

Deutsch

Verwendungszweck

IVD CAPSULE Ferritin ist ein zum Einmalgebrauch bestimmter, schneller diagnostischer In-vitro-Test zur quantitativen Bestimmung von Ferritin in mit Lithiumheparin antikoaguliertem humanem kapillarem und venösem Vollblut als Hilfsmittel bei der Diagnose von Eisenmangel bei Erwachsenen.

IVD CAPSULE Ferritin ist zur Verwendung mit dem diagnostischen In-vitro-Testsystem **abioSCOPE 2.0** bestimmt. Dieses System dient zur professionellen Anwendung in klinischen Laborumgebungen oder am Point-of-Care (PoC), einschließlich patientennaher Tests.

Zusammenfassung

Eisenmangel betrifft schätzungsweise ein Viertel der Weltbevölkerung. ¹ Eisenmangel ist bekannt als Ursache für Symptome, wie unerklärliche Müdigkeit, Stimmungsschwankungen, Restless-Leg-Syndrom und Blässe, die zu einer verringerten Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit führen.

Ferritin ist ein Protein mit hohem Molekulargewicht, bestehend aus 24 Untereinheiten, die sich zu einer kugelförmigen Proteinhülle zusammenschließen, die Eisen speichern kann. ² Die Bestimmung der Ferritin-Konzentration im Blut ist empfindlich, spezifisch und verlässlich zur Identifizierung von Eisenmangel in einem frühen Stadium.

Da Ferritin jedoch ein Akut-Phase-Protein ist, steigt seine Konzentration im Blut im Falle einer chronischen Entzündung, Infektion und anderer selteneren Erkrankungen unabhängig vom Eisenspeicher. Gewisse genetische Erkrankungen wurden auch mit hohen Ferritin-Konzentrationen assoziiert. ³

Grundlagen des Tests

Die Blutprobe wird mit einer Lösung aus fluoreszenzmarkierten Antikörpern gemischt, die auf humanes Ferritin reagieren. Die Blutprobe, die nun den Ferritin-Antikörperkomplex enthält, wird auf die Kapsel geladen, wo sie dann mittels Kapillarwirkung durch die Kapsel gezogen wird und einen integrierten Separator passiert, der Partikel aus dem Messbereich ausschließt. Nachdem der Ferritin-Antikörperkomplex den Separator passiert hat, wird er von Fänger-Antikörpern gebunden und im Ablesebereich der Kapsel immobilisiert.

Die Konzentration des erfassten Ferritins ist proportional zur Fluoreszenz, die von dem mit dem Signalantikörper konjugierten Fluorophor erzeugt wird. Das gemessene Fluoreszenzsignal wird in die Ferritinkonzentration übersetzt und in ng/ml angegeben.

Reagenzien

Jeder Test enthält eine Phirole, die 150 µl des **abioMIX**-Reagenz enthält. Das **abioMIX**-Reagenz besteht aus einem fluoreszenzmarkierten humanen Anti-Ferritin-Antikörper, der in Tris-gepufferter Kochsalzlösung mit NaCl, KCl und Tween-20 gelöst ist. Das **abioMIX**-Reagenz enthält ein Konservierungsmittel (Tabelle 1).

Material	Concentration
Fluoreszenzmarkierter humaner Anti-Ferritin-Antikörper	3 µg/ml
NaCl	0,137 M
KCl	0,0027 M
Tris Base	0,0248 M
Tween 20 (CAS number 005-64-5)	1% (v/v)
ProClin300 (CAS number 55965-84-9)	0,04% (v/v)

Table 1| Zusammensetzung des **abioMIX**-Reagenz.

Packungsinhalt

- 1x Ferritinkapsel
- 1x Phirole **abioMIX**-Reagenz
- 1x Pipette zur Blutaufnahme
- 1x Trockenmittelbeutel

Testverfahren

Bringen Sie den Patienten in eine geeignete Position, um die Blutentnahme durchzuführen.

