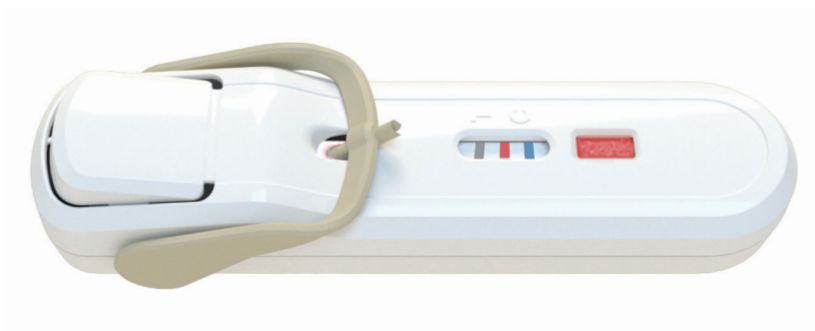


FebriDx[®]



FebriDx[®]

EN	English	3
FR	Français	11
NL	Nederlands	19
IT	Italiano	27
DE	Deutsche	35
ES	Español	43
PT	Português	51
EL	Ελληνικά	59

INTENDED USE

FebriDx[®] is a rapid immunoassay for the visual, qualitative, in vitro detection of elevated levels of both Myxovirus resistance protein A (MxA) and C-reactive protein (CRP) directly from fingerstick whole blood. The test measures an immune response to a suspected bacterial or viral infection in patients 1 year of age or older that present within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired acute respiratory infection.

The FebriDx[®] test aids in the diagnosis and differentiation of bacterial and viral acute respiratory infection. FebriDx[®] is not intended to diagnose any specific bacteria or virus.

The test is intended for professional use and should be used in conjunction with other clinical evidence including laboratory, radiographic, and epidemiological information.

Negative results do not preclude respiratory infection and should not be used as the sole basis for diagnosis, treatment, or other clinical and patient management decisions. In addition to utilizing radiography and clinical presentation to aid in diagnosis, additional laboratory testing (e.g. bacterial and viral culture, immunofluorescence, and polymerase chain reaction [PCR]) may be used to confirm the presence of a specific respiratory pathogen.

SUMMARY & EXPLANATION:

Acute respiratory infections (ARIs) including sinusitis, pharyngitis, bronchitis, influenza affect 20% of the population annually. The significant overlap in symptoms and signs makes it challenging for physicians to differentiate viral from bacterial infection and to identify which patients require antibiotic therapy. The vast majority of ARIs are caused by viruses, for which antibiotics provide no clinical benefit, however 30-80% receive antibiotics.¹ The over prescription of antibiotics for ARI is a leading contributor to the global antimicrobial resistance (AMR) crisis which currently causes 700K deaths annually.² FebriDx[®] utilizes dual biomarker technology to deliver high sensitivity and specificity to differentiate a viral from bacterial ARI.

The ability to rapidly identify viral infections to enable effective cohorting and prevent the spread of infection is a critical component of infection prevention control. Through differentiation of viral positive and viral negative patients, FebriDx[®] is able to optimise patient isolation decisions and enable accurate cohorting.

BIOMARKERS

MxA (Myxovirus resistance protein A)

MxA becomes elevated in the presence of acute viral infection. MxA has a low basal concentration of less than 15 ng/mL, a fast induction time of 1-2 hours, and a long half-life of 2.3 days, making it an ideal marker for viral infection.⁵ Numerous clinical studies demonstrate that MxA protein expression in peripheral blood has been shown to be a sensitive and specific marker for acute viral infection.⁵⁻¹⁰

CRP (C-reactive protein)

CRP is a nonspecific, acute-phase protein that increases during an inflammatory process, especially following severe infection. Bacterial infection is a potent stimulus of marked CRP elevation, which occurs within 4-6 hours of infection and peaks after 36 hours.^{11,12} Some viral infections, including Influenza, Adenovirus and SARS-CoV-2 cause CRP to significantly elevate.^{3,13-15}

Multiplexed Pattern of Results

In isolation, neither MxA nor CRP alone is sensitive or specific enough to differentiate viral from bacterial infection. At low levels, CRP is very sensitive but non-specific at confirming a bacterial infection. At high levels, CRP becomes very specific for bacterial infection but has low sensitivity. MxA is specific for viral infection only and is not elevated in a bacterial infection. The FebriDx[®] test produces a multiplexed pattern of results by simultaneously detecting elevated levels of MxA and CRP together to differentiate viral from bacterial infection.^{4,16-18}

PRINCIPLES OF THE TEST

The FebriDx® test is a 10-minute lateral flow immunoassay within a plastic housing that incorporates a built-in retractable lancet, blood collection and transfer tube, and buffer release mechanism. FebriDx® utilizes monoclonal anti-MxA and anti-CRP antibodies to simultaneously detect MxA at the medical decision point of approximately 40 ng/mL and CRP of approximately 20 mg/L serum equivalent.

If the fingerstick blood samples contain elevated levels of MxA or CRP at or above their respective cut-off levels, the appropriate test line will appear in the Result Window. FebriDx® also contains a control line to indicate correct sample flow and valid results.

Materials Provided

- 25 single use tests
- 1 package insert

Materials Not Provided

- Timer
- Alcohol
- Gauze
- Sterile dressing

WARNINGS AND PRECAUTIONS

1. For in vitro diagnostic use only.
2. Keep the FebriDx® test in the sealed foil pouch until just before use. If the foil pouch is damaged do not use the test.
3. Do not use the FebriDx® test past the expiration date.
4. Use standard precautions for collecting and handling a fingerstick blood sample.
5. All specimens should be considered potentially hazardous and handled in the same manner as an infectious agent.
6. Wash hands before and after performing the test and wear disposable gloves while handling specimens.
7. The lancet is sterile until the protective tab is removed. Do not use the lancet if the protective tab is not secured in place.
8. The FebriDx® test is designed to proceed in sequential order and locking mechanisms exist to prevent skipping the prior step.
9. The FebriDx® test is a single-use item with no reusable components. Proper handling and disposal methods should be established according to local, state, and federal regulations.
10. The FebriDx® test requires a visual readout. Do not interpret the test result if you have color-impaired vision.
11. A brightly lit environment is recommended for interpreting the test results.

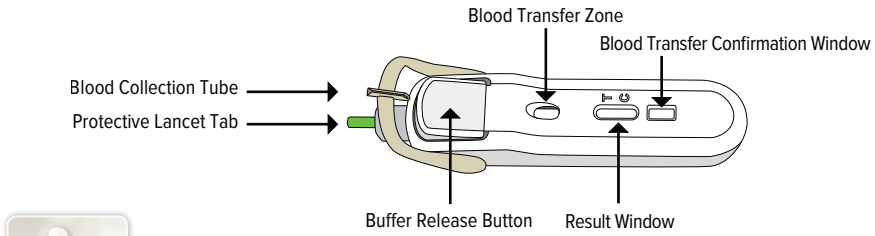
STORAGE AND STABILITY

Store the FebriDx® test between 4-25°C (39-77°F). Unopened, the FebriDx® tests are stable until the expiration dates printed on their packaging.

ALTITUDE AND RELATIVE HUMIDITY (RH)

The FebriDx® test performed acceptably when tested at altitudes between 0-2000 meters and 5-85% RH.

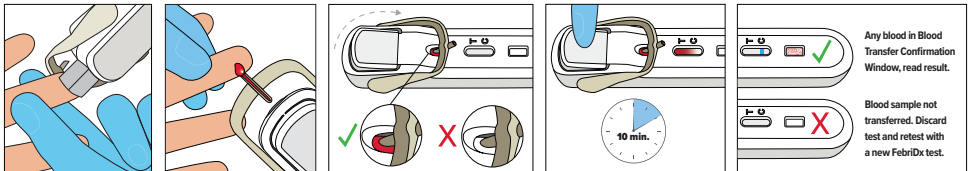
TEST COMPONENTS



Unused Test

An **unused test**, or test that has not yet been activated by pressing the Buffer Release Button, will show three faint orange lines in the Result Window.

TEST PROCEDURE - Check the expiration date on all packaging.



1 Lance Finger

2 Collect Blood

3 Deliver Blood

4 Deliver Buffer

5 Check Blood Transfer

1. Tear open the foil pouch at the indicated perforation and remove the test just prior to testing.
2. Use standard precautions for collecting and handling a fingerstick blood sample.
3. Twist and pull to remove the Protective Lancet Tab. Firmly press the lancet to puncture the skin. Wipe away the first drop of blood with gauze. Gently massage finger to encourage blood flow to obtain a drop of blood that hangs from the finger.
4. Place Blood Collection Tube at a 45 degree angle below the finger, making contact with the hanging drop of blood. Avoid direct contact with the patient's finger. **ENSURE BLOOD COLLECTION TUBE IS COMPLETELY FULL.**

Note: Capillary action will automatically draw the blood sample into the Blood Collection Tube.

