

# 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\_v08 06/2023 (es)

Sólo para uso profesional

## ELISA para la medición cuantitativa de las concentraciones farmacológicas de adalimumab

Ab	ADL	BUF	CAL	CONJ
Anticuerpos contra	Adalimumab	Tampón	Calibrador	Conjugado

HRP	HUM	MOU	REK	TNF
HRP	Humano	Ratón	Genotecnológico	TNF

WELL	≥ - ≤
Pocillo	Intervalo

### Uso previsto

MabTrack level adalimumab es un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección cuantitativa específica, rápida y reproducible de todos los fármacos que contienen el principio activo adalimumab en plasma humano y muestras séricas.

### Información general

La identificación de las concentraciones farmacológicas puede ser importante para establecer planes de tratamiento personalizados para cada paciente, pues las bajas concentraciones farmacológicas suelen ser un signo de la formación de anticuerpos contra adalimumab. Además, las bajas concentraciones farmacológicas pueden constituir un indicio de la ineficacia de adalimumab antes de la reaparición de los síntomas clínicos. De forma alternativa, se propone reducir las dosis de adalimumab según las concentraciones séricas en los pacientes que respondan favorablemente al adalimumab. Por lo tanto, las pruebas para medir las concentraciones farmacológicas pueden ayudar a adaptar la medicación del paciente o a seleccionar un inhibidor del TNF alternativo.

Mediante el seguimiento de las concentraciones farmacológicas, la formación de anticuerpos y la actividad de la enfermedad, el médico puede determinar de forma objetiva la actividad farmacológica en cada paciente y diseñar planes de tratamiento personalizados para cada caso. El anticuerpo adalimumab terapéutico afecta al factor de necrosis tumoral (TNF) y se suele administrar a pacientes que padecen artritis reumatoide, trastornos intestinales, enfermedades dermatológicas y cáncer. El TNF desempeña un papel importante en la inflamación y puede producir dolor, hinchazón en las articulaciones y rigidez en los pacientes con artritis reumatoide y úlceras en los pacientes que padecen enfermedades cólicas. Por lo tanto, se cree que la inhibición del TNF puede aliviar algunos de estos síntomas y, en consecuencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes. Las concentraciones plasmáticas y séricas de los inhibidores del TNF varían mucho entre pacientes y están claramente vinculadas a los síntomas clínicos de estos. Entre el 25 y el 30%, aproximadamente, de los pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab presentaron formación de anticuerpos dirigidos contra el idiotipo del adalimumab. Esto puede dificultar la función del inhibidor del TNF y reducir la concentración plasmática del inhibidor del TNF.

Con el ELISA de adalimumab, Sanquin Diagnostic Services determinó los intervalos clínicos óptimos, como los intervalos terapéuticos, para la artritis reumatoide: 5–8 µg/mL (Pouw *et al.*) y en dermatología (psoriasis): 3,5–7 µg/mL (Menting *et al.*).

El kit de MabTrack level adalimumab se calibra de acuerdo con el estándar internacional de la OMS vendido por el National Institute for Biological Standards and Control (#17/263).

### Principio de la prueba

MabTrack level adalimumab ELISA es un inmunoensayo enzimático de «tipo sándwich». En las placas de pocillos, los anticuerpos monoclonales que revisten los pocillos de poliestireno capturan el TNF. El adalimumab, que está presente en la muestra del paciente, el calibrador o los controles, se fija al TNF en la placa de pocillos. El material que no se ha fijado se elimina al lavar la placa.

Posteriormente, se añade un anticuerpo monoclonal antifármaco marcado con peroxidasa de rábano picante. Este anticuerpo se fija al complejo adalimumab/TNF/anti-TNF que se encuentra en el pocillo. Después de lavar el pocillo para eliminar el conjugado de HRP no fijado, se añade una solución de sustrato. Entonces, se formará un producto coloreado proporcional a la cantidad de adalimumab presente en la muestra, el calibrador y los controles. Una vez añadida la solución de interrupción para terminar la reacción, se mide la absorbancia en un lector de placas de pocillos. A partir de la absorbancia de las muestras y la de la curva del calibrador, se puede determinar la concentración de adalimumab mediante la interpolación de la curva del calibrador.

