

## RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies

**REF** G09042



## 1. Campo di applicazione

Per la diagnostica *in vitro*. RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies è un dosaggio immunoenzimatico destinato alla determinazione quantitativa di anticorpi anti-infliximab (ATI) nel siero e nel plasma umano.

## 2. Sintesi e spiegazione del test

### Monitoraggio terapeutico del farmaco

Infliximab (IFX) è un anticorpo monoclonale chimerico per uso terapeutico diretto contro la citochina proinfiammatoria TNF- $\alpha$ . L'introduzione di infliximab ha rivoluzionato il trattamento di malattie infiammatorie croniche come la malattia infiammatoria intestinale (IBD), l'artrite reumatoide (RA) e la spondiloartrite. È stato dimostrato che infliximab può indurre la remissione profonda e migliorare la qualità di vita del paziente <sup>[1]</sup>. Alcuni pazienti non rispondono alla terapia con infliximab a induzione (non-responder primari), mentre altri perdono la risposta con il tempo (non-responder secondari).<sup>[2]</sup>

### Immunogenicità

A causa delle caratteristiche immunogeniche del farmaco, si verifica spesso una perdita di efficacia secondaria dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-infliximab (ATI).<sup>[3,4]</sup> Gli anticorpi ATI possono svilupparsi in qualsiasi paziente sottoposto a terapia con infliximab, neutralizzando principalmente l'attività di infliximab attraverso la formazione di un immunocomplesso. Inoltre, questi immunocomplessi sono rapidamente eliminati dall'organismo. Analiticamente, sono responsabili per le concentrazioni subterapeutiche di infliximab. Quindi, in caso di concentrazioni minime di infliximab (<1  $\mu\text{g/ml}$ ), la successiva determinazione quantitativa degli ATI può essere utile per stabilire la strategia terapeutica ottimale.

### Valore diagnostico

Il valore diagnostico di RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies consiste nella sua capacità di ripartire i pazienti con concentrazioni subterapeutiche di infliximab (< 1  $\mu\text{g/ml}$ ) in pazienti che richiedono un incremento della dose e pazienti che richiedono il passaggio a un altro farmaco. Vari studi hanno dimostrato che i pazienti con basse concentrazioni di infliximab (< 1  $\mu\text{g/ml}$ ) e titoli bassi o assenti di ATI possono trarre benefici dall'aumento della dose del farmaco. <sup>[5, 6]</sup> È importante sottoporre a stretto monitoraggio il titolo di ATI nei pazienti cui si aumenta la dose. Nei pazienti con titoli di ATI elevati si opta preferibilmente per il passaggio a un nuovo farmaco, della stessa classe o di un'altra classe.

**Avvertenze:**            **RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies non riesce a rilevare gli ATI in presenza di concentrazioni elevate di infliximab. Deve essere usato solo quando nel campione viene quantificato**

**<1 µg/ml di infliximab usando RIDASCREEN® IFX Monitoring (G09041).**

### **3. Principio del test**

RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies utilizza un anticorpo monoclonale altamente specifico (MA-IFX10F9), isolato e caratterizzato presso l'Università di Lovanio (KU Lovanio), in un ELISA con anticorpo ponte [8] che si lega specificamente a infliximab.

Le molecole di infliximab sono applicate alla superficie del pozzetto nella piastra da microtitolazione. Una diluizione del campione di siero o di plasma dei pazienti da analizzare viene pipettata nel pozzetto della piastra da microtitolazione e incubata. Durante la fase di incubazione gli anticorpi anti-IFX si legano specificamente a infliximab su fase solida. Dopo una fase di lavaggio utile per l'eliminazione delle proteine del siero non legate, le strisce vengono incubate con infliximab coniugato con biotina, legandosi direttamente al complesso antigene-anticorpo. Dopo l'eliminazione del coniugato di biotina non legato, le strisce vengono incubate con streptavidina coniugata con perossidasi. Dopo l'aggiunta del substrato, se il test è positivo, l'enzima legato colora di blu la soluzione in precedenza incolore nei pozzetti della piastra da microtitolazione. All'aggiunta del reagente bloccante il colore vira dal blu al giallo. L'assorbanza è proporzionale alla concentrazione di ATI presente nel campione.

#### 4. Contenuto della confezione

Un kit è sufficiente per 96 test.

