 27 DIL 1	campione 31 DIL 1	campione 35 DIL 1	campione 39 DIL 1	campione 43 DIL 1
F	CAL6 = blank	campione 3 DIL 1	campione 7 DIL 1	campione 11 DIL 1	campione 15 DIL 1	campione 19 DIL 1	campione 23 DIL 1	campione 27 DIL 1	campione 31 DIL 1	campione 35 DIL 1	campione 39 DIL 1	campione 43 DIL 1
G	CTRL 1	campione 4 DIL 1	campione 8 DIL 1	campione 12 DIL 1	campione 16 DIL 1	campione 20 DIL 1	campione 24 DIL 1	campione 28 DIL 1	campione 32 DIL 1	campione 36 DIL 1	campione 40 DIL 1	campione 44 DIL 1
H	CTRL 2	campione 4 DIL 1	campione 8 DIL 1	campione 12 DIL 1	campione 16 DIL 1	campione 20 DIL 1	campione 24 DIL 1	campione 28 DIL 1	campione 32 DIL 1	campione 36 DIL 1	campione 40 DIL 1	campione 44 DIL 1

Risultati

1. È possibile usare qualsiasi metodo per il calcolo delle concentrazioni tramite software disponibili online o sviluppati internamente all'azienda. Usare l'analisi di regressione non-lineare per la costruzione di una curva. Si raccomanda l'analisi della regressione logistica a quattro parametri (4PL), ma è possibile usare anche la regressione logistica a cinque parametri (5PL) o la costruzione di una curva polinomiale di terzo ordine. Viene fornito un metodo generale per il calcolo manuale.
2. Registrare l'assorbanza a 450 nm per ciascun pozzetto contenente il calibratore.
3. Indicare l'assorbanza sull'asse Y utilizzando una scala lineare, quindi riportare i valori della concentrazione di adalimumab nel campione del calibratore sull'asse X mediante una scala logaritmica. Disegnare la curva adeguata.
4. Registrare l'assorbanza a 450 nm per ciascun pozzetto contenente un campione specifico.
5. Individuare il valore medio di assorbanza per ciascun campione sull'asse verticale, quindi seguire una linea orizzontale che interseca la curva di calibrazione.
6. Disegnare una linea verticale dall'intersezione con la curva di calibrazione fino all'asse X.
7. Nel punto di intersezione con l'asse X, leggere il valore di concentrazione di adalimumab riportato sull'asse orizzontale.
8. Moltiplicare il valore di concentrazione ottenuto con il fattore di diluizione del campione per trovare la concentrazione effettiva di adalimumab nel campione. Per i pozzetti di controllo 1 e 2 utilizzare il fattore di diluizione 1:1500.
9. Calcolare la media dei valori della seconda misurazione sullo stesso campione.

Esempio di curva standard 10 minuti dopo la colorazione:



Interpretazione

La concentrazione terapeutica ottimale di adalimumab dipende dalla combinazione di patologia e caratteristiche del singolo paziente. Quando si esegue il test del livello a scopo diagnostico e/o per stabilire il protocollo terapeutico del paziente, la concentrazione rilevata non fornisce una diagnosi definitiva ma deve essere considerata come indicazione della condizione clinica, che può necessitare di ulteriori indagini a scopo diagnostico. Il processo decisionale deve tenere conto dei parametri clinici e della concentrazione ematica di adalimumab. Nei pazienti con una concentrazione ridotta di adalimumab è necessario misurare gli anticorpi anti-adalimumab e aggiungere tale valore ai risultati del test di immunogenicità e ai parametri clinici per il processo decisionale.

Indicazione dei livelli terapeutici nei pazienti affetti da artrite reumatoide e trattati con adalimumab*	
Donatori sani e pazienti non trattati con adalimumab	negativo
Livello sub-terapeutico di adalimumab	< 5 µg/mL
Livello terapeutico normale di adalimumab	5–8 µg/mL**
Livello elevato di adalimumab	> 8 µg/mL

*Sono forniti esclusivamente i valori terapeutici. Ciascun laboratorio deve definire i propri valori di cut-off a scopo diagnostico.

**Il livello terapeutico normale indica la concentrazione alla quale il paziente ha una probabilità superiore di mostrare una risposta clinica da buona a moderata. Il livello terapeutico normale non deve essere necessariamente uguale al livello terapeutico ottimale. Il livello terapeutico ottimale dipende dalla patologia e dai parametri del singolo paziente.

Specifiche

I valori indicati come caratteristiche specifiche di performance del test rappresentano risultati tipici e non vanno considerati come dati tecnici relativi al kit. Per l'intervallo di test relativo al kit e per la concentrazione di adalimumab nei calibratori, consultare il foglietto informativo allegato a ciascun kit.