### Contenido del envase

Mouse-anti-TNF/recombinant TNF pre-coated microtiter plate	12 x 8 pocillos	-	REF	M2911	listo para usar
Calibrator 1-6	6 x 1 mL	tapones negros	REF	M2912	listo para usar
Control 1	1 x 1 mL	tapón transparente	REF	M2913	listo para usar; intervalo terapéutico
Control 2	1 x 1 mL	tapón transparente	REF	M2914	listo para usar; intervalo subterapéutico
Human anti-adalimumab HRP-conjugate	1 x 12,5 mL	frasco marrón	REF	M2915	listo para usar
Wash buffer stock solution	1 x 50 mL	frasco blanco	REF	M1805	diluir al 1:20 en agua destilada
HPE dilution buffer	1 x 50 mL	frasco blanco	REF	M2940	listo para usar
TMB substrate solution	1 x 12,5 mL	frasco marrón	REF	M1821	lista para usar
Stop solution 0,18 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	1 x 13,0 mL	frasco blanco	REF	M1823	lista para usar
Plate seals	10 x	-	-	-	-

- La placa de pocillos de fondo plano contiene 12 filas de 8 pocillos listos para usar. Todos los pocillos están revestidos con anticuerpos monoclonales de ratón específicos para TNF y con TNF genotecnológico. La placa de pocillos está envasada al vacío en una bolsa de plástico que contiene secante. El kit permite utilizar la placa de pocillos en distintas ocasiones. Determine el número de filas que necesita para analizar el número de muestras deseado, y añada 8 pocillos para los calibradores y los controles. Extraiga las filas que no vaya a utilizar del bastidor de la placa de pocillos y vuelva a introducir las en la bolsa de plástico que contiene el secante.
- Una vez abiertos, los reactivos y las filas de la placa de pocillos se pueden utilizar durante  $\leq 6$  semanas si se almacenan a entre 2-8 °C.
- Consulte el folleto informativo que se adjunta para conocer las concentraciones de adalimumab específicas del kit para los calibradores 1-6, el control 1 y el control 2.

### Materiales y/o equipos adicionales

- Agua destilada o desionizada.
- Pipetas aforadas (5-1000  $\mu$ L).
- Pipeta de vías múltiples (30-300  $\mu$ L).
- Vasos de precipitados, matraces, probetas y recipientes para los líquidos necesarios para preparar los reactivos.
- Lector de placas de pocillos (para leer la OD a 450 nm).

### Precauciones

Sólo para el uso diagnóstico in vitro. Se recomienda guardar los reactivos a 2–8 °C. No usar los viales que pierden líquido o dañados. No usar los reactivos (abiertos o cerrados) después de la fecha de vencimiento, que aparece en la etiqueta del vial. No se puede garantizar que los reactivos están libres de agentes infecciosos.

Lávese muy bien las manos después de manipularlo. Use guantes y ropa de protección, protéjase la cara y los ojos.

Usar y desechar cada recipiente y su contenido con cuidado. La eliminación de residuos después de concluir el análisis, debe realizarse conforme a las regulaciones de su laboratorio.

Ocasiona irritación ocular grave. SI ENTRA EN CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuáguese cuidadosamente con agua durante unos minutos. Quítense las lentillas, si las tuviera y fácil de hacer. Siga enjuagándose los ojos. Si persiste la irritación ocular: busque atención médica o consulte con un médico. Absorba el derrame o vertido para evitar que se dañe el material.

### Procedimiento de la prueba

#### Recogida y preparación de las muestras

1. Para medir la concentración de adalimumab, se deben utilizar muestras que contengan la concentración mínima. Por lo tanto, esas muestras se deben tomar en las 24 horas ANTERIORES a la inyección del fármaco para garantizar que los niveles previstos indicados reflejan la concentración mínima del paciente.
2. En el ensayo solo se puede utilizar suero y AEDT plasma.
3. Separe el plasma o el suero de los glóbulos sanguíneos en las 4 horas posteriores a la recogida de las muestras y realice los análisis inmediatamente. Si se retrasa el análisis de las muestras, estas se pueden almacenar a una temperatura de entre 2-8 °C durante 72 horas. Si no se analizan las muestras en un periodo de 72 horas, estas se deben congelar. Pueden almacenarse a  $\leq -18$  °C durante 12 meses.
4. Divida las muestras en partes iguales para evitar ciclos de congelación y descongelación.
5. Antes de realizar el ensayo, se deben descongelar las muestras a temperatura ambiente. No descongele las muestras con baños María a 37 °C o 56 °C.
6. Mezcle las muestras justo antes de preparar las diluciones.