Plate	96 test	Piastra da microtitolazione, 12 strisce di micropozzetti (separabili) in telaio di fissaggio, rivestite con infliximab
Standard   1-6	1.3 ml	6 standard; concentrazioni degli standard da 1 a 6: 0 / 0.1 / 0.5 / 1 / 2.5 / 5 ng/ml anti-IFX MA-IFX10F9; contiene lo 0,09 % di NaN <sub>3</sub> ; pronto per l'uso
Low Control   +	1.3 ml	Controllo positivo Low per ATI; contiene 0.375 ng/ml di anti-IFX MA-IFX10F9 e lo 0.09 % di NaN <sub>3</sub> ; pronto per l'uso
Control   +	1.3 ml	Controllo positivo per ATI; contiene 3 ng/ml di anti-IFX MA-IFX10F9 e lo 0.09 % di NaN <sub>3</sub> ; pronto per l'uso
Diluent	100 ml	Tampone di diluizione del campione; contiene lo 0.09 % di NaN <sub>3</sub> ; pronto per l'uso; di colore arancione
Conjugate   1	12 ml	Coniugato 1; infliximab coniugato con biotina; pronto per l'uso; di colore blu
Conjugate   2	12 ml	Coniugato 2; streptavidina coniugata con perossidasi; pronto per l'uso; di colore rosso
Substrate	12 ml	Substrato; perossido di idrogeno / tetrametilbenzidina (TMB); pronto per l'uso
Wash	50 ml	Tampone di lavaggio (conc. 20 X); soluzione di NaCl tamponata al fosfato; contiene agenti detergenti e antimicrobici
Stop	6 ml	Reagente bloccante; 0.5 M H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ; pronto per l'uso
4 coperchi per piastra		

Le informazioni sulle sostanze pericolose sono conformi ai requisiti di etichettatura. Per ulteriori dettagli consultare le schede dati di sicurezza (SDS) su [www.r-biopharm.com](http://www.r-biopharm.com).

#### 5. Istruzioni di conservazione

Tutti i reagenti devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C e possono essere utilizzati fino alla data di scadenza stampata sull'etichetta. I componenti aperti (reagenti, strisce di micropozzetti) vanno conservati a 2 - 8 °C fino all'utilizzo successivo, per un massimo di 6 mesi. Il tampone di lavaggio diluito può essere utilizzato per un mese se conservato a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Evitare la contaminazione microbica. Dopo la data di scadenza la garanzia di qualità non è più valida.

La busta in alluminio contenente le strisce di microtitolazione deve essere aperta in modo tale da non rimuovere la chiusura a clip. Le strisce di micropozzetti inutilizzate devono essere immediatamente riposte nella busta in alluminio e conservate a 2 - 8 °C. Il substrato incolore deve essere protetto dalla luce diretta per evitare che si decomponga o diventi blu per effetto dell'auto-ossidazione. Un substrato che sia diventato blu non deve essere utilizzato.

## **6. Reagenti necessari ma non in dotazione**

### **6.1. Reagenti**

- Acqua distillata o deionizzata

### **6.2. Accessori**

- Micropipette di precisione e pipette standard da laboratorio
- Cilindro graduato (1000 ml)
- Provette pulite di vetro o di plastica per la diluizione dei campioni
- Cronometro
- Dispositivo di lavaggio per micropiastre o pipetta multicanale (300 µl)
- Lettore di micropiastre (450 nm, filtro di riferimento 620 nm)
- Carta filtrante (carta da laboratorio)
- Contenitore per rifiuti con soluzione di ipoclorito allo 0.5 %
- Incubatore da 37 °C

## **7. Avvertenze e misure precauzionali**

Esclusivamente per la diagnostica *in vitro*.

Questo test deve essere condotto esclusivamente da personale di laboratorio qualificato. Osservare le linee guida per il lavoro nei laboratori medici e attenersi rigorosamente alle istruzioni per eseguire il test.

Non mescolare reagenti o strisce di microtitolazione rivestite provenienti da kit con numeri di lotto diversi.

I sieri di controllo del kit (standard 1 - 6, controllo positivo Low, controllo positivo) sono stati testati per HIV-Ab, HCV-Ab e HBs-Ag e sono risultati negativi. Tuttavia, devono essere trattati come potenzialmente infettivi e maneggiati in conformità alle disposizioni di sicurezza nazionali vigenti, analogamente ai campioni dei pazienti e a tutti i materiali che entrano in contatto con essi.

