

## Italiano

### Uso previsto

L'**IVD CAPSULE Ferritin** è un test diagnostico *in vitro* rapido e monouso per la misurazione quantitativa della ferritina nel sangue intero capillare e venoso umano anticoagulato con litio, come ausilio nella diagnosi della carenza di ferro negli adulti.

L'**IVD CAPSULE Ferritin** deve essere utilizzata con il sistema di test diagnostico *in vitro* **abioSCOPE 2.0**. Il sistema è destinato all'uso professionale in laboratori clinici o in punti di cura (PoC), inclusa l'esecuzione del test presso il paziente.

### Riepilogo

Si ritiene che un quarto della popolazione mondiale sia carente di ferro<sup>1</sup>. La carenza di ferro è riconosciuta come causa di sintomi quali affaticamento inspiegabile, disturbi dell'umore, sindrome delle gambe senza riposo e pallore, sintomi che comportano una riduzione della qualità della vita e della capacità lavorativa.

La ferritina è una proteina ad alto peso molecolare composta da 24 subunità che si assemblano in un guscio proteico sferico in grado di immagazzinare il ferro<sup>2</sup>. La determinazione della concentrazione di ferritina nel sangue è l'indicatore più sensibile e specifico della carenza di ferro in una fase iniziale.

Tuttavia, poiché la ferritina è una proteina di fase acuta, la sua concentrazione ematica aumenta indipendentemente dalle scorte di ferro in caso di infiammazioni croniche, infezioni ed altri disturbi meno frequenti. Anche alcune malattie genetiche sono state associate ad un'elevata concentrazione di ferritina, pertanto la diagnosi clinica di carenza di ferro deve sempre essere fatta in relazione all'intera valutazione clinica del paziente<sup>3</sup>.

### Principio del test

Il campione di sangue viene mescolato con una soluzione composta da anticorpi marcati mediante fluorescenza, reattivi alla ferritina umana. Il campione di sangue, che ora contiene il complesso ferritina-anticorpo, viene caricato sulla capsula, quindi viene aspirato attraverso la capsula per azione capillare e passa attraverso un separatore incorporato che esclude le particelle dall'area di misurazione.

Dopo essere passato attraverso il separatore, il complesso ferritina-anticorpo viene catturato da anticorpi specifici immobilizzati nella zona di lettura della capsula.

La concentrazione della ferritina catturata è proporzionale alla fluorescenza generata dal fluoroforo coniugato all'anticorpo di rilevazione. Il segnale di fluorescenza misurato viene tradotto in concentrazione di ferritina ed espresso in ng/ml.

### Reagenti

Ciascun kit contiene un flacone con 150 µl di reagente **abioMIX**. Il reagente **abioMIX** è composto dall'anticorpo anti-ferritina umana marcato in modo fluorescente, disciolto in una soluzione salina tamponata con Tris e integrata con NaCl, KCl e Tween-20. Il reagente **abioMIX** contiene un conservante (Tabella 1).

| Ingrediente  | Concentrazione |
|--|----------------|
| Anticorpi anti-ferritina umana marcati mediante fluorescenza | 3 µg/ml        |
| NaCl   | 0.137 M        |
| KCl  | 0.0027 M       |
| Tris Base  | 0.0248 M       |
| Tween 20 (numero CAS 9005-64-5)                              | 1% (v/v)       |
| ProClin300 (numero CAS 55965-84-9)                           | 0.04% (v/v)    |

Tabella 1| Composizione del reagente **abioMIX**.

### Materiale incluso:

- 1x capsula di ferritina
- 1x flacone di reagente **abioMIX**
- 1x collettore di sangue capillare
- 1x sacchetto essiccante

### Procedura del test

Mettere il paziente in una posizione adeguata per eseguire il prelievo di sangue.

1. Pulire il sito di prelievo del sangue con un tampone di alcol (non fornito) seguendo le procedure standard di prelievo. Lasciare asciugare completamente il sito di prelievo.
2. Utilizzando il raccogliatore di sangue capillare in dotazione, raccogliere 50 µl di sangue dal paziente. Se il sangue viene prelevato dal polpastrello, assicurarsi che il raccogliatore di sangue capillare sia riempito fino a 50 µl.
3. Trasferire il campione di sangue nella fiala **abioMIX**. Dispensare il campione di sangue nel reagente **abioMIX** per garantire la miscelazione.
4. Chiudere la fiala e agitare, agitando la fiala o picchiando su una superficie, per almeno 10 secondi per miscelare. Un reagente miscelato avrà un colore uniforme.