### Dilución de las muestras

- Se pueden utilizar determinaciones únicas de muestras de pacientes si las mediciones se realizan en protocolos validados en sistemas ELISA automatizados. Si el análisis se realiza manualmente, se recomienda llevar a cabo determinaciones por duplicado de cada muestra.
- Para medir las concentraciones de adalimumab de los pacientes, en este ensayo se puede utilizar una relación de dilución de 1:1500.
- Si la concentración de la muestra es demasiado elevada para obtener una concentración exacta, repita la prueba con una relación de dilución de la muestra de 1:2000 para obtener un resultado fiable.
- Si la concentración de la muestra es demasiado baja para obtener una concentración exacta, repita la prueba con una relación de dilución de la muestra de 1:200 para obtener un resultado fiable.

Dilución	Tipo de muestra	Volumen de HPE
1:50	5 $\mu$ L de muestra del paciente sin diluir	245 $\mu$ L
1:200	50 $\mu$ L de muestra del paciente prediluida al 1:50	150 $\mu$ L
1:1500	10 $\mu$ L de muestra del paciente prediluida al 1:50	290 $\mu$ L
1:2000	5 $\mu$ L de muestra del paciente prediluida al 1:50	195 $\mu$ L

### Preparación de la solución lista para usar del tampón de lavado

Para preparar la solución lista para usar, añada 50 mL de la solución madre de tampón de lavado (este es el volumen total de un frasco) a 950 mL de agua destilada. La solución lista para usar se puede almacenar a una temperatura de entre 2-8 °C durante hasta 2 meses.

### Preparación para el procedimiento de la prueba ELISA

1. Deje que los reactivos alcancen la temperatura ambiente (18-25 °C).
2. El ensayo se debe realizar a temperatura ambiente (18-25 °C) y sin agitado.
3. No deje que los pocillos permanezcan descubiertos o secos durante periodos de tiempo prolongados entre las fases de incubación.
4. Elimine con cuidado todas las burbujas de aire de los pocillos antes de la incubación.
5. Para evitar la contaminación cruzada, utilice puntas de pipeta desechables para cada transferencia y sellos de placas nuevos para cada fase de incubación/fijación del experimento ELISA.
6. Mezcle todos los reactivos minuciosamente antes de utilizarlos (sin formar espuma).

### Realización del procedimiento de la prueba ELISA

1. Extraiga de la bolsa la placa de pocillos con el número de filas de pocillos que necesite. Las filas que no se utilicen se pueden almacenar en la bolsa de plástico con secante.
2. Prepare el tampón de lavado y las muestras según el protocolo.
3. Añada 100  $\mu$ L de calibradores, controles o muestras de pacientes diluidas por pocillo según la disposición propuesta para la placa de pocillos o según su propio diseño. Cierre los viales de los calibradores y los controles después de su uso para evitar que se evapore.
4. Cubra la placa de pocillos con la tapa adhesiva e incúbela durante 1 hora.
5. Aspire el sobrenadante de los pocillos y rellene cada uno con 250  $\mu$ L de tampón de lavado diluido. Deje el tampón de lavado en cada pocillo de 30 a 60 segundos en cada ciclo de lavado, a continuación vacíe los pocillos. Tras el lavado (lavado manual y automatizado), deshágase minuciosamente de todo el líquido de la microplaca secándolo con papel absorbente con las aperturas bocabajo para eliminar todo el tampón de lavado residual. Repita este proceso cuatro veces. Tras el lavado final los pocillos deben estar secos.
6. Añada 100  $\mu$ L del conjugado de HRP antiadalimumab a cada pocillo.
7. Cubra la placa de pocillos con la tapa adhesiva e incúbela durante 1 hora.
8. Aspire el sobrenadante de los pocillos y rellene cada uno con 250  $\mu$ L de tampón de lavado diluido. Deje el tampón de lavado en cada pocillo de 30 a 60 segundos en cada ciclo de lavado, a continuación vacíe los pocillos. Tras el lavado (lavado manual y automatizado), deshágase minuciosamente de todo el líquido de la microplaca secándolo con papel absorbente con las aperturas bocabajo para eliminar todo el tampón de lavado residual. Repita este proceso cuatro veces. Tras el lavado final los pocillos deben estar secos.
9. Añada 100  $\mu$ L de la solución de sustrato TMB a cada pocillo.
10. Incube la placa de pocillos en la oscuridad y no la agite. Compruebe la formación de color cada 5 minutos. Cuando se haya formado el color azul en los pocillos positivos y el pocillo en blanco siga incoloro, se debe detener la reacción. El tiempo promedio de incubación es de  $10 \pm 1$  minutos.
11. Para detener la reacción, añada 100  $\mu$ L de solución de interrupción por pocillo.
12. Mida la placa de pocillos en un lector ELISA a 445 nm. Lea la placa en los 30 minutos posteriores a añadir la solución de interrupción. Se permite utilizar una segunda longitud de onda de referencia de 540–620 nm durante la medición.