1. Reinigen Sie die Entnahmestelle mit einem Alkoholtupfer (nicht mitgeliefert) unter Verwendung eines Standardverfahrens für die Blutentnahme. Lassen Sie die Entnahmestelle vollständig trocknen.
2. Entnehmen Sie dem Patienten mit der mitgelieferten Pipette 50 µl Kapillarblut. Falls Blut von der Fingerspitze entnommen wird, vergewissern Sie sich, dass die Pipette bis zur 50-µl-Markierung gefüllt ist.
3. Führen Sie die Blutprobe in die **abioMIX**-Phirole über. Mischen Sie die Blutprobe in der Phirole mit dem **abioMIX**-Reagenz.
4. Schliessen Sie die Phirole und schütteln oder klopfen Sie die Phirole auf eine Oberfläche für mindestens 10 Sekunden, um den Inhalt zu mischen. Ein gut gemischtes Reagenz hat eine einheitliche Farbe.
5. Tippen Sie die **abioMIX**-Phirole mehrmals auf eine harte Oberfläche. Dies beseitigt Luftblasen und klopft Tropfen auf den Boden der Phirole.
6. Öffnen Sie die **abioMIX**-Phirole. Tauchen Sie die Pipette zur Blutaufnahme in die Lösung ein. Extrahieren Sie mit der Pipette mittels Kapillarwirkung die gemischte Probe.

7. Geben Sie die Probe mit der Pipette in die Mitte der Messkapsel. Die Probe muss langsam abgegeben werden, damit die Lösung die Kapsel durchdringen kann.
8. Schliessen Sie die Kapsel. Die Abdeckung schliesst sich über der Öffnung und rastet ein.
9. Setzen Sie die Kapsel in das Ladetablett des **abioSCOPE 2.0**.

Zur Analyse der Probe beachten Sie bitte die **abioSCOPE 2.0 Bedienungsanleitung**.

Lagerung und Stabilität

Der Test muss bis zum Verfallsdatum, das auf den Beutel aufgedruckt ist, bei einer Temperatur von 2 bis 8 °C gelagert werden. Das **abioMIX**-Reagenz ist gebrauchsfertig. Lassen Sie das **abioMIX**-Reagenz vor seiner Verwendung auf Raumtemperatur aufwärmen. Verwenden Sie das **abioMIX**-Reagenz innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlbereich.

Die Blutprobe, die mit dem **abioMIX**-Reagenz gemischt ist, muss umgehend in die Ferritinkapsel geladen werden. Die gefüllte Kapsel muss umgehend gemessen werden.

Probenvolumen: 50 µl

Rückverfolgbarkeit und Kalibrierung

IVD CAPSULE Ferritin wird vom Hersteller mit einem Präparat aus menschlichem Leber-Ferritin in einer Serumbasis kalibriert, die durch rote Blutkörperchen ergänzt wird. Das Gerät liest automatisch die chargenspezifischen Kalibrierdaten ein, die im Kapselchip eingebettet sind, so dass eine Kalibrierung durch den Anwender nicht mehr erforderlich ist. Eine externe Kalibrierung ist nicht erforderlich.

IVD CAPSULE Ferritin wird mit einem Kalibrator kalibriert, der auf den 3. Internationalen Ferritin-Standard der WHO rückführbar ist, Vorbereitung 94/572.⁴

Qualitätskontrolle

Zur Qualitätskontrolle verwenden Sie die **IVD CAPSULE Ferritin Control**. Beachten Sie die staatlichen Vorschriften und örtlichen Richtlinien zur Qualitätskontrolle.

Die Kontrollintervalle müssen an die individuellen Anforderungen jedes Labors angepasst werden. Die ermittelten Werte müssen innerhalb des definierten Zielbereichs liegen. Jedes Laboratorium sollte Korrekturmaßnahmen festlegen, die zu ergreifen sind, wenn die Werte außerhalb der festgelegten Bereiche liegen.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

- Zur Verwendung in der *In-vitro*-Diagnostik.