5. Once the Blood Collection Tube is completely filled with blood, rotate it over the Blood Transfer Zone. **ENSURE THAT BLOOD IS TRANSFERRED TO THE TEST STRIP.** Wait for ~5-10 seconds before proceeding to step #6.

Note: If the blood does not immediately transfer onto the test strip, reverse the Blood Collection Tube's rotation back to its original position and add additional blood to fill the tube. There will be some resistance. Once the Blood Collection Tube is completely filled, rotate it over the Blood Transfer Zone. **ENSURE THAT BLOOD IS TRANSFERRED TO THE TEST STRIP.** Wait for ~5-10 seconds before proceeding to step #6.

6. Lay the test on a flat surface. **Blood must be visible on the test strip before releasing buffer.** Activate the test by firmly and fully pressing the Buffer Release Button to deliver the buffer. The Buffer Release Button should be pressed within 1 minute of transferring the blood sample.

Note: If no fluid is visible within 25-30 seconds, firmly re-press the Buffer Release Button.

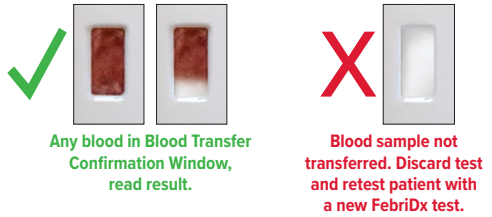
7. Read results at the 10-minute mark. If the blood has not cleared at 10 minutes, **wait for the background to clear before reading the test results.** Do not read the test results after 1 hour. Dispose of test in the proper biohazard receptacle.

BLOOD TRANSFER CHECK

Confirm the **Blood Transfer Confirmation Window** changed from **white** to **pink/red** to indicate the correct transfer of the blood sample.

If the **Blood Transfer Confirmation Window** does not change to a **pink/red** color, then the sample was not transferred correctly and the test needs repeating.

Blood Transfer Confirmation Window



TEST RESULTS

A **blue** control line must appear in the **Result Window** for the test to be valid.



Positive Result

The positive result lines should appear as **red** or **black** lines in the **Result Window**. An uneven or incomplete result line is due to an uneven sample distribution on the test strip. Even if the result line is faint in color, incomplete over the width of the test strip, or uneven in color, it should be interpreted as positive. A positive result indicates the presence of elevated MxA and/or CRP proteins.



* Cannot preclude co-infection. The incidence of co-infection is low and varies on severity of illness and setting.



Negative Result

If only a **blue** control line is visible in the **Result Window**, the test is deemed negative. A negative result indicates a lack of elevated MxA and CRP proteins.



Invalid Result

The absence of the **blue** control line indicates an invalid result. If an invalid result occurs, the test must be discarded and the patient retested using a new FebrIDx® test. Choose an alternative puncture site on a different finger when retesting the patient.



If the background of the **Result Window** has not cleared sufficiently for interpretation of results after 30 minutes, discard the test and retest the patient with a new FebrIDx® test.

QUALITY CONTROL

Control Line

A **blue** control line must appear in the **Result Window** for the test to be valid. The absence of a **blue** control line indicates an invalid result.

Blood Transfer Confirmation Window

Confirm the **Blood Transfer Confirmation Window** changed from white to **pink/red** to indicate the correct transfer of the blood sample.

If the **Blood Transfer Confirmation Window** does not change to a **pink/red** color, then the sample was not transferred correctly and the test needs repeating.

External Controls

External controls may be used to demonstrate that the reagents and assay perform properly. FebrIDx® external controls are available directly through Lumos Diagnostics and consist of one (1) positive control and one (1) negative control. Refer to the FebrIDx® external controls package insert for instructions on how to use. If the FebrIDx® external controls do not perform as expected, please repeat the test. If external controls fail on repeat testing do not perform patient testing and contact Lumos Diagnostics Technical Support.

LIMITATIONS

1. The FebrIDx® test is best used within three (3) days from onset of a new fever and seven (7) days from onset of new respiratory symptoms. Symptomatic patients with suspected COVID-19 may be tested up to 14 days from the onset of symptoms.
2. Only fresh capillary blood (fingerstick) must be used on the FebrIDx® test. Venous blood CANNOT be used.
3. The blood collection tube must be filled completely and applied to the test strip in order for the test to run properly. An erroneous result may occur if an insufficient blood sample is applied to the test.
4. The following conditions may lead to erroneous results:
 - Current immunosuppressive state or use of immunosuppressive drugs
 - Current use of oral anti-infective drugs
 - Current use of interferon therapy (e.g. for multiple sclerosis, HIV, hepatitis B/C)
 - Live viral immunization within the last 30 days
 - Major trauma, major surgical intervention, and severe burns within the preceding 30 days
 - Chronic fevers lasting more than 7 days that are not suspected to be associated with SARS-CoV-2
5. FebrIDx® will not identify bacterial colonization, localized infections, or periodic viral shedding without an associated systemic host response.
6. Rheumatoid Factor (RF) ≥ 100 IU/mL (normal RF: 15 IU/mL) can produce a MxA line in very rare cases.
7. Reading results before 10 minutes or after 1 hour may produce erroneous results.

EXPECTED VALUES

The prevalence of ARI varies during the year and from region to region, with outbreaks typically occurring during fall and winter. ARIs are the leading cause of morbidity, accounting for 20% of medical consultations, 30% of absenteeism, and 75% of all antibiotic prescriptions.¹⁷

Nearly half of patients presenting to the outpatient setting with respiratory symptoms do not have infection.^{16,17} A negative FebrIDx® test in a symptomatic patient can be indicative of a non-infectious illness e.g., environmental trigger of respiratory illness, allergic rhinitis, autoimmune, subclinical, or past infection. Symptomatic patients who had a negative FebrIDx® result did not have evidence of infection with standard laboratory testing^{16,17} nor returned to a healthcare provider with worsening illness that required treatment.¹⁹

CLINICAL EVIDENCE

FebrIDx® has been evaluated in multiple prospective, multicenter, blinded clinical trials with untrained operators to determine the diagnostic performance characteristics of the FebrIDx® test to identify a host immune response and differentiate viral or bacterial community-acquired febrile ARI as compared to the reference standard (standardized microbiologic and laboratory testing adjudicated by clinical experts).^{10,16,17} Subjects 1 year of age and older who presented to primary care, urgent care, or an emergency department (ED) within 3 days of an acute onset fever and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired ARI were eligible for inclusion.

Viral testing:

- FilmArray® PCR: Influenza A/B, Adenovirus, RSV, Parainfluenza virus 1-4, Metapneumovirus, non-SARS-CoV-2 Coronavirus, and Rhinovirus
- Supplemental real-time reverse transcriptase PCR for EBV, HSV, and CMV
- EBV IgM Serology

Bacterial testing:

- FilmArray® PCR for atypical bacteria: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeaea*.
- Oropharyngeal cultures (blood, chocolate, and MacConkey plates)

Laboratory testing:

- Procalcitonin (PCT) and white blood cell count (WBC), lymphocytes and percentage of immature WBC (bands)

A composite reference-testing algorithm adjudicated by an expert physician panel served as the reference standard from which FebriDx® was compared. Each patient underwent the following reference tests: (1) throat swab bacterial culture; (2) combined nasopharyngeal and oropharyngeal (NP/OP) swabs for multiplex PCR using the FilmArray® Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, France); (3) combined NP/OP swabs for real-time reverse transcriptase PCR for EBV, HSV, and CMV; (4) EBV IgM serum antibody with the Immunosimplicity® IS-EBV-VCA IgM test kit (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, USA); (5) serum PCT concentration measurement using the BRAHMS PCT Kryptor™ (ThermoFisher Scientific; Waltham, MA, USA); (6) WBC with band differential, and (7) MxA protein ELISA and CRP enzyme immunoassay (Biocheck; Foster City, CA, USA). Reference testing was completed at a central laboratory and blinded to patients, treating clinicians, and study personnel who performed FebriDx® testing.

The reference testing algorithm classified patients as having a bacterial infection if any of the following 5 criteria were met: (1) throat culture positive for a bacteria that commonly causes pharyngitis (group A and C B-hemolytic Streptococci, *N. gonorrhoeaea*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) plus PCT ≥0.1 ng/mL; (2) throat culture positive for any other bacteria plus PCT ≥0.15 ng/mL; (3) NP/OP sample PCR positive for atypical bacteria (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) plus PCT ≥0.1 ng/mL; (4) PCT ≥0.25 ng/mL plus no identified pathogen; (5) PCT ≥0.15 ng/mL plus WBC ≥15,000 cells/mcl or presence of WBC bands plus no identified pathogen.