### Disposición propuesta de la placa de pocillos

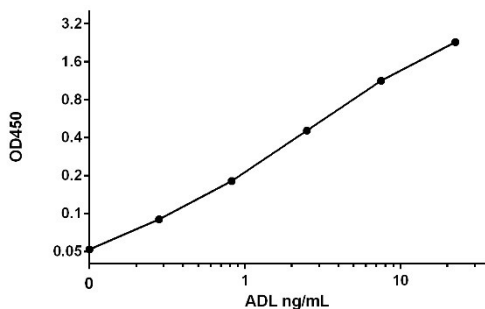
La curva de calibrado y los controles deben incluirse en cada análisis cuantitativo que se realice; se pueden analizar en una única fila. Los reactivos que se proporcionan ofrecen al usuario la posibilidad de utilizar la placa de pocillos en un máximo de cuatro análisis. A continuación, se propone una disposición de la placa de pocillos para un solo análisis.

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

### Resultados

1. Puede utilizar cualquier método de software interno o en línea disponible para calcular las concentraciones. Utilice un análisis de regresión no lineal para el ajuste de curvas. Se recomienda un análisis de regresión logística de cuatro parámetros (4PL), pero también se puede utilizar una regresión logística de cinco parámetros (5PL) o un ajuste polinomial de curvas de tercer grado. Se proporciona un método general de cálculo manual.
2. Registre la absorbancia a 450 nm de cada pocillo que contenga un calibrador.
3. Sitúe la absorbancia en el eje Y en una escala lineal y la concentración de adalimumab de la muestra del calibrador en el eje X en una escala logarítmica y trace la curva que mejor se ajuste a estos puntos.
4. Registre la absorbancia a 450 nm de cada pocillo que contenga una muestra específica.
5. Coloque el valor promedio neto de absorbancia que presente cada muestra en el eje vertical y trace una línea horizontal que corte la curva del calibrador.
6. Trace una línea vertical hacia el eje X a partir del punto donde se corta la curva del calibrador.
7. En el punto donde se cruza con el eje X, lea la concentración de adalimumab del eje horizontal.
8. Multiplique la concentración de adalimumab obtenida por el factor de dilución de la muestra. Esta es la concentración real de adalimumab de la muestra. Para el control 1 y el control 2, se debe utilizar un factor de dilución de 1:1500.
9. Calcule la media de los valores de la muestra multiplicados por dos.

Ejemplo de curva estándar después de 10 minutos de formación de color:



## Interpretación

La concentración terapéutica óptima de adalimumab depende de la enfermedad y de las características específicas del paciente. Cuando se realiza la prueba de concentración con fines diagnósticos o para determinar el protocolo de tratamiento del paciente, la concentración obtenida nunca puede ofrecer un diagnóstico definitivo, sino que se debe considerar como una señal de la situación clínica que pueda requerir un estudio diagnóstico más profundo. En el proceso de toma de decisiones, se deben tener en cuenta tanto los parámetros clínicos como la concentración farmacológica de adalimumab. Además, en pacientes que presenten una baja concentración de adalimumab, es necesario medir los anticuerpos antiadalimumab, que se deben añadir a los resultados de la prueba de inmunogenicidad y a los parámetros clínicos durante el proceso de toma de decisiones.

Indicación de concentraciones terapéuticas en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tratamiento con adalimumab*	
Donantes sanos y pacientes que no recibieron tratamiento con adalimumab	negativa
Concentraciones subterapéuticas de adalimumab	< 5 µg/mL
Concentraciones normales de adalimumab	5-8 µg/mL**
Concentraciones elevadas de adalimumab	> 8 µg/mL

\*Solo se ofrecen las indicaciones de los valores terapéuticos. Cada laboratorio debe definir los valores de corte con fines diagnósticos.

\*\*La concentración terapéutica normal es la concentración a la cual el paciente tiene más probabilidades de presentar una respuesta clínica de buena a moderada. La concentración terapéutica normal no tiene por qué ser igual a la concentración terapéutica óptima. La concentración terapéutica óptima está relacionada con la enfermedad y los parámetros específicos del paciente.

## Especificaciones

Los valores indicados para las características de rendimiento específicas de la prueba representan los resultados típicos y no se deben interpretar como especificaciones para este kit. Consulte el folleto informativo que se adjunta para conocer el intervalo específico del kit para la prueba y la concentración de adalimumab de los calibradores.