# IVD CAPSULE Ferritin

REF P02.00024



5. Battere più volte la fiala **abioMIX** su una superficie dura. In questo modo si eliminano le bolle e si fanno cadere le gocce di liquido sul fondo della fiala.
6. Aprire la fiala **abioMIX**. Inserire la pipetta per il prelievo di sangue nella soluzione. Lasciare che l'azione capillare faccia affluire il campione miscelato nel tubo capillare.
7. Utilizzare il tubo capillare per depositare il campione al centro della capsula di misurazione. Il campione deve essere erogato lentamente per consentire alla soluzione di penetrare nella capsula.
8. Chiudere la capsula. Il coperchio si ripiega sulla parte superiore e scatta in posizione.
9. Posizionare la capsula sul vassoio di caricamento di **abioSCOPE 2.0**.

Per misurare il campione, fare riferimento al **manuale utente dell'abioSCOPE 2.0**.

## Conservazione e stabilità

Conservare a 2-8 °C fino alla data di scadenza stampata sulla busta. Il reagente **abioMIX** è pronto all'uso. Lasciare che il reagente **abioMIX** si riscaldi a temperatura ambiente prima dell'uso. Utilizzare il reagente **abioMIX** entro 4 ore dal riscaldamento.

Il campione di sangue miscelato con il reagente **abioMIX** deve essere immediatamente caricato nella capsula di ferritina. La capsula riempita deve essere immediatamente misurata.

**Volume del campione:** 50 µl

## Tracciabilità e calibrazione

L'**IVD CAPSULE Ferritin** è calibrata dal produttore utilizzando una preparazione di ferritina epatica umana in una base di siero integrata con globuli rossi. Lo strumento legge automaticamente i dati di calibrazione specifici del lotto che sono incorporati nel chip della capsula, eliminando la necessità di calibrazione da parte dell'utente. Non è necessaria una calibrazione esterna.

L'**IVD CAPSULE Ferritin** è calibrato con un calibratore riconducibile al 3° standard internazionale dell'OMS sulla ferritina, preparazione 94/572<sup>4</sup>.

## Controllo qualità

Per il controllo qualità, usare l'**IVD CAPSULE Ferritin Control**. Attenersi ai regolamenti locali vigenti e alle linee guida riguardanti il controllo qualità.

Gli intervalli di controllo devono essere adeguati in base ai requisiti specifici di ciascun laboratorio. I valori ottenuti dovrebbero rientrare nel range target definito. Ogni laboratorio deve stabilire le misure correttive da adottare qualora i valori non rientrino nei range stabiliti.

## Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- La **IVD CAPSULE Ferritin** deve essere conservata in frigorifero fino all'utilizzo.
- Non congelare.
- Lasciare che il flacone di reagente **abioMIX** raggiunga la temperatura ambiente prima dell'uso.
- L'**IVD CAPSULE Ferritin** deve essere utilizzata entro 4 ore dalla rimozione dalla refrigerazione.
- Per il prelievo utilizzare il raccogliitore di sangue capillare in dotazione.
- Questo prodotto richiede la manipolazione di campioni umani. Si raccomanda di considerare tutto il materiale di origine umana come potenzialmente infettivo. Per la manipolazione e lo smaltimento dei materiali durante e dopo l'esecuzione dei test, si devono utilizzare le precauzioni universali valide per la propria struttura.<sup>5</sup>
- Non utilizzare i reagenti dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.
- L'impatto dell'ematocrito sui risultati del test è stato valutato nell'intervallo 30-50%. L'impatto di un livello di ematocrito inferiore o superiore non è noto.

## Deterioramento del reagente

Le seguenti osservazioni indicano un deterioramento del reagente:

- Presenza di torbidità nella fiala **abioMIX**.
- Valori costantemente alti o bassi tra i kit di uno stesso lotto.

## Limitazioni

- Questo test utilizza anticorpi di origine murina (topo). Il materiale del paziente reattivo alle proteine di topo può dare risultati anomali. Gli anticorpi eterofili presenti nel sangue umano possono interferire con i test immunologici *in vitro*. I pazienti esposti abitualmente ad animali o a prodotti ematici animali possono essere soggetti a questa interferenza. L'impatto degli anticorpi eterofili e degli anticorpi umani anti-topo (HAMA) sulle misurazioni non è stato valutato.
- I campioni grossolanamente emolitici, itterici o grossolanamente lipemici non devono essere analizzati.