Non pipettare con la bocca campioni o reagenti ed evitare il contatto con la cute lesa o con le mucose. Durante la manipolazione dei campioni indossare guanti monouso e lavarsi le mani dopo aver terminato il test. Non fumare, mangiare o bere negli ambienti in cui si opera con i campioni o con i reagenti del test.

Il reagente bloccante contiene 0,5 M di acido solforico. Evitare il contatto con la cute e con gli indumenti. In caso di contatto del reagente con la cute sciacquare con acqua.

I reagenti contengono  $\text{NaN}_3$  come conservante. Questa sostanza non deve entrare in contatto con la cute o le mucose.

Il substrato contiene perossido di idrogeno.

## 8. Raccolta e conservazione dei campioni

In questo test possono essere utilizzati campioni di plasma EDTA, campioni di plasma citrato e campioni di siero. Dopo la raccolta, il siero deve essere separato dal coagulo il più rapidamente possibile per evitare l'emolisi. Trasferire il siero in una provetta pulita per la conservazione.

I campioni possono essere conservati a 2 - 8 °C per 3 - 4 giorni, o a -20 °C per almeno un anno. Evitare il ripetuto congelamento e scongelamento. Diluire i campioni nell'apposito tampone di diluizione (vedere 9.3.1.).

I campioni diluiti possono essere conservati per almeno 8 ore a temperatura ambiente.

## 9. Esecuzione del test

### 9.1. Informazioni generali

Tutti i reagenti e la piastra da microtitolazione **Plate** devono essere portati a temperatura ambiente (20 - 25 °C) prima dell'uso. Le strisce da microtitolazione devono essere rimosse dalla busta in alluminio solo dopo aver raggiunto la temperatura ambiente. Mescolare con cura i reagenti immediatamente prima dell'utilizzo. Dopo l'apertura, le strisce di micropozzetti non utilizzate (in buste sigillate) e i reagenti devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2 e 8 °C. Una volta usate, le strisce di micropozzetti non devono essere riutilizzate. I reagenti e le strisce di micropozzetti non devono essere utilizzati se l'imballaggio è danneggiato o se i flaconcini non sono ermetici. Impedire il contatto diretto dei campioni con i componenti del kit per evitare la contaminazione crociata. Il test non deve essere eseguito in presenza di luce solare diretta. Durante l'incubazione, si raccomanda di coprire la piastra da microtitolazione o di sigillarla con una pellicola per evitare la perdita per evaporazione.

Per istruzioni sulle modalità di esecuzione del test con sistemi ELISA contattare R-Biopharm AG o il distributore locale.

### 9.2. Preparazione del tampone di lavaggio

Miscelare 1 parte di concentrato per tampone di lavaggio **Wash** con 19 parti di acqua distillata (1:20). Versare 50 ml di concentrato in un cilindro graduato da 1000 ml e aggiungere acqua distillata fino a ottenere 1000 ml. La soluzione ricostituita può essere conservata per almeno un mese a 2 - 8 °C. A temperature più elevate, la soluzione di lavaggio concentrata può apparire torbida senza che ciò ne alteri le caratteristiche. Una volta diluita, la soluzione sarà trasparente.

### 9.3. Preparazione dei campioni

I campioni di siero o plasma possono essere conservati a 2 - 8 °C per 3 - 4 giorni, o a -20 °C per almeno un anno (vedere anche il capitolo 8). Evitare il ripetuto congelamento e scongelamento. Diluire i campioni nell'apposito tampone di diluizione (vedere 9.3.1.).

I campioni diluiti possono essere conservati per almeno 8 ore a temperatura ambiente.

#### 9.3.1. Diluizione del campione

Per ogni campione da paziente preparare una diluizione 1:25 e una 1:200.

##### a) Diluizione 1:25

Diluendo i campioni a 1:25 si possono determinare concentrazioni di ATI tra 2.5 e 125 ng/ml.

Esempio: aggiungere 25 µl del campione del paziente a 600 µl del tampone di diluizione del campione .

Se la concentrazione ottenuta è più bassa di 2.5 ng/ml, i risultati non devono essere estrapolati e vanno refertati come <2.5 ng/ml.