Recuperación	: 99% a 2 µg/mL (1:1500)		
Límite de cuantificación menor	: 0,06 µg/mL (1:200)		
Límite de cuantificación mayor (exceso de antígeno)	: no se ha observado ningún exceso de antígeno (45 µg/mL a 1:2000)		
Precisión	Precisión total	precisión entre análisis	
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%	
Intervalo lineal	: 1-30 µg/mL		
Sin reacción cruzada con	: inhibidores del TNF infliximab, etanercept y golimumab		
Factores de interferencia	: interferencia > 20% con:		
	hemoglobina	-	1 y 50 mg/mL
	bilirrubina conjugada	-	0,02 y 0,5 mg/mL
	bilirrubina no conjugada	-	0,1 y 1,5 mg/mL
	triglicéridos	-	15 y 50 mg/mL
	seroalbúmina humana	-	80 mg/mL
	factor reumatoide (AR)	-	1600 U/mL
Comparación de métodos ensayo	: se compararon 65 pacientes con el método interno validado de Sanquin Diagnostic Services		
análisis	: Passing and Bablock: $y = 0,93x + 0,22$ Spearman correlation: 0,98		

## Limitaciones

- El kit se ha diseñado sólo para uso profesional. El usuario debe estar formado y familiarizado con los procedimientos de la prueba ELISA.
- Para obtener unos resultados óptimos con ELISA, asegúrese de que todas las pipetas y sistemas se comprueban y se someten a un mantenimiento completo de acuerdo con los procedimientos descritos por los fabricantes.
- Sanquin ha validado solo la comprobación manual de este kit, tal y como se describe en las instrucciones de uso. Todas las afirmaciones de este manual de instrucciones vienen validadas por el procedimiento de comprobación manual. Cuando se utilice el kit en una máquina ELISA, el usuario debe validar la comprobación antes de su uso. Las afirmaciones de este manual de instrucciones no son válidas para el funcionamiento de este kit en una máquina ELISA.
- Si los controles no se encuentran dentro del intervalo indicado, los resultados no serán válidos y será necesario repetir la prueba.
- Cuando se prediluyen los controles, el usuario no puede utilizarlos para comprobar la muestra y la preparación de los reactivos.
- Las muestras que tienen una OD450 nm fuera de la curva del calibrador no son válidas y no se pueden utilizar para los cálculos. Los resultados no se deben extrapolar. Estas muestras se deben medir con relaciones de dilución mayores y menores.
- Es posible obtener resultados falsos positivos o falsos negativos cuando se utilizan muestras con factores de interferencia superiores a los indicados en las especificaciones.
- Solo se deben utilizar las placas, el conjugado de HRP, los calibradores y los controles que se facilitan con el kit. No utilice componentes de otros lotes, no son intercambiables. Sin embargo, el tampón de muestras HPE, el tampón TMB, de parada y de lavado de otros kits de MabTrack pueden utilizarse siempre y cuando los materiales se encuentren dentro de su vida útil, se hayan almacenado en frascos cerrados entre 2 y 8 °C y lleven abiertos menos de 6 meses. Estos componentes se pueden mezclar antes de llevar a cabo la prueba ELISA, por ejemplo, para resolver problemas de volumen muerto. Los números de lote y las fechas de caducidad se pueden encontrar en cada etiqueta de los distintos componentes.
- Los reactivos o los restos de reactivos (por ejemplo, el volumen muerto) no se pueden mezclar con el contenido de viales recién abiertos.
- Los tapones y los viales no son intercambiables. Los tapones se deben sustituir en los viales correspondientes.
- No se puede añadir NaN<sub>3</sub> a los reactivos, pues esto afecta al rendimiento de la prueba.

- No utilice papel de aluminio durante las fases de incubación.
- El tampón concentrado puede contener cristales de sal. Antes de preparar el tampón de carga de trabajo, calentar el tampón concentrado POR POCO TIEMPO a 37°C para disolver los cristales.

#### **Referencias**

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.

**Para obtener una lista de más publicaciones de Sanquin sobre adalimumab, visite [www.sanquin.org/biologics](http://www.sanquin.org/biologics).**

*Se garantiza que los productos Sanquin funcionarán tal como se describe en las instrucciones de uso del fabricante original. Es fundamental el cumplimiento estricto en relación a los procedimientos, los diseños de prueba y los reactivos y equipos recomendados. Sanquin rechaza toda responsabilidad que surja de cualquier desvío de ellos.*