Pharyngeal bacterial colonization was differentiated from true systemic bacterial infection if cell culture growth occurred in the absence of an elevated PCT level (measure of host immune response). Patients with a negative FebriDx® result without an identified pathogen and a normal PCT (absent host immune response) were considered negative for infection.

The reference testing algorithm classified patients as having a viral infection if any of the following 3 criteria were met: (1) NP/OP sample PCR positive for Influenza A or B, Adenovirus, RSV, Human Metapneumovirus, Parainfluenza viruses 1-4, CMV, and HSV; (2) NP/OP sample PCR positive for EBV plus serum IgM positive for EBV; (3) PCT between 0.15 ng/mL and 0.25 ng/mL plus WBC <15,000 cells/mcl plus no WBC bands plus no identified pathogen.

Patients who did not meet the criteria for bacterial or viral infection were classified as negative by the reference testing algorithm.

FEBRIDx® PERFORMANCE DATA

Prospective, Multi-Center Clinical Studies (FebriDx® Diagnostic Performance: Bacterial vs. Viral ARI)

• ARI Cohort^{16,17}

- 429 ARI subjects symptomatic within 7 days and febrile within 3 days of presentation and who were ≥ 1 year were enrolled in the outpatient setting. 425 symptomatic ARI were included in the analyses.
- 4 subjects were excluded prior to analysis (3 had insufficient reference standard testing to determine final diagnosis and 1 had an invalid FebriDx® test)
- Results
 - 16% (66/425) Bacterial
 - 46% (196/425) Viral
 - 38% (163/425) Negative

Summary of FebriDx® Diagnostic Performance (Bacterial vs. Viral ARI)						
Study (Sample Size)	Fever (Exhibited or Reported)	Diagnosis	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Exhibited on Enrollment (55%)	Bacterial	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Reported within 3 days	Bacterial	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Reported within 3 days	Bacterial	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]

PPA, Positive Percent Agreement; NPA, Negative Percent Agreement; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; CI, Confidence Interval

Study (Sample Size)	Fever (Exhibited or Reported)	Diagnosis	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Exhibited on Enrollment (55%)	Viral	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Reported within 3 days	Viral	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Reported within 3 days	Viral	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]

PPA, Positive Percent Agreement; NPA, Negative Percent Agreement; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; CI, Confidence Interval

PROSPECTIVE CLINICAL STUDIES FEBRIDX® DIAGNOSTIC PERFORMANCE:

Viral infection in patients with suspected COVID-19

Two real-world diagnostic accuracy studies evaluating FebrIDx® in hospitalized subjects with suspected COVID-19 were performed during the first wave (March-April 2020) of the COVID-19 pandemic.^{3,4} Measures of diagnostic accuracy were calculated based on FebrIDx® results compared to the reference standard of either (i) SARS-CoV-2 PCR on combined nose and throat swabs³ and/or SARS-CoV-2 serum antibody test⁴ as well as the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) and U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) probable case definition for COVID-19 (any person meeting the clinical criteria with an epidemiological link or any person meeting the diagnostic criteria [radiological evidence consistent with COVID-19]).^{20,21}

- 248 symptomatic subjects with suspected COVID-19 were enrolled in the ED and in-patient setting³
 - o 48% (118/248) of the cohort had SARS-CoV-2 confirmed by PCR (ECDC/CDC definition for confirmed COVID-19)
 - o 50% (125/248) of the cohort had met the ECDC/CDC case definition for probable (n = 7) or confirmed (n = 118) COVID-19
- 47 symptomatic subjects with suspected COVID-19 were enrolled in the ED and in-patient setting⁴
 - o 66% (31/47) had SARS-CoV-2 confirmed by PCR
 - o 74% (35/47) had a diagnosis of COVID-19 (n = 31 confirmed by PCR; n = 3 met ECDC/CDC case definition for probable COVID-19 together with antibodies)

RESULTS

	n	Sensitivity [95% CI]	Specificity [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
FebrIDx® v. SARS-CoV-2 PCR ¹¹	248	93% 110/118 [87-97]	86% 112/130 [79-92]	86% 110/128 [79-91]	93% 112/120 [87-97]
FebrIDx® v. Probable Case Definition (ECDC/CDC) ¹¹	248	93.6% 117/125 [87.8-97.2]	91.1% 112/123 [84.5-95.5]	91.4% 112/120 [84.5-95.5]	93.3% 117/128 [88.7-96.8]
SARS-CoV-2 PCR, Positive Antibody Test, or Probable Case Definition (ECDC/CDC) ¹¹	47	100% 34/34 [87.4-100]	100% 13/13 [71.7-100]	100% 34/34 [84.7-100]	100% 13/13 [71.7-100]
FebrIDx® v. Bacterial Infection ¹⁶	47	100% 8/8 [59.8-100]	92.3% 36/39 [78-98]	72.7% 8/11 [39.3-92.3]	100% 36/36 [88-100]

PRECISION AND REPRODUCIBILITY STUDY

Samples were prepared in fresh EDTA whole blood with recombinant MxA and CRP proteins. Six (6) samples, consisting of a combination of no analyte, C5 and C95 concentrations of MxA and CRP were tested.²² A total of 1080 determinations were performed by untrained operators at three (3) different sites over five (5) days. The study demonstrates overall reproducibility among three (3) lots of material, among three (3) separate sites, and among six (6) separate users.

Study	Results
Within Run Reproducibility	83.3*-100%
Within Day Reproducibility	91.7-100%
Within Laboratory Reproducibility	96.7-99.2%
Overall Reproducibility	97.8%

*One day, one operator. Otherwise within run reproducibility ranged 91.7-100%.

INTERFERING SUBSTANCES

The Interfering Substances Verification Study assessed the impact of substances that might be found in samples on the analytical specificity and analytical sensitivity of the FebrIDx® test. This assessment was performed by evaluating three replicates each of a series of samples that included MxA and CRP at the C95 concentration (i.e. low positive) and negative levels in whole blood, spiked with interfering substances. Positive and negative interference with the potentially interfering substances was evaluated by three independent researchers blinded to the sample composition.

The following substances were evaluated on the FebrIDx® test and found to not interfere at the listed test concentrations:

Test Substance	Concentration
Acetaminophen	15.6 mg/dL
Acetylsalicylic acid	3 mg/dL
Alcohol	789 mg/dL
Azithromycin	1.11 mg/dL
Biotin	3500 ng/mL
Caffeine	10 mg/dL
Celecoxib	0.879 mg/dL
Cetirizine HCl	0.435 mg/dL
Conjugated Bilirubin	40 mg/dL
Dextromethorphan	1.56 ug/dL
Doxycycline	1.8 mg/dL
Furosemide	1.59 mg/dL
HAMA	524.6 ng/mL
Hemoglobin	1000 mg/dL
Ibuprofen	21.9 mg/dL

Test Substance	Concentration
Imipenem	18 mg/dL
Levofloxacin	3.6 mg/dL
Loratadine	0.5 mg/dL
Nicotine	0.097 mg/dL
Oxymetazoline HCl	0.09 mg/dL
Phenylephrine	0.003 mg/dL
Prednisolone	0.120 mg/dL
Protein (total)	9 g/dL
Rheumatoid Factor (RF)	50 IU/mL
Salmeterol	6.03 ug/dL
Tiotropium	4.80 ng/dL
Triglycerides	1500 mg/dL
Unconjugated Bilirubin	40 mg/dL
Vancomycin	12 mg/dL

UTILISATION

FebriDx® est un test immunologique rapide pour la détection visuelle, qualitative et in vitro de niveaux élevés de la protéine A de résistance au myxovirus (MxA) et de la protéine C-réactive (CRP), directement à partir de sang total prélevé au doigt. Le test mesure la réponse immunitaire à une infection bactérienne ou virale présumée chez les patients âgés d'un an ou plus qui se présentent dans les 7 jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires correspondant à une infection respiratoire aiguë, acquise dans la communauté.

Le test FebriDx® aide au diagnostic et à la différenciation des infections respiratoires aiguës bactériennes et virales. FebriDx® n'est pas destiné à diagnostiquer une bactérie ou un virus spécifique.

Le test est destiné à une utilisation professionnelle. Il doit être utilisé conjointement avec d'autres preuves cliniques notamment des informations biologiques, radiographiques et épidémiologiques.