Se la concentrazione ottenuta è più alta di 125 ng/ml, i risultati non devono essere estrapolati e vanno refertati come >125 ng/ml.

##### b) Diluizione 1:200

Diluendo i campioni a 1:200 si possono determinare concentrazioni di ATI tra 20 e 1000 ng/ml.

Esempio: aggiungere 100 µl di diluizione 1:25 a 700 µl di tampone di diluizione del campione .

Se la concentrazione ottenuta è più bassa di 20 ng/ml, i risultati non devono essere estrapolati e vanno refertati come <20 ng/ml.

Se la concentrazione ottenuta è più alta di 1000 ng/ml, i risultati non devono essere estrapolati e vanno refertati come >1000 ng/ml.

Se le diluizioni 1:25 e 1:200 originano un valore di concentrazione misurabile, la media dei due valori viene calcolata e refertata.

### 9.4. Prima incubazione

Dopo aver collocato un numero sufficiente di pozzetti nel telaio, aggiungere 100 µl degli standard 1 - 6, da  a , il controllo positivo , il controllo positivo basso  e i campioni ai pozzetti corrispondenti. Anche se si consiglia di eseguire calibratori, controlli e campioni in duplicato, si ottengono risultati ugualmente affidabili facendo l'analisi in singlicato. Incubare poi la piastra coperta a 37 °C per 1 ora.

### 9.5. Primo lavaggio

Un accurato lavaggio è importante per ottenere risultati corretti e deve pertanto essere effettuato attenendosi rigorosamente alle istruzioni. Il prodotto di incubazione dei pozzetti deve essere svuotato in un contenitore per rifiuti contenente soluzione di ipoclorito per la disinfezione. Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti. Lavare poi la piastra 5 volte utilizzando ogni volta 300 µl di tampone di lavaggio diluito (vedere 9.2). Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti. Quando si utilizza un dispositivo di lavaggio per micropiastre, accertarsi che la macchina sia regolata correttamente sul tipo di piastra da microtitolazione impiegato. Inoltre, assicurarsi che tutto il liquido venga aspirato in ogni fase del lavaggio. Dopo averla lavata l'ultima volta, picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti.

### 9.6. Seconda incubazione

Aggiungere 100 µl di coniugato 1 Conjugate | 1 in ogni pozzetto. Incubare poi la piastra coperta a 37 °C per 30 minuti.

### 9.7. Secondo lavaggio

Il prodotto di incubazione dei pozzetti deve essere svuotato in un contenitore per rifiuti contenente soluzione di ipoclorito per la disinfezione. Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti. Lavare poi la piastra 5 volte utilizzando ogni volta 300 µl di tampone di lavaggio diluito. Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti.

### 9.8. Terza incubazione

Aggiungere 100 µl di coniugato 2 Conjugate | 2 in ogni pozzetto. Incubare poi la piastra coperta a 37 °C per 15 minuti.

### 9.9. Terzo lavaggio

Il prodotto di incubazione dei pozzetti deve essere svuotato in un contenitore per rifiuti contenente soluzione di ipoclorito per la disinfezione. Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti. Lavare poi la piastra 5 volte utilizzando ogni volta 300 µl di tampone di lavaggio diluito. Picchiettare con vigore la piastra rovesciata contro la carta assorbente per garantire la rimozione completa del liquido dai micropozzetti.

### 9.10. Quarta incubazione

Aggiungere 100 µl di substrato Substrate a ogni pozzetto. Incubare poi la piastra a 37 °C al buio per 10 minuti. Quindi arrestare la reazione aggiungendo 50 µl di reagente bloccante Stop a ogni pozzetto.



Dopo avere miscelato con attenzione (picchiettando leggermente il lato della piastra) misurare l'assorbanza a 450 nm (filtro di riferimento 620 nm) in un lettore per piastre.

## 10. Controllo qualità – indicazioni di instabilità o scadenza dei reagenti

Per il controllo della qualità, ogni standard da 1 a 6  – , controllo positivo  e controllo positivo Low  (raccomandati ognuno in duplicato) deve essere utilizzato a ogni esecuzione del test per garantire la stabilità del reagente e procedure corrette.

Affinché un ciclo sia valido è necessario che durante la sua esecuzione vengano soddisfatte le seguenti specifiche:

Valore O.D. per standard 1  < 0.080

Valore O.D. per standard 6  > 1.400

Se una delle specifiche non viene soddisfatta, il ciclo deve essere ripetuto.