- È stato dimostrato che un livello elevato (> 30 g/l) di immunoglobuline di tipo G influenza negativamente i risultati del test per oltre il 20%.
- Tutti i materiali del saggio sono monouso e non possono essere riutilizzati.
- I risultati diagnostici devono essere interpretati all'interno del quadro clinico completo. La diagnosi definitiva e/o la decisione clinica non devono basarsi esclusivamente sui risultati di un singolo test diagnostico, ma devono essere prese dopo aver valutato tutti i risultati clinici e di laboratorio.

## Valori attesi

Il range normale di concentrazione di ferritina nel siero [ng/ml] degli adulti varia in base al sesso e al gruppo di età<sup>6</sup>.

| Donne      |      |         |    |     |
|------------|------|---------|----|-----|
| Età (anni) | n    | Mediana | 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 |
| Totale     | 1119 | 56      | 5  | 170 |

| Uomini     |      |         |    |     |
|------------|------|---------|----|-----|
| Età (anni) | n    | Mediana | 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 |
| Totale     | 1033 | 121     | 16 | 328 |

N = numero (dimensione del campione); P = percentile. I valori di ferritina sono espressi in ng/ml.

Si raccomanda che ogni laboratorio stabilisca il proprio intervallo di riferimento previsto per la popolazione che serve.

Livelli di ferritina inferiori a 30 ng/ml sono stati segnalati come indicativi di anemia da carenza di ferro<sup>7</sup>. Si possono trovare anche valori di cutoff inferiori, ma sono associati ad una minore sensibilità clinica. L'anemia da carenza di ferro può essere osservata anche in pazienti con livelli di ferritina

normali o elevati a causa di fattori confondenti, come la malattia epatocellulare o la terapia con ferro.

## Range di misura: 20.0 - 600 ng/ml

La linearità del test è stata determinata diluendo un pool di campioni con un livello di ferritina clinicamente elevato in un campione impoverito di ferritina a concentrazioni che coprono l'intero intervallo previsto per il test, con l'ematocrito fissato al 43%. L'analisi di regressione ha dimostrato che la risposta del test era lineare con un valore R<sup>2</sup> di 0.997 da 21.0 ng/ml a 830 ng/ml. L'equazione della linea di regressione con i relativi intervalli di confidenza al 95% era  $y = 1.06$  (da 0.99 a 1.13)x - 18.9 (da -46.7 a 8.9).

## Comparabilità del tipo di campione

La comparabilità dei risultati del test quando l'IVD CAPSULE Ferritin viene utilizzata con sangue intero capillare o venoso anticoagulato con litio ed eparina, o con plasma venoso, è stata valutata con diversi campioni accoppiati di donatori volontari le cui concentrazioni di ferritina coprono l'intero intervallo di riferimento del test. La Tabella 2 riassume i risultati di questo studio.

|   | Sangue intero capillare o venoso (n = 13) | Sangue intero venoso versus plasma venoso (n = 41) |
|---|---|--|
| Regressione lineare di Deming non ponderata |   |  |
| Pendenza (95% CI)                           | 1.12 (1.03 to 1.21)                       | 1.07 (0.93 to 1.20)                                |
| Intercetta (95% CI)                         | -5.7 (-25.6 to 14.2)                      | -8.1 (-21.5 to 5.3)                                |
| Regressione lineare ai minimi quadrati      |   |  |
| Pendenza (95% CI)                           | 1.10 (0.97 to 1.22)                       | 1.04 (0.96 to 1.11)                                |
| Intercetta (95% CI)                         | -2.6 (-27.9 to 22.7)                      | -4.3 (-17.6 to 9.0)                                |
| R <sup>2</sup>                              | 0.97                                      | 0.95   |

Tabella 2] Confronto dei risultati dei test ottenuti con diversi tipi di campioni. Le statistiche di regressione lineare sono state applicate all'intero set di dati e le correlazioni sono state espresse come coefficiente R<sup>2</sup> basato sulla retta di regressione dei minimi quadrati.