Un résultat négatif n'exclut pas une infection respiratoire et ne doit pas être utilisé comme seule justification du diagnostic, du traitement ou pour prendre d'autres décisions cliniques ou de prise en charge du patient. Outre l'utilisation des radiographies et du tableau clinique pour aider au diagnostic, d'autres analyses biologiques (telles que des cultures bactériennes et virales, des tests en immunofluorescence et par réaction en chaîne de la polymérase [PCR]) peuvent être utilisées pour confirmer la présence d'un pathogène respiratoire spécifique.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION :

Les infections respiratoires aiguës (IRA), y compris la sinusite, la pharyngite, la bronchite et la grippe, touchent 20 % de la population chaque année. En raison de l'important chevauchement des symptômes et des signes, il est difficile pour les médecins de faire la distinction entre les infections d'origine virale et bactérienne et d'identifier les patients nécessitant un traitement antibiotique. La vaste majorité des IRA est due à des virus pour lesquels les antibiotiques n'apportent aucun bénéfice clinique, alors qu'ils sont utilisés dans 30 à 80 % des cas.¹ La prescription excessive d'antibiotiques pour les IRA représente un facteur majeur de la crise mondiale de la résistance antimicrobienne (RAM) qui provoque actuellement 700K décès chaque année.² FebriDx® utilise une technologie à double biomarqueur pour offrir une sensibilité et une spécificité élevées permettant de différencier une IRA virale d'une IRA bactérienne.

La capacité à identifier rapidement les infections virales pour permettre un regroupement efficace et prévenir la propagation de l'infection est un élément essentiel du contrôle de la prévention des infections. Grâce à la différenciation des patients positifs et négatifs, FebriDx® est en mesure d'optimiser les décisions d'isolement des patients et de permettre une cohorte précise.

BIOMARQUEURS

MxA (protéine A de résistance aux myxovirus)

La MxA s'élève en présence d'une infection virale aiguë. La MxA est un marqueur idéal de l'infection virale car elle présente une concentration basale faible inférieure à 15 ng/ml, un temps d'induction rapide de 1 à 2 heures et une longue demi-vie de 2,3 jours.⁵ De nombreuses études cliniques démontrent que l'expression de la protéine MxA dans le sang périphérique constitue un marqueur sensible et spécifique de l'infection virale aiguë.⁵⁻¹⁰

CRP (protéine C-réactive)

La CRP est une protéine de phase aiguë non spécifique dont le taux augmente pendant un processus inflammatoire, en particulier suite à une infection grave. Une infection bactérienne est un stimulus puissant d'élévation de la CRP marquée, qui survient dans les 4 à 6 heures suivant l'infection et dont le pic est atteint au bout de 36 heures.^{11,12} Certaines infections virales, notamment la grippe, l'adénovirus et le SRAS-CoV-2, entraînent une augmentation significative de la CRP.^{3,13-15}

Schéma multiplexe des résultats

De manière isolée, ni la MxA ni la CRP seules ne sont suffisamment sensibles ou spécifiques pour faire la distinction entre une infection virale et une infection bactérienne. Aux taux faibles, la CRP est très sensible mais elle n'est pas spécifique pour confirmer une infection bactérienne. Aux taux élevés, la CRP devient très spécifique d'une infection bactérienne mais elle présente une sensibilité faible. La MxA est spécifique d'une infection virale uniquement et n'est pas élevé en cas d'infection bactérienne. Le test FebriDx® produit un schéma multiplexe de résultats en détectant simultanément des taux élevés de MxA et de CRP à faire la distinction entre l'étiologie infectieuse virale et bactérienne.^{4,16-18}

PRINCIPES DU TEST

Le test FebrIDx® est un dosage immunologique en flux latéral de 10 minutes qui se présente dans un boîtier en plastique comportant une lancette rétractable, un tube de prélèvement et de transfert de sang, ainsi qu'un mécanisme de libération de tampon intégrés. FebrIDx® utilise des anticorps monoclonaux anti-MxA et anti-CRP pour détecter simultanément la MxA à la prise de décision médicale d'environ 40 ng/ml et la CRP à environ 20 mg/l en équivalent sérique.

Si les échantillons de sang obtenus par piqûre au bout du doigt contiennent des taux élevés de MxA ou de CRP, égaux ou supérieurs à leurs niveaux respectifs de seuil, la ligne appropriée du test apparaît dans la fenêtre de résultat. FebrIDx® contient également une ligne de contrôle pour indiquer que le flux d'échantillon est correct et que les résultats sont valides.

Matériel fourni

- 25 tests à usage unique
- 1 notice d'utilisation

Matériel non fourni

- Chronomètre
- Alcool
- Gaze
- Pansement stérile

AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

1. Réservé exclusivement à un usage diagnostique in vitro.
2. Conserver le test FebrIDx® dans le sachet scellé en aluminium jusqu'au moment de l'utiliser. Ne pas utiliser le test si le sachet en aluminium est endommagé.
3. Ne pas utiliser le test FebrIDx® au-delà de la date de péremption.
4. Employer les précautions habituelles pour le prélèvement et la manipulation d'un échantillon de sang prélevé par piqûre sur le bout du doigt.
5. Tous les prélèvements doivent être considérés comme potentiellement dangereux et manipulés comme un agent infectieux.
6. Se laver les mains avant et après le test et porter des gants jetables pour manipuler les échantillons.
7. La lancette est stérile jusqu'au retrait de la languette de protection. Ne pas utiliser la lancette si la languette de protection n'est pas bien fixée en place.
8. Le test FebrIDx® est conçu pour se dérouler par étapes successives, et des mécanismes de blocage sont présents pour empêcher d'omettre l'étape précédente.
9. Le test FebrIDx® est un produit à usage unique sans composant réutilisable. Des méthodes correctes doivent être établies pour la manipulation et l'élimination conformément aux réglementations locales, d'état et fédérales.
10. Le test FebrIDx® requiert une lecture visuelle. Les utilisateurs ayant un problème de perception des couleurs ne doivent pas interpréter le résultat du test.
11. Il est recommandé d'interpréter les résultats du test dans un environnement bien éclairé.

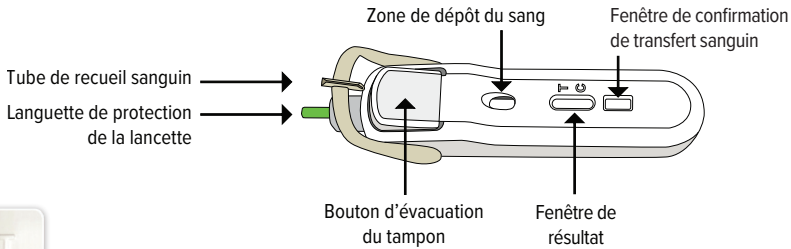
CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le test FebrIDx® entre 4 et 25 °C (39-77 °F). Non ouvert, les tests FebrIDx® sont stables jusqu'aux dates de péremption imprimées sur l'emballage.

ALTITUDE et HUMIDITÉ RELATIVE (HR)

Le test FebrIDx® a fonctionné de manière acceptable à des altitudes comprises entre 0 et 2000 mètres et entre 5 et 85 % d'humidité relative.

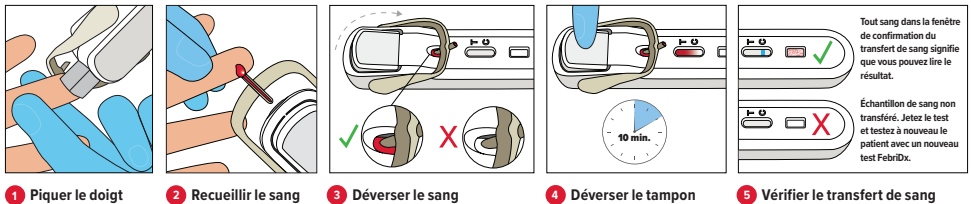
COMPOSANTS DU TEST



Test Non Utilisé

Un test non utilisé ou un test qui n'a pas encore été activé en appuyant sur le **bouton d'évacuation du tampon** présente 3 lignes pales de couleur **orange** dans la **fenêtre de résultat**.

PROCÉDURE DE TEST - Vérifier la date de péremption sur tous les emballages.



1. Déchirer chaque sachet en aluminium au niveau de la perforation indiquée et en retirer le test juste avant l'analyse.
2. Employer les précautions habituelles pour le prélèvement et la manipulation d'un échantillon de sang prélevé par piqûre sur le bout du doigt.
3. Tourner et tirer pour retirer la languette de protection de la lancette. Appuyer fermement sur la lancette pour percer la peau. Essuyer la première goutte de sang avec de la gaze. Masser doucement le doigt pour favoriser l'écoulement du sang afin d'obtenir une goutte de sang qui pend du doigt.
4. Placer le tube de recueil sanguin à un angle de 45 degrés au-dessous du doigt, en contact avec la goutte de sang pendante. Éviter le contact direct avec le doigt du patient. **S'ASSURER QUE LE TUBE DE RECUEIL SANGUIN EST ENTIÈREMENT PLEIN.**

Remarque : l'effet capillaire attirera automatiquement l'échantillon de sang dans le tube de recueil sanguin.