Valore della concentrazione per il controllo positivo Low :

0.375 ng/ml, range 0.25 – 0.50 ng/ml

Valore della concentrazione per il controllo positivo :

3 ng/ml, range 2 - 4 ng/ml

Se i valori differiscono da quelli richiesti, se il substrato è torbido o è diventato blu prima dell'aggiunta ai pozzetti, è possibile che i reagenti siano scaduti. Se i valori fissati non vengono soddisfatti, prima di ripetere il test è necessario verificare i seguenti punti:

- Data di scadenza dei reagenti utilizzati
- Funzionalità dell'attrezzatura utilizzata (ad esempio calibrazione)
- Corretta procedura di esecuzione del test
- Controllare visivamente che i componenti del kit non presentino contaminazione o perdite: non utilizzare una soluzione di substrato che sia diventata blu.

Un segnale di fondo elevato (O.D. standard 1 >0.08) indica lavaggio insufficiente. Ripetere il test con un lavaggio più energico (maggior numero di cicli, tempo di immersione).

Se le condizioni continuano a non essere soddisfatte dopo la ripetizione del test, contattare il produttore o il proprio distributore R-Biopharm locale.

## 11. Valutazione e interpretazione

Per l'analisi dei risultati è necessario RIDA®SOFT Win.net. Il software RIDA®SOFT Win.net o il suo aggiornamento può essere richiesto a R-Biopharm AG o al proprio distributore R-Biopharm locale.

Come alternativa a RIDA®SOFT Win.net può essere utilizzato anche un altro software di valutazione che fornisce il modello logaritmico logistico a 4 parametri.

La valutazione di RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies è ottenuta mediante la curva standard che deve sempre essere elaborata durante l'esecuzione del test.

Nel controllo di qualità finale, R-Biopharm AG ha stabilito i valori target e l'intervallo di concentrazione consentito per il controllo positivo e il controllo positivo Low per ciascun lotto del kit in condizioni di test ottimali.

Nel calcolare la concentrazione di ATI nei campioni dei pazienti moltiplicando la concentrazione misurata per il fattore di diluizione è necessario tenere conto del fattore di diluizione.

Esempio: il risultato del campione diluito 1:25, ottenuto per interpolazione dalla curva di calibrazione, è 2 ng/ml. La concentrazione di ATI corrispondente nel campione non diluito è dunque 50 ng/ml.

Esempio: il risultato del campione diluito 1:200, ottenuto per interpolazione dalla curva di calibrazione, è 2 ng/ml. La concentrazione di ATI corrispondente nel campione non diluito è dunque 400 ng/ml.

Se le diluizioni 1:25 e 1:200 originano un valore di concentrazione misurabile, la media dei due valori viene calcolata e refertata.

Se viene utilizzato il software RIDA®SOFT Win.net questo avviene automaticamente quando si usa il metodo appropriato:

Per la diluizione 1:25 selezionare: metodo RIDA®SOFT Win.net A-IFX25.met.

Per la diluizione 1:200 selezionare: metodo RIDA®SOFT Win.net A-IFX200.met.

La concentrazione viene indicata in ng/ml.

## **12. Limiti del metodo**

RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies è un test sensibile al farmaco e rileva solo gli anticorpi anti-IFX liberi e non legati. Per un'interpretazione ottimale si consiglia di misurare gli anticorpi anti-IFX in campioni di siero/plasma prelevati alla concentrazione minima, prima della successiva somministrazione di IFX.

Le concentrazioni di ATI misurate con il test RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies non possono essere usate come unico criterio per decidere di modificare il regime posologico, e prima di procedere in tal senso ogni paziente deve essere sottoposto a un esame clinico completo e approfondito.

## 13. Prestazioni e caratteristiche

### 13.1. Esempio di valori tipici di densità ottica (O.D.)

Standard	O.D.
1	0.031
2	0.083
3	0.269
4	0.543
5	1.539
6	2.685

### 13.2. Precisione

#### 13.2.1. Precisione intra-analisi

La precisione intra-analisi è stata determinata in un unico ciclo utilizzando 3 riferimenti in 21 replicati ciascuno. Le concentrazioni di ATI sono state determinate dai valori O.D. di queste misurazioni. Per ogni campione sono stati calcolati il valore medio (MV), la deviazione standard (SD) e il coefficiente di variazione (CV). I risultati sono elencati nella tabella sottostante.