I bias relativi con i relativi intervalli di confidenza al 95% sono stati determinati anche a tre livelli di ferritina, ossia 20, 50 e 150 ng/ml per entrambi i tipi di campioni a confronto (Tabella 3).

|                                  | Bias at the following concentration of ferritin [ng/ml] |       |      |
|----------------------------------|---|-------|------|
|                                  | 20  | 100   | 150  |
| Sangue intero capillare o venoso |   |       |      |
| Bias [ng/ml]                     | -3.3  | 0.2   | 11.9 |
| Inferiore 95% CI                 | -22.2   | -15.7 | 2.3  |

# IVD CAPSULE Ferritin

REF P02.00024



| Superiore 95% CI | 15.5                               | 16.0  | 21.4  |
|------------------|------------------------------------|-------|-------|
|                  | Plasma venoso contro sangue intero |       |       |
| Bias [ng/ml]     | -6.8                               | -4.8  | 1.8   |
| Inferiore 95% CI | -65.2                              | -57.5 | -43.0 |
| Superiore 95% CI | 51.6                               | 47.9  | 46.6  |

Tabella 3 | Bias stimati a tre livelli di ferritina con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

## Precisione

Sono state determinate le diverse componenti della varianza della precisione dell'IVD CAPSULE Ferritin. L'imprecisione tra i giorni, tra i lotti, tra i dispositivi e tra gli utenti ha avuto, in tutti i livelli testati (uno < 100 ng/ml, uno nell'intervallo 100-200 e uno > 400 ng/ml), una %CV < 10 (ad eccezione del campione scarsamente positivo tra i lotti che ha avuto un'imprecisione superiore al 10%). La ripetibilità dei campioni di sangue intero venoso anticoagulato con litio ed eparina è stata valutata con 10 campioni clinici che coprivano un intervallo di valori di ferritina compreso tra 27.3 e 449 ng/ml. Tutti i campioni sono stati misurati 10 volte di seguito. I valori di imprecisione variavano dall'11.6 al 34.1%, con un'imprecisione maggiore osservata nei campioni poco positivi.

## Interferenze

I risultati dei test non sono falsati di oltre il 20% con le seguenti sostanze fino ad una concentrazione clinicamente elevata di:

Bilirubina libera e coniugata: 40 mg/dl

Emoglobina: 1000 mg/dl

Trigliceridi: 1500 mg/dl

Fattore reumatoide: 100 UI/ml

Biotina: 0,35 mg/dl

Non è stato osservato alcun effetto ad alte dosi fino alla massima concentrazione di ferritina testata, pari a 34000 ng/ml.

## Metodo a confronto

L'IVD CAPSULE Ferritin su **abioSCOPE 2.0** ha dimostrato una buona comparabilità con due metodi di laboratorio di riferimento (ARCHITECT i2000SR Ferritin assay, Abbott Laboratories; e Roche Diagnostics Cobas 8000 Tina-quant 4th gen ferritin assay). 41 campioni appaiati (sangue intero venoso con litio eparina su **abioSCOPE 2.0** e corrispondente plasma venoso sui due metodi di riferimento) sono stati valutati su entrambi i metodi in duplicati. La Tabella 4 riassume i risultati dello studio.


|   | <b>abioSCOPE 2.0<br/>contro Architect<br/>i2000SR</b> | <b>abioSCOPE 2.0<br/>contro Cobas<br/>8000</b> |
|---|---|--|
| Regressione lineare di Deming non ponderata |   |  |
| Pendenza (95% CI)                           | 1.29 (1.08 to 1.50)                                   | 1.02 (0.86 to 1.19)                            |
| Intercetta (95% CI)                         | 2.9 (-15.2 to 21.1)                                   | -3.8 (-23.7 to 16.2)                           |
| Regressione lineare ai minimi quadrati      |   |  |
| Pendenza (95% CI)                           | 1.20 (1.07 to 1.34)                                   | 0.96 (0.84 to 1.08)                            |
| Intercetta (95% CI)                         | 13 (-7 to 32)   | 5.5 (-15.4 to 26.3)                            |
| r (95% CI)                                  | 0.94 (0.89 to 0.97)                                   | 0.94 (0.88 to 0.97)                            |
| R <sup>2</sup>                              | 0.89  | 0.88   |


Tabella 4 | Confronto dei metodi. Le statistiche di regressione lineare sono state applicate all'intero set di dati, coprendo un intervallo di valori (su **abioSCOPE 2.0**) compreso tra 19.6 e 429 (n = 41).


## Riferimenti

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.
7. Camaschella C, "Iron-Deficiency Anemia." N Engl J Med 2015;372:1832-43.

IVD CAPSULE, abioMIX e abioSCOPE sono marchi commerciali di Abionic. © 2020, Abionic SA

 CE marking

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

 Indica che è necessario utilizzare un campione di sangue intero anticoagulato con litio ed eparina.