Recupero	: 99% a 2 µg/mL (1:1500)	
Limite della quantificazione inferiore	: 0,06 µg/mL (1:200)	
Limite della quantificazione superiore (eccesso di antigene)	: nessun eccesso di antigene osservato (45 µg/mL a 1:2000)	
Precisione	Precisione totale	Precisione tra cicli di analisi
0,23 µg/mL (1:200)	: 15,0%	15,4%
2,00 µg/mL (1:1500)	: 10,0%	10,1%
16,0 µg/mL (1:2000)	: 5,6%	5,1%
Intervallo lineare	: 1–30 µg/mL	
Nessuna reattività crociata con	: inibitori del TNF infliximab, etanercept e golimumab	
Fattori di interferenza	: interferenza 20% con:	
	emoglobina	- 1 e 50 mg/mL
	bilirubina coniugata	- 0,02 e 0,5 mg/mL
	bilirubina non coniugata	- 0,1 e 1,5 mg/mL
	trigliceridi	- 15 e 50 mg/mL
	albumina sierica umana	- 80 mg/mL
	fattore reumatoide (RA)	- 1600 U/mL
Metodo di confronto	: 65 campioni di pazienti confrontati con il metodo convalidato di Sanquin Diagnostic Services	
saggio	: regressione di Passing e Bablok: $y = 0,93x + 0,22$	
analisi	: correlazione di Spearman: 0,98	

Limitazioni

- Il kit è stato progettato solo per uso professionale. L'utilizzatore deve essere qualificato e avere familiarità con le procedure del test ELISA.
- Per ottenere prestazioni ottimali del test ELISA, controllare tutte le pipette e i sistemi e implementare tutte le procedure di manutenzione secondo le procedure indicate dal produttore.
- Come descritto in queste IU, solo il controllo manuale del kit è convalidato da Sanquin. Tutte le indicazioni contenute in queste IU sono convalidate con la procedura di controllo manuale. Quando si utilizza il kit con un sistema ELISA automatizzato, il controllo deve essere convalidato dall'utilizzatore prima dell'uso. Le indicazioni contenute in queste IU non sono convalidate per il corretto funzionamento del kit in un sistema ELISA.
- Se i pozzetti di controllo non si trovano entro l'intervallo indicato, i risultati non sono validi e il test deve essere ripetuto.
- Il liquido di controllo è pre-diluito, pertanto l'utilizzatore non può impiegarlo per controllare la preparazione del campione e del reagente.
- I campioni con una densità ottica di 450 nm esterna alla curva di calibrazione non sono validi e non vanno utilizzati per i calcoli. L'extrapolazione dei risultati corrispondenti non è accettabile. Questo tipo di campioni deve essere misurato con rapporti di diluizione superiori o inferiori.
- Se si utilizzano campioni con fattori di interferenza superiori rispetto a quelli indicati nei dati tecnici, è possibile ottenere risultati negativi o falsi positivi.
- Utilizzare solo ed esclusivamente le piastre, il coniugato HRP, i calibratori e i controlli contenuti nel kit. Non utilizzare componenti di altra provenienza, poiché non sono intercambiabili. Tuttavia, è possibile utilizzare tampone per campione HPE, TMB, bloccante e di lavaggio proveniente da altri kit MabTrack, purché il periodo di validità non sia stato superato, i materiali siano stati conservati in flaconi chiusi a 2-8 °C e non siano aperti da più di 6 mesi. Questi componenti possono essere miscelati prima dell'esecuzione del test ELISA, ad es. per risolvere i problemi legati al volume morto. I numeri di lotto e le date di scadenza si trovano sull'etichetta dei singoli componenti reagenti o le eccedenze di reagenti (ad es., volumi morti) non devono essere mescolati al contenuto di fiale appena aperte.
- I tappi e le fiale non sono intercambiabili, pertanto occorre inserire il tappo corretto sulla fiala corrispondente.
- Non aggiungere NaN_3 ai reagenti poiché ciò può compromettere le prestazioni del test.
- Non utilizzare fogli di alluminio durante le fasi di incubazione.
- Il tampone concentrato può contenere cristalli di sale. Prima di preparare il tampone alla concentrazione di lavoro, riscaldare BREVEMENTE il tampone concentrato a 37°C per dissolvere i cristalli.

Referenze

1. Vogelzang E.H.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(12):2178-2182.
2. Pouw M.F.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2015;74(3):513-518.
3. Bartelds G.M.; Journal of the American Medical Association. 2011;305(14):1460-1468.
4. Aarden L.; Current Opinion in Immunology. 2008;20(4):431-435.
5. Bartelds G.M.; Annals of the Rheumatic Diseases. 2006;65(9):1249-1250.
6. Menting S.P.; JAMA Dermatology 2015;151(6):616-22.

Per un elenco delle altre pubblicazioni di Sanquin su adalimumab visitare il sito www.sanquin.org/biologics.

Si garantisce che i prodotti Sanquin daranno i risultati indicati nelle istruzioni d'uso del fabbricante originario. È essenziale attenersi rigorosamente a queste indicazioni circa le procedure e layout di prova e utilizzare i reagenti e le apparecchiature raccomandate. Sanquin declina ogni responsabilità per eventuali conseguenze derivanti dalla mancata osservanza di queste norme.