Riferimento	1	2	3
Media (ng/ml)	0.67	1.25	2.44
SD	0.05	0.08	0.14
<b>% CV</b>	<b>7.5</b>	<b>6.7</b>	<b>5.9</b>

### 13.2.2. Precisione inter-analisi

La precisione inter-analisi è stata determinata in tre cicli utilizzando due riferimenti. Le concentrazioni di ATI sono state determinate dai valori O.D. di queste misurazioni. Per ogni campione sono stati calcolati il valore medio (MV), la deviazione standard (SD) e il coefficiente di variazione (CV). I risultati sono elencati nella tabella sottostante.

Riferimento	1	2
Media (ng/ml)	0.36	2.25
SD	0.05	0.27
<b>% CV</b>	<b>12.4</b>	<b>11.9</b>

### 13.3. Specificità

#### 13.3.1. Siero/plasma umano normale

La specificità è stata valutata testando 100 campioni di donatori sani di origine olandese. Nessuno dei campioni ha evidenziato una concentrazione rilevabile di ATI, con conseguente specificità del 100 %.

#### 13.3.2. Interferenza

Per RIDASCREEN® Anti-IFX Antibodies la potenziale interferenza del fattore reumatoide (FR) è stata valutata in un panel di campioni clinici da pazienti affetti da malattie autoimmuni e positivi al FR. I risultati indicano che il FR non interferisce con il test.

È stato analizzato un panel di 35 campioni potenzialmente interferenti composto da campioni HAMA positivi, lipemici, iperbilirubinemici, ipercolesterolemici, con proteine totali elevate, emolizzati e di donne nel primo semestre di gravidanza. Non è stata osservata alcuna interazione con i fattori esaminati.

### 13.4. Sensibilità analitica

La concentrazione minima rilevabile di ATI è 0.06 ng/ml.

Tenendo conto di un fattore di diluizione 1:25, questo corrisponde a 1.5 ng/ml.

Tenendo conto di un fattore di diluizione 1:200, questo corrisponde a 12 ng/ml.

Per una diluizione 1:25 una concentrazione inferiore a 2.5 ng/ml, corrispondenti allo standard più basso, deve essere refertata come <2.5 ng/ml.

Per una diluizione 1:200 una concentrazione inferiore a 20 ng/ml deve essere refertata come <20 ng/ml.

### 13.5. Sensibilità diagnostica










Un panel di 36 campioni clinici è stato analizzato utilizzando RIDASCREEN Anti-IFX Antibodies e i risultati sono stati confrontati con i dati ottenuti con il test di riferimento ELISA ATI sviluppato dall'Università di Lovanio. Tutti i 24 campioni con livelli di ATI misurabili secondo il test di riferimento sono risultati positivi, con una sensibilità diagnostica del 100 %.

### 14. Cronologia delle versioni


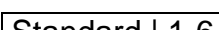

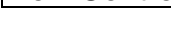
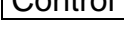

Numero della versione	Capitolo e descrizione
2019-11-05	2. Sintesi e spiegazione del test 9.4. Prima incubazione 16. Bibliografia

### 15. Descrizione dei simboli

#### Simboli generali

	Diagnostica <i>in vitro</i>
	Leggere il foglio illustrativo
	Codice identificativo
	Utilizzabile fino a
	Temperatura di conservazione
	Numero articolo
	Quantità di test
	Data di produzione
	Produttore

#### Simboli specifici del test

	Piastra da microtitolazione
	Standard 1-6
	Controllo positivo Low
	Controllo positivo
	Tampone di diluizione del campione
	Coniugato 1

Conjugate   2	Coniugato 2
Substrate	Substrato
Wash	Tampone di lavaggio (conc. 20 X)
Stop	Reagente bloccante

## 16. Bibliografia

1. Vogelaar L, Spijker AV, van der Woude CJ. The impact of biologics on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2009;2:101-109.
2. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106:685-698.
3. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
4. Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
5. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148:1320-1329.
6. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut* 2014;63:919-927.
7. Van Stappen T, Billiet T, Vande Casteele N, et al. An Optimized Anti-infliximab Bridging Enzyme-linked Immunosorbent Assay for Harmonization of Anti-infliximab Antibody Titers in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2172-2177