- **IVD CAPSULE Ferritin** muss bis zur Verwendung gekühlt aufbewahrt werden.
- Nicht tiefkühlen.
- Lassen Sie die Phiolen mit dem **abioMIX**-Reagenz vor der Verwendung auf Zimmertemperatur aufwärmen.
- **IVD CAPSULE Ferritin** muss innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlbereich verwendet werden.
- Verwenden Sie die mitgelieferte Pipette zur kapillaren Blutentnahme.
- Dieses Produkt erfordert die Handhabung von menschlichen Proben. Es wird empfohlen, dass jegliches menschliches Material als potentiell infektiös angesehen wird. Allgemeine Vorsichtsmassnahmen, die an Ihrer Einrichtung gelten, müssen für die Handhabung und Entsorgung von Materialien während und nach den Tests angewendet werden.⁵
- Verwenden Sie die Reagenzien nur bis zu dem auf der Packung aufgedruckten Verfallsdatum.
- Der Einfluss der Hämatokritwerte auf die Testergebnisse wurde im Bereich von 30 bis 50% bewertet. Der Einfluss eines niedrigeren oder höheren Hämatokritwertes ist unbekannt.

Verfall des Reagenz

Ein Verfall zeigt sich wie folgt:

- Vorhandensein von Trübheit in der **abioMIX**-Phiolen.
- Einheitliche hohe oder niedrige Werte von Testkits aus der gleichen Charge.

Einschränkungen

- Dieser Test verwendet murine Antikörper (Maus-Antikörper). Patientenmaterial, das auf die Mausproteine reagiert, kann zu anomalen Ergebnissen führen. Heterophile Antikörper im menschlichen Blut können *In-vitro*-Immuntests beeinträchtigen. Patienten, die regelmäßig mit Tieren oder mit tierischen Blutprodukten in Kontakt sind, können empfindlich auf diese Interferenz sein. Der Einfluss von heterophilen Antikörpern und von humanen Anti-Maus-Antikörpern (HAMA) auf die Messungen wurde nicht untersucht.
- Extrem hämolytische, ikterische oder extrem lipemische Proben können Testergebnisse bei klinisch erhöhten Konzentrationen beeinträchtigen.
- Ein hoher Gehalt (> 30 g/l) an Immunglobulinen vom Typ G führt nachweislich zu einer negativen Verzerrung der Testergebnisse von mehr als 20%.
- Jegliches Testmaterial darf nur einmal verwendet werden.
- Diagnostische Ergebnisse sollten innerhalb des vollständigen Krankheitsbildes interpretiert werden. Die endgültige Diagnose und/oder klinische Entscheidung sollte nicht nur auf den Ergebnissen eines einzelnen

diagnostischen Tests beruhen, sondern sollte nach der Beurteilung aller klinischer und Laborergebnisse erfolgen.

Erwartete Werte

Der normale Bereich der Serum-Ferritin-Konzentration [ng/ml] von Erwachsenen nach Geschlecht und Altersgruppe. ⁶

Frauen				
Altersgruppe (Jahre)	n	Mittelwert	P5	P95
18-24	96	30	5	73
25-34	226	38	5	95
35-44	221	38	5	108
45-54	177	60	5	217
55-64	162	74	12	199
65-74	138	91	7	231
75+	99	77	6	209
Total	1119	56	5	170

Männer				
Altersgruppe (Jahre)	n	Mittelwert	P5	P95
18-24	107	80	15	223
25-34	211	108	21	291
35-44	202	120	21	328
45-54	166	139	21	395
55-64	140	143	22	349
65-74	127	140	12	374
75+	80	110	10	309
Total	1033	121	16	328

N = Anzahl (Stichprobegrösse); P = Perzentil. Die Ferritinwerte werden in ng/ml angegeben.

Es wird empfohlen, dass jedes Labor einen eigenen erwarteten Referenzbereich für die entsprechende Population erstellt.