5. Une fois que le tube de recueil sanguin est entièrement rempli de sang, le retourner au-dessus de la zone de dépôt du sang. **S'ASSURER QUE LE SANG EST TRANSFÉRÉ DANS LA BANDELETTE DE TEST.** Attendre 5 à 10 secondes environ avant de passer à l'étape 6.

Remarque : si le sang ne commence pas immédiatement à se déposer sur la bandelette de test, retourner le tube de recueil sanguin pour le remettre dans sa position d'origine et rajouter du sang pour remplir le tube. Une certaine résistance est rencontrée lors de cette opération. Une fois que le tube de recueil sanguin est entièrement rempli, le retourner au-dessus de la zone de dépôt du sang. **S'ASSURER QUE LE SANG EST TRANSFÉRÉ DANS LA BANDELETTE DE TEST.** Attendre 5 à 10 secondes environ avant de passer à l'étape 6.

6. Poser le test sur une surface plane. **Le sang doit être visible sur la bandelette de test avant d'évacuer le tampon.** Activer le test en appuyant fermement et pleinement sur le bouton d'évacuation du tampon pour déverser le tampon. Appuyer sur le bouton d'évacuation du tampon dans la minute qui suit le dépôt de l'échantillon de sang.

Remarque : Si aucun liquide n'est visible au bout de 25 à 30 secondes, appuyer à nouveau fermement sur le bouton d'évacuation du tampon.

7. Lisez les résultats au bout de 10 minutes. Si le sang n'a pas disparu au bout de 10 minutes, attendez que le fond disparaisse avant de lire les résultats du test. Ne pas lire les résultats du test après 1 heure. Jeter le test dans le conteneur pour objets présentant un risque biologique qui convient.

VÉRIFIER LE TRANSFERT DE SANG

La **fenêtre de confirmation du transfert de sang** passe du blanc au **rose/rouge** pour indiquer le transfert correct de l'échantillon de sang.

Si la **fenêtre de confirmation du transfert de sang** ne prend pas une couleur **rose/rouge**, l'échantillon n'a pas été transféré correctement et le test doit être refait.

Fenêtre de confirmation de transfert sanguin



RÉSULTATS DU TEST

Une ligne **bleue** de contrôle doit apparaître dans la **fenêtre de résultat** pour que le test soit valide.



Résultat positif

Les lignes de résultat positif apparaissent sous la forme d'une ligne **rouge** ou **noire** dans la **fenêtre de résultat**. La présence d'une ligne de résultat irrégulière ou incomplète est due à une répartition inégale de l'échantillon sur la bandelette de test. Même si la ligne de résultat est pâle, incomplète sur la largeur de la bandelette de test ou de couleur irrégulière, le résultat doit être interprété comme positif. Un résultat positif indique la présence de taux élevés de protéines MxA et/ou CRP.

* Ne permet pas d'exclure la co-infection. L'incidence de la co-infection est faible et varie en fonction de la gravité de la maladie et du contexte.



Résultat négatif

Si seule une ligne **bleue** de contrôle est visible dans la **fenêtre de résultat**, le test est considéré négatif. Un résultat négatif indique l'absence de taux élevés de protéines MxA et CRP.



Résultat non valide

L'absence de la ligne **bleue** de contrôle indique un résultat non valide. En cas de résultat non valide, le test doit être jeté et le patient doit être retesté en utilisant un nouveau test FebrIDx®. Choisir un autre site de piqûre sur un autre doigt pour retester le patient.

Si le fond de la **fenêtre de résultat** ne s'est pas suffisamment éclairci pour l'interprétation des résultats au bout de 30 minutes, jeter le test et retester le patient avec un nouveau test FebrIDx®.

CONTRÔLE QUALITÉ

Ligne de contrôle

Une ligne **bleue** de contrôle doit apparaître dans la **fenêtre de résultat** pour que le test soit valide. L'absence de la ligne **bleue** de contrôle indique un résultat non valide.

Fenêtre de confirmation de transfert sanguin

La **fenêtre de confirmation du transfert de sang** passe du blanc au **rose/rouge** pour indiquer le transfert correct de l'échantillon de sang.

Si la **fenêtre de confirmation du transfert de sang** ne prend pas une couleur **rose/rouge**, l'échantillon n'a pas été transféré correctement et le test doit être refait.

Contrôles externes

Il est possible d'utiliser des contrôles externes pour démontrer que les réactifs et le test fonctionnent correctement. Des contrôles FebrIDx® externes sont disponibles directement auprès de Lumos Diagnostics et se composent d'un (1) contrôle positif et d'un (1) contrôle négatif. Consulter la notice des contrôles externes FebrIDx® pour obtenir des instructions d'utilisation. Si les contrôles FebrIDx® externes ne fonctionnent pas comme prévu, recommencer le test. Si les contrôles externes échouent à plusieurs reprises, ne pas tester le patient et contacter l'assistance technique de Lumos Diagnostics.

LIMITATIONS

1. Le test FebrIDx® doit être utilisé de préférence dans les trois (3) jours suivant l'apparition de la fièvre et dans les sept (7) jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires. Les patients symptomatiques, soupçonnés d'être infectés par le COVID-19, peuvent être testés jusqu'à 14 jours après l'apparition des symptômes.
2. Le test FebrIDx® requiert l'utilisation de sang capillaire (piqûre au bout du doigt) frais exclusivement. Le sang veineux NE PEUT PAS être utilisé.
3. Le tube de recueil sanguin doit être rempli complètement et appliqué sur la bandelette de test pour que le test fonctionne correctement. Un résultat erroné peut se produire si le volume d'échantillon de sang appliqué sur le test est insuffisant.
4. Les conditions suivantes peuvent entraîner des résultats erronés :
 - État actuel d'immunosuppression ou utilisation de médicaments immunosuppresseurs
 - Utilisation actuelle de médicaments anti-infectieux par voie orale
 - Traitement actuel par interféron (pour traiter une sclérose en plaques, une infection par le VIH ou par l'hépatite B ou C, par exemple)
 - Vaccination par un virus vivant au cours des 30 derniers jours
 - Traumatisme majeur, intervention chirurgicale majeure et brûlures graves dans les 30 jours précédents
 - Fièvres chroniques durant plus de 7 jours non suspectées d'être associées au SARS-CoV-2
5. Le test FebrIDx® n'identifie pas une colonisation bactérienne, des infections localisées ou des excréctions virales périodiques non associées à une réponse systémique de l'hôte.
6. Un facteur rhumatoïde (FR) ≥ 100 UI/ml (FR normal : 15 UI/ml) peut produire une ligne MxA dans de très rares cas.
7. La lecture des résultats avant 10 minutes ou après 1 heure peut produire des résultats erronés.

VALEURS ATTENDUES

La prévalence des IRA varie selon la période de l'année et la région, les épidémies se produisant le plus souvent pendant l'automne et l'hiver. Les IRA constituent une cause majeure de morbidité, comptant 20 % des consultations médicales, 30 % d'absentéisme, et 75 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques.¹⁷

Près de la moitié des patients se présentant en ambulatoire avec des symptômes respiratoires n'ont pas d'infection.^{16,17} Un test FebrIDx® négatif chez un patient symptomatique peut être le signe d'une maladie non infectieuse, p. ex. une maladie respiratoire déclenchée par un facteur environnemental, une rhinite allergique, une infection auto-immune, subclinique ou passée. Les patients symptomatiques dont le résultat FebrIDx® était négatif n'avaient pas de preuve d'infection avec les tests de laboratoire standard^{16,17} ni n'étaient renvoyés à un professionnel de santé avec une aggravation de la maladie qui nécessitait un traitement.¹⁹

DONNÉES CLINIQUES PROBANTES

FebrIDx® a été évalué dans plusieurs études cliniques prospectives, multicentriques et en aveugle faisant appel à des opérateurs non formés à déterminer les caractéristiques de performance diagnostique du test FebrIDx® pour identifier une réponse immunitaire de l'hôte et différencier les IRA communautaires fébriles virales ou bactériennes par rapport à la norme de référence (tests microbiologiques et de laboratoire standardisés ajustés par des experts cliniques).^{10,16,17} Les sujets de 1 an et plus qui se sont présentés en soins primaires, en soins d'urgences ou au service des urgences dans les 3 jours suivant l'apparition d'une fièvre aiguë et dans les 7 jours suivant l'apparition de symptômes respiratoires concordants avec une IRA communautaire ont été éligibles à participer.

Analyse virale :

- PCR FilmArray® : virus influenza A et B, adénovirus, RSV, virus parainfluenza 1-4, métagenomevirus, coronavirus non-SARS-CoV-2 et rhinovirus
- PCR par transcriptase inverse en temps réel supplémentaire pour EBV, HSV et CMV
- Sérologie des IgM anti-EBV

Analyse bactérienne :

- PCR FilmArray® pour les bactéries atypiques : *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoea*.
- Cultures oropharyngées (gélouses au sang, chocolat et MacConkey)

Analyse biologique :

- Procalcitonine (PCT) et numération des leucocytes, lymphocytes et pourcentage de leucocytes immatures

Un algorithme composite de test de référence tranché par un panel d'experts en médecine a servi de norme de référence à laquelle FebrIDx® a été comparé. Chaque patient a subi les tests de référence suivants : (1) culture bactérienne de gorge sur écouvillon ; (2) PCR multiplexe d'un échantillon combiné nasopharyngé et oropharyngé (NP/OP) sur écouvillon utilisant le panel respiratoire FilmArray® (Biomerieux, Inc. ; Marcy-L'Étoile, France) ; (3) PCR par transcriptase inverse en temps réel d'un échantillon combiné NP/OP sur écouvillon pour EBV, HSV et CMV ; (4) anticorps sériques IgM anti-EBV par la trousse de test Immunosimplicity® IS-EBV-VCA IgM (Diamedix Co ; Miami Lakes, Floride, États-Unis) ; (5) mesure de la concentration en PCT dans le sérum avec l'analyseur Brahms PCT Kryotor™ (Thermo Fisher Scientific ; Waltham, MA, États-Unis) ; (6) leucocytes avec différentiel des cellules non matures et (7) dosage par ELISA de la protéine MxA et immunoanalyse enzymatique de la CRP (Biocheck ; Foster City, CA, États-Unis). L'analyse de référence a été effectuée dans un laboratoire central ; les patients, les médecins traitants et le personnel de l'étude réalisant l'analyse FebrIDx® étaient soumis à l'aveugle.

L'algorithme de l'analyse de référence classait les patients comme étant atteints d'une infection bactérienne si l'un quelconque des 5 critères suivants était rempli : (1) culture de gorge positive pour une bactérie fréquemment responsable d'une pharyngite (*Streptococcus* β -hémolytique du groupe A ou C, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheria*, *A. haemolyticum*) plus PCT \geq 0,1 ng/ml ; (2) culture de gorge positive pour une quelconque autre bactérie plus PCT \geq 0,15 ng/ml ; (3) échantillon NP/OP positif à la PCR pour des bactéries atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) plus PCT \geq 0,1 ng/ml ; (4) PCT \geq 0,25 ng/ml plus absence de pathogène identifié ; (5) PCT \geq 0,15 ng/ml plus numération des leucocytes \geq 15 000 cellules/ μ l ou présence de leucocytes immatures plus absence de pathogène identifié.

Une colonisation bactérienne pharyngée était distinguée d'une réelle infection bactérienne systémique si la croissance de la culture cellulaire se développait en l'absence de taux élevé de PCT (mesure de la réponse immunitaire de l'hôte). Les patients obtenant un résultat FebrIDx[®] négatif sans pathogène identifié et avec un taux normal de PCT (absence de réponse immunitaire de l'hôte) ont été considérés comme négatifs à l'infection.

L'algorithme de l'analyse de référence classait les patients comme étant atteints d'une infection virale si l'un quelconque des 3 critères suivants était rempli : (1) échantillon NP/OP positif à la PCR pour le virus influenza A ou B, l'adénovirus, le RSV, le métapneumovirus humain, les virus parainfluenza 1-4, le CMV et le HSV ; (2) échantillon NP/OP positif à la PCR pour l'EBV plus IgM sériques positives pour l'EBV ; (3) PCT entre 0,15 ng/ml et 0,25 ng/ml plus numération des leucocytes < 15 000 cellules/ μ l plus absence de leucocytes immatures plus absence de pathogène identifié.

L'algorithme de l'analyse de référence classait les patients qui ne remplissaient pas les critères d'infection bactérienne ou virale comme étant négatifs.

DONNÉES DE PERFORMANCE DU TEST FEBRIDX[®]

Études cliniques prospectives multicentriques (performance diagnostique de FebrIDx[®] : IRA bactérienne ou virale)

- Cohorte d'IRA^{16,17}
 - 429 sujets atteints d'IRA symptomatiques dans les 7 jours et présentant une fièvre dans les 3 jours suivant leur présentation et qui avaient \geq 1 an ont été inclus en ambulatoire. 425 IRA symptomatiques ont été inclus dans les analyses.
 - 4 sujets ont été exclus avant l'analyse (3 avaient un test standard de référence insuffisant pour poser un diagnostic final et 1 avait un test FebrIDx[®] non valide)
 - Résultats
 - 16 % (66/425) d'infections bactériennes
 - 46 % (196/425) d'infections virales
 - 38 % (163/425) négatif

Résumé de la performance diagnostique de FebrIDx [®] (IRA bactérienne ou virale)						
Étude (taille de l'échantillon)	Fièvre (affichée ou rapportée)	Diagnostic	PCP [IC à 95 %]	PCN [IC à 95 %]	VPP [IC à 95 %]	VPN [IC à 95 %]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Présence lors de l'intégration (55 %)	Bactérienne	95 % [77-100]	94 % [88-98]	76 % [59-87]	99 % [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Rapportée dans les 3 jours	Bactérienne	85 % [69-95]	93 % [89-96]	69 % [56-79]	97 % [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Rapportée dans les 3 jours	Bactérienne	80 % [59-93]	93 % [90-97]	63 % [45-79]	97 % [94-99]

Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Présence lors de l'intégration (55 %)	Virale	90 % [81-96]	78 % [62-89]	89 % [82-93]	80 % [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Rapportée dans les 3 jours	Virale	90 % [83-94]	76 % [66-84]	83 % [77-87]	85 % [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Rapportée dans les 3 jours	Virale	87 % [75-95]	83 % [77-89]	64 % [53-75]	95 % [90-98]

PCP, pourcentage de concordance positive ; PCN, pourcentage de concordance négative ; VPP, valeur prédictive positive ; VPN, valeur prédictive négative ; IC, intervalle de confiance

PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DE FEBRIDX® DANS DES ÉTUDES CLINIQUES PROSPECTIVES :

Infection virale chez les patients pour lesquels une COVID-19 est suspectée

Deux études d'exactitude diagnostique réalistes évaluant FebrIDx® chez des sujets hospitalisés pour lesquels une COVID-19 était suspectée ont été menées au cours de la première vague (mars-avril 2020) de la pandémie de COVID-19.^{3,4} Des mesures d'exactitude diagnostique ont été calculées d'après les résultats du test FebrIDx® par rapport à la norme de référence de (i) la PCR du SARS-CoV-2 sur un échantillon combiné nasal ou de gorge sur écouvillon³ et/ou un test des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le sérum⁴ ainsi que la définition de cas probable de COVID-19 du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et l'U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (toute personne remplissant les critères cliniques ayant un lien épidémiologique ou toute personne remplissant les critères diagnostiques [données radiologiques probantes concordant avec la COVID-19]).^{20,21}

- 248 sujets symptomatiques pour lesquels une COVID-19 était suspectée ont été intégrés aux urgences ou dans le cadre d'une hospitalisation³
 - 48 % (118/248) de la cohorte avaient un SARS-CoV-2 confirmé par PCR (définition de l'ECDC/CDC de COVID-19 confirmée)
 - 50 % (125/248) de la cohorte correspondaient à la définition de l'ECDC/CDC de cas probable (n = 7) ou confirmé (n = 118) de COVID-19
- 47 sujets symptomatiques chez lesquels une COVID-19 était suspectée ont été intégrés aux urgences ou dans le cadre d'une hospitalisation⁴
 - 66 % (31/47) avaient un SARS-CoV-2 confirmé par PCR
 - 74 % (35/47) avaient un diagnostic de COVID-19 (n = 31 confirmés par PCR ; n = 3 correspondaient à la définition de l'ECDC/CDC de cas probable de COVID-19 avec des anticorps)

RÉSULTATS

	n	Sensibilité [IC à 95 %]	Spécificité [IC à 95 %]	VPP [IC à 95 %]	VPN [IC à 95 %]
FebrIDx® par rapport à la PCR du SARS-CoV-2 ³	248	93 % 110-118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebrIDx® par rapport à la définition de cas probable (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
PCR du SARS-CoV-2, test d'anticorps positif ou définition de cas probable (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebrIDx® par rapport à l'infection bactérienne ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

ÉTUDE DE PRÉCISION ET DE REPRODUCTIBILITÉ

Des échantillons ont été préparés dans du sang total frais recueilli sur EDTA et enrichi avec des protéines recombinantes de MxA et de CRP. Six (6) échantillons composés d'une combinaison de concentrations sans analyte, C5 et C95 de MxA et CRP ont été analysés.²² Au total, 1 080 déterminations ont été effectuées par des opérateurs non formés dans trois (3) centres différents sur cinq (5) jours. L'étude démontre la reproductibilité globale entre les trois (3) lots de produits, les trois (3) centres et les six (6) utilisateurs différents.