Ferritinwerte unter 30 ng/ml weisen laut Berichten auf Eisenmangelanämie hin. ¹ Es können auch niedrigere Cutoff-Werte gefunden werden, die jedoch mit einer geringeren klinischen Sensitivität verbunden sind. Eisenmangelanämie kann aufgrund von Störfaktoren wie hepatozellulären Erkrankungen oder Eisentherapie auch bei Patienten mit normalen oder erhöhten Ferritinwerten beobachtet werden.

Messbereich: 20.0 bis 600 ng/ml

Zur Bestimmung der Linearität des Tests wurde ein Proben-Pool mit klinisch erhöhtem Ferritingehalt in einer ferritinfreien Probe zu Konzentrationen verdünnt, die den gesamten zu erwartenden Testbereich abdecken. Die Regressionsanalyse ergab eine lineare Testreaktion mit einem R²-Wert von 0,997

zwischen 21,0 ng/ml und 830,0 ng/ml. Die Gleichung der Regressionsgeraden mit ihren 95%-Konfidenzintervallen lautete: $y = 1,06 (0,99 \text{ bis } 1,13)x - 18,9 (46,7 \text{ bis } 8,9)$.

Vergleichbarkeit der Probenotypen

Die Vergleichbarkeit der Testergebnisse bei Verwendung des **IVD CAPSULE Ferritin** mit Lithium-Heparin-antikoaguliertem kapillarem oder venösem Vollblut oder venösem Plasma wurde mit mehreren gepaarten Proben von freiwilligen Spendern gemessen, deren Ferritin-Konzentrationen den gesamten berichtspflichtigen Testbereich abdecken. Tabelle 2 fasst die Ergebnisse dieser Studie zusammen.

	Kapillares versus venöses Vollblut (n = 13)	Venöses Vollblut versus venöses Plasma (n = 41)
Nicht-gewichtete lineare Deming-Regression		
Steigung (95% CI)	1,12 (1,03 bis 1,21)	1,07 (0,93 bis 1,20)
Schnittpunkt (95% CI)	-5,7 (-25,6 bis 14,2)	-8,1 (-21,5 bis 5,3)
Kleinste quadratische lineare Regression		
Steigung (95% CI)	1,10 (0,97 bis 1,22)	1,04 (0,96 bis 1,11)
Schnittpunkt (95% CI)	-2,6 (-27,9 bis 22,7)	-4,3 (-17,6 bis 9,0)
R ²	0,97	0,95

Tabelle 2| Vergleich der mit verschiedenen Probenotypen erzielten Testergebnisse. Die lineare Regressionsstatistik wurde auf den gesamten Datensatz angewendet und die Korrelationen wurden als R²-Koeffizient auf der Basis der kleinsten quadratischen Regressionsgeraden ausgedrückt.

Die relativen Abweichungen mit ihren 95%-Konfidenzintervallen wurden auch bei drei Ferritinniveaus bestimmt, nämlich 20, 50 und 150 ng/ml für den Vergleich beider Probenotypen (Tabelle 3).

	Bias bei der folgenden Ferritin-Konzentration [ng/ml]		
	20	100	150
Kapillares versus venöses Vollblut			
Bias [ng/ml]	-3,3	0,2	11,9
Unteres 95% KI	-22,2	-15,7	2,3
Oberes 95% KI	15,5	16,0	21,4
Venöses Plasma versus Vollblut			
Bias [ng/ml]	-6,8	-4,8	1,8
Unteres 95% KI	-65,2	-57,5	-43,0
Oberes 95% KI	51,6	47,9	46,6

Tabelle 3| Geschätzte Verzerrungen bei drei Ferritinwerten mit ihren 95%-Konfidenzintervallen.