Étude	Résultats
Reproductibilité intra-test	83,3*-100 %
Reproductibilité intra-jour	91,7-100 %
Reproductibilité intra-laboratoire	96,7-99,2 %
Reproductibilité globale	97,8 %

*Un jour, un opérateur. Sinon, la reproductibilité intra-série se situait entre 91,7 et 100 %.

SUBSTANCES INTERFÉRENTES

L'étude de vérification des substances interférentes a évalué l'impact des substances susceptibles d'être présentes dans les échantillons sur la spécificité et la sensibilité analytiques du test FebrIDx®. Cette évaluation a été menée sur trois réplicats étant chacun composé d'une série d'échantillons incluant la MxA et la CRP à la concentration C95 (c.-à-d. faiblement positive) et des taux négatifs dans le sang total, ensemencé avec des substances interférentes. Les interférences positives et négatives avec les substances potentiellement interférentes ont été évaluées par trois chercheurs indépendants ayant travaillé en aveugle concernant la composition des échantillons.

Les substances suivantes ont été évaluées à l'aide du test FebrIDx® et se sont avérées non interférentes aux concentrations de test répertoriées :

Substance testée	Concentration
Acide acétylsalicylique	3 mg/dl
Alcool	789 mg/dl
Azithromycine	1,11 mg/dl
Bilirubine conjuguée	40 mg/dl
Bilirubine non conjuguée	40 mg/dl
Biotine	3 500 ng/ml
Caféine	10 mg/dl
Célécoxib	0,879 mg/dl
Cétirizine HCl	0,435 mg/dl
Dextrométhorphan	1,56 ug/dl
Doxycycline	1,8 mg/dl
Facteur rhumatoïde (FR)	50 UI/ml
Furosémide	1,59 mg/dl
HAMA	524.6 ng/ml
Hémoglobine	1 000 mg/dl

Substance testée	Concentration
Ibuprofène	21,9 mg/dl
Imipénem	18 mg/dl
Lévofloxacine	3,6 mg/dl
Loratadine	0,5 mg/dl
Nicotine	0,097 mg/dl
Oxymétazoline HCl	0,09 mg/dl
Paracétamol	15,6 mg/dl
Phényléphrine	0,003 mg/dl
Prednisolone	0,120 mg/dl
Protéine (totale)	9 g/dl
Salmétérol	6,03 ug/dl
Tiotropium	4,80 ng/dl
Triglycérides	1 500 mg/dl
Vancomycine	12 mg/dl

BEOOGD GEBRUIK

FebriDx[®] is een snelle immunoassay voor de visuele, kwalitatieve, in-vitro detectie van verhoogde gehalten van zowel Myxovirus-resistentie-eiwit A (MxA) als C-reactief proteïne (CRP) rechtstreeks uit volbloed van vingerprikken. De test meet een immunoreactie op een vermoedelijke bacteriële of virale infectie bij patiënten van 1 jaar of ouder die binnen 7 dagen na het begin van nieuwe respiratoire symptomen aanwezig is en consistent is met een in de gemeenschap opgelopen acute respiratoire infectie.

De FebriDx[®]-test helpt bij de diagnose en differentiatie van bacteriële en virale acute respiratoire infecties. FebriDx[®] is niet bedoeld om een specifieke bacterie of virus te diagnosticeren.

De test is bedoeld voor professioneel gebruik en moet worden gebruikt in combinatie met andere klinische aanwijzingen, waaronder laboratorium-, radiologische en epidemiologische gegevens.

Negatieve resultaten sluiten een luchtweginfectie niet uit en mogen niet de enige basis vormen voor diagnose, behandeling of andere klinische en aan de behandeling van de patiënt gerelateerde beslissingen. Naast radiologische en klinische presentatie als hulpmiddel bij de diagnose kunnen aanvullende laboratoriumtests (bv. bacterie- en viruskweek, immunofluorescentie en polymerasekettingreactie [PCR]) worden gebruikt om de aanwezigheid van een specifiek luchtwegpathogeen te bevestigen.

SAMENVATTING EN TOELICHTING:

Acute luchtweginfecties, inclusief sinusitis, faryngitis, bronchitis en influenza, treffen jaarlijks 20% van de bevolking. Door de aanzienlijke overlapping in het klinische beeld is het voor artsen lastig om een virale infectie van een bacteriële infectie te onderscheiden en om vast te stellen welke patiënten met antibiotica moeten worden behandeld. De overgrote meerderheid van acute luchtweginfecties wordt veroorzaakt door een virus, waarvoor antibiotica geen klinisch voordeel bieden, terwijl nochtans 30 à 80% wordt behandeld met antibiotica.¹ Het overmatig voorschrijven van antibiotica voor luchtweginfecties draagt in hoge mate bij aan de wereldwijde crisis van antimicrobiële resistentie (AMR) die momenteel jaarlijks 700.000 doden eist.² FebriDx[®] maakt gebruik van dual-biomarkertechnologie om een virale van een bacteriële acute luchtweginfectie met hoge gevoeligheid en specificiteit te onderscheiden.

Het vermogen om virale infecties snel te identificeren, zodat een doeltreffende cohort kan worden gevormd en de verspreiding van de infectie kan worden voorkomen, is een essentieel onderdeel van de infectiepreventiebestrijding. Door onderscheid te maken tussen viruspositieve en virusnegatieve patiënten kan FebriDx[®] de beslissingen over isolatie van patiënten optimaliseren en nauwkeurige cohortvorming mogelijk maken.

BIOMARKERS

MxA (myxovirusresistentie-eiwit A)

De MxA-spiegel stijgt als een acute virale infectie aanwezig is. MxA heeft een lage basale concentratie van minder dan 15 ng/ml, een snelle inductietijd van 1 à 2 uur en een lange halfwaardetijd van 2,3 dagen, waardoor het een ideale marker voor een virale infectie is.⁵ In talrijke klinische onderzoeken is aangetoond dat de MxA-eiwitexpressie in perifere bloed een gevoelige en specifieke marker voor een acute virale infectie is.⁵⁻¹⁰

CRP (C-reactieve proteïne)

CRP is een niet-specifiek acute-fase-eiwit waarvan de concentratie toeneemt tijdens een ontstekingsproces, vooral na een ernstige infectie. Bacteriële infectie is een krachtige stimulus voor een duidelijke CRP-verhoging, die binnen 4 à 6 uur na infectie optreedt en een piek bereikt na 36 uur.^{11,12} Sommige virale infecties, waaronder griep, adenovirus en SARS-CoV-2 veroorzaken een aanzienlijke verhoging van de CRP.^{3,13-15}

Multiplex-resultatenpatroon

Noch MxA noch CRP is op zichzelf voldoende gevoelig of voldoende specifiek om een virale van een bacteriële infectie te onderscheiden. Bij lage niveaus is CRP een zeer gevoelige maar niet-specifieke indicator voor een bacteriële infectie. Bij hoge niveaus wordt CRP een zeer specifieke indicator voor bacteriële infectie maar heeft het een lage sensitiviteit. MxA is alleen specifiek voor virale infectie en is niet verhoogd bij een bacteriële infectie. De FebriDx[®]-test levert een multiplex-resultatenpatroon door middel van de simultane detectie van verhoogde MxA- en CRP-spiegels. Dit helpt bij het identificeren van patiënten met een klinisch significante acute luchtweginfectie en het onderscheiden van infecties met een virale dan wel bacteriële oorzaak.^{4,16-18}

PRINCIPES VAN DE TEST

De FebriDx®-test is een 10 minuten durende immunoassay met laterale flow in een kunststof behuizing met een ingebouwd intrekbaar lancet, een buisje voor het afnemen en overbrengen van bloed, en een activeringsmechanisme voor bufferafgifte. FebriDx® maakt gebruik van monoklonale anti-MxA- en anti-CRP-antilichamen voor de simultane detectie van MxA op het medische beslissingspunt van ongeveer 40 ng/ml en CRP op het medische beslissingspunt van 20 mg/l serologisch equivalent.

Als de verhoogde MxA- of CRP-spiegel in een vingerprikbloedmonster gelijk is aan of hoger is dan de betreffende afkapwaarde, verschijnt de overeenkomstige testlijn in het resultaatvenster. FebriDx® bevat ook een controlelijn ter indicatie van een correcte stroom monsters en geldige resultaten.