Genauigkeit

Es wurden verschiedene Präzisionsvarianz-Komponenten von **IVD CAPSULE Ferritin** bestimmt. Die Ungenauigkeit zwischen

den einzelnen Tagen, Chargen, Geräten und Benutzer hatte bei allen getesteten Werten (einen < 100 ng/ml, einen im Bereich von 100 bis 200 und einen > 400 ng/ml) einen %VK < 10 (mit Ausnahme der schwach positiven Probe, bei der die Ungenauigkeit zwischen Chargen über 10% lag). Die Wiederholbarkeit von mit Lithiumheparin antikoagulierten venösen Vollblutproben wurde mit 10 klinischen Proben untersucht, die den Bereich der Ferritinwerte 27,3 bis 449 ng/ml abdeckten. Alle Proben wurden 10 Mal hintereinander gemessen. Die Ungenauigkeitswerte reichten von 11,6 bis 34,1%, wobei bei den schwach positiven Proben eine höhere Ungenauigkeit beobachtet wurde.

Interferenzen

Die Testergebnisse werden mit den folgenden Substanzen bis zu einer klinisch erhöhten Konzentration von nicht mehr als 20% verfälscht:

Freies und konjugiertes Bilirubin: 40 mg/dl
 Hämoglobin: 1000 mg/dl
 Triglyceride: 1500 mg/dl
 Rheumafaktor: 100 UI/ml
 Biotin: 0,35 mg/dl

Bis zur höchsten getesteten Ferritin-Konzentration von 34000 ng/ml wurde kein Hochdosis-Effekt beobachtet.

Methodenvergleich

IVD CAPSULE Ferritin auf dem **abioSCOPE 2.0** zeigte eine gute Vergleichbarkeit mit zwei Labor-Referenzmethoden (ARCHITECT i2000SR Ferritin Assay; Abbott Laboratories und Roche Diagnostics Cobas 8000 Tina-quant Ferritin-Assay der 4. Generation). 41 gepaarte Proben (venöses Lithium-Heparin-Vollblut auf dem **abioSCOPE 2.0** und entsprechendes venöses Plasma auf den beiden Referenzmethoden) wurden nach beiden Methoden in Doppelbestimmung untersucht. In Tabelle 4 sind die Studienergebnisse zusammengefasst.


	abioSCOPE 2.0 versus Architect i2000SR	abioSCOPE 2.0 versus Cobas 8000
Nicht-gewichtete lineare Deming-Regression		
Steigung (95% CI)	1.29 (1.08 bis 1.50)	1.02 (0.86 bis 1.19)
Schnittpunkt (95% CI)	2.9 (-15.2 bis 21.1)	-3.8 (-23.7 bis 16.2)
Kleinste quadratische lineare Regression		
Steigung (95% CI)	1.20 (1.07 bis 1.34)	0.96 (0.84 bis 1.08)
Schnittpunkt (95% CI)	13 (-7 bis 32)	5.5 (-15.4 bis 26.3)
r (95% CI)	0.94 (0.89 bis 0.97)	0.94 (0.88 bis 0.97)
R ²	0.89	0.88


Bibliographie

1. Assessing the iron status of populations, including literature reviews: report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004. – 2nd ed. ISBN 978 92 4 159610 7 (electronic version).
2. Crichton RR., "Ferritin Structure, Synthesis and Function." N Eng J Med. 1971;284:1413-1422.
3. Camaschella, C., Poggiali, E., "Inherited disorders of iron metabolism." Curr Opin Pediatr. 2011;23(1):14-20
4. WHO International Standard Ferritin, human, recombinant, NIBSC code: 94/572.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), "Protection of Laboratory Workers From Occasionally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition." CLSI Document M29-A4. Wayne, PA: CLSI; 2014.
6. White A, Nicolas G, Foster K. Health Survey for England 1991. Her Majesty's Stationary Office, 1993.

IVD CAPSULE, abioMIX und abioSCOPE sind Marken von Abionic.
 © 2020, Abionic SA

 CE Kennzeichnung

 Abionic SA, Biopôle, Alanine Building, Route de la Corniche 5
 CH-1066 Epalinges, Schweiz

 Zeigt an, dass eine antikoagulierte Lithium-Heparin-Vollblutprobe verwendet werden muss.