Meegedeleverde materialen

- 25 tests voor eenmalig gebruik
- 1 bijsluitert

Niet-meegedeleverde materialen

- timer
- alcohol
- gaas
- steriel verband

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

1. Uitsluitend voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.
2. Haal de FebriDx®-test pas vlak vóór gebruik uit het afgesloten foliezakje. Gebruik de test niet bij beschadiging van het foliezakje.
3. Gebruik de FebriDx®-test niet na de vervaldatum.
4. Neem bij het afnemen en hanteren van bloedmonster uit een vingerprik de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht.
5. Alle monsters moeten als potentieel gevaarlijk worden beschouwd en als besmettelijk materiaal worden behandeld.
6. Was uw handen vóór en na de test, en draag wegwerphandschoenen bij het hanteren van monsters.
7. Het lancet is steriel totdat het beschermlijpje wordt verwijderd. Gebruik het lancet niet als het beschermlijpje niet goed vastzit.
8. De FebriDx®-test moet stapsgewijs worden uitgevoerd en is voorzien van blokkeermechanismen om te voorkomen dat een stap wordt overgeslagen.
9. De FebriDx®-test is bestemd voor eenmalig gebruik en bevat geen herbruikbare componenten. Er moeten procedures voor correcte hantering en afvoer worden opgesteld die in overeenstemming zijn met de lokale, regionale en nationale voorschriften.
10. Het resultaat van de FebriDx®-test moet visueel worden afgelezen. Interpreteer het testresultaat niet als u minder goed kleuren kunt onderscheiden.
11. Het wordt aanbevolen om de testresultaten te interpreteren in een helder verlichte omgeving.

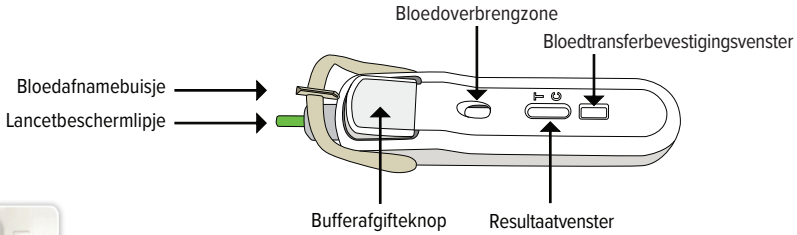
OPSLAG EN STABILITEIT

Bewaar de FebriDx®-test bij 4 °C à 25 °C (39 °F à 77 °F). Ongeopende FebriDx®-tests zijn stabiel tot de op de verpakking vermelde vervaldatum.

HOOGTE en RELATIEVE LUCHTVOCHTIGHEID

De prestaties van de FebriDx®-test waren acceptabel bij tests op een hoogte tussen 0 en 2000 meter en bij een relatieve luchtvochtigheid van 5 tot 85%.

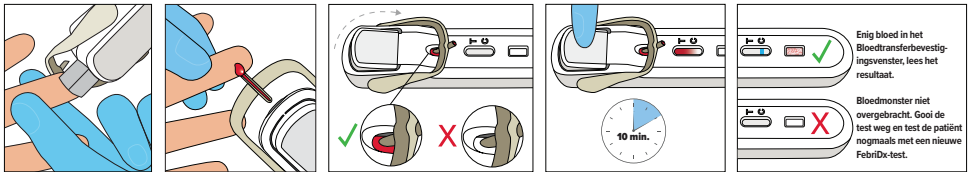
TESTCOMPONENTEN



Ongebruikte Test

Een ongebruikte test of een test die nog niet geactiveerd is door het indrukken van de **bufferafgiftekноп**, geeft drie vage **oranje** lijnen te zien in het **resultaatvenster**.

TESTPROCEDURE – Controleer de vervaldatum op alle verpakkingen.



1. Vinger aanprikken
2. Bloed afnemen
3. Bloed afgeven
4. Buffer afgeven
5. Controleer Bloedtransfer

1. Scheur het foliezakje net vóór de test open bij de aangeduide perforatie en neem de test eruit.
2. Neem bij het afnemen en hanteren van vingerprikbloedmonsters de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht.
3. Draai en trek om het lancetbeschermlijpe te verwijderen. Duw stevig op het lancet om door de huid te prikken. Veeg de eerste druppel bloed weg met een gaasje. Stimuleer de bloedstroming door de vinger voorzichtig te masseren, om te zorgen voor een druppel bloed die aan de vinger hangt.
4. Houd het bloedafnamebuisje onder een hoek van 45 graden onder de vinger, en maak contact met de hangende druppel bloed. Vermijd direct contact met de vinger van de patiënt. **ZORG ERVOOR DAT HET BLOEDAFNAMEBUIJSJE HELEMAAL VOL IS.**

NB: Door de capillaire werking wordt het bloedmonster vanzelf in het bloedafnamebuisje gezogen.

5. Wanneer het bloedafnamebuisje helemaal is gevuld met bloed, draait u het naar de bloedoverbrengzone.

ZORG ERVOOR DAT BLOED WORDT OVERGEBRACHT NAAR DE TESTSTRIP. Wacht ongeveer 5-10 seconden alvorens verder te gaan naar stap 6.

NB: Als het bloed niet direct op de teststrip vloeit, draait u het bloedafnamebuisje terug naar zijn oorspronkelijke stand en voegt u extra bloed toe om het buisje te vullen. Er zal enige weerstand zijn. Wanneer het bloedafnamebuisje helemaal is gevuld, draait u het naar de bloedoverbrengzone.

ZORG ERVOOR DAT BLOED WORDT OVERGEBRACHT NAAR DE TESTSTRIP. Wacht ongeveer 5-10 seconden alvorens verder te gaan naar stap 6.

6. Leg de test op een vlak oppervlak. **Bloed moet zichtbaar zijn op de teststrip voordat buffer wordt afgegeven.** Activeer de test door de bufferafgiftekноп stevig en volledig in te drukken om de buffer af te geven. De bufferafgiftekноп moet binnen 1 minuut na het overbrengen van het bloedmonster worden ingedrukt.

NB: Als er na 25 à 30 seconden geen vloeistof te zien is, drukt u de bufferafgiftekноп nogmaals stevig in.

7. Lees het resultaat af na 10 minuten. Als het bloed na 10 minuten nog niet is opgeklaard, wacht dan tot de achtergrond is opgeklaard voordat u de testresultaten afleest. Lees geen testresultaten meer af na 1 uur. Voer de test af in de geschikte bak voor biologisch gevaarlijk afval.

CONTROLEER BLOEDTRANSFER

Bevestig dat het **Bloedtransferbevestigingsvenster** van wit naar **roze/rood** is veranderd, wat aangeeft dat het bloedmonster correct is overgebracht.

Als het **Bloedtransferbevestigingsvenster** niet naar **roze/rood** verandert, is het monster niet correct overgebracht en moet de test worden herhaald.

Bloedtransferbevestigingsvenster



TESTRESULTATEN

De test is alleen geldig als er in het **resultaatvenster** een **blauwe** controlelijn verschijnt.



Positief resultaat

De lijnen voor positief resultaat verschijnen als een **rode** of **zwarte** lijn in het **resultaatvenster**. Een ongelijkmatige of onvolledige resultaatlijn wordt veroorzaakt door een ongelijkmatige monsterverdeling op de teststrip. Ook een resultaatlijn die licht van kleur is, niet de gehele breedte van de teststrip beslaat of ongelijkmatig van kleur is, moet als positief worden geïnterpreteerd. Een positief resultaat geeft aan dat de MxA- en/of CRP-spiegel verhoogd is.

* Kan co-infectie niet uitsluiten. De frequentie van co-infectie is laag en verschilt qua ernst van de aandoening en tendens.



Negatief resultaat

Als er alleen een **blauwe** controlelijn zichtbaar is in het **resultaatvenster**, wordt de test als negatief beschouwd. Een negatief resultaat geeft aan dat noch de MxA- noch de CRP-spiegel verhoogd is.



Ongeldig resultaat

Als er geen **blauwe** controlelijn te zien is, is het resultaat ongeldig. Bij een ongeldig resultaat moet de test worden afgevoerd en moet de patiënt opnieuw worden getest met een nieuwe FebriDx[®]-test. Kies bij het opnieuw testen van de patiënt een prikplaats op een andere vinger.

Als de achtergrond van het **resultaatvenster** na 30 minuten niet voldoende is opgehelderd om de resultaten te kunnen interpreteren, voer de test dan af en test de patiënt opnieuw met een nieuwe FebriDx[®]-test.

KWALITEITSCONTROLE

Controlelijn

De test is alleen geldig als er in het **resultaatvenster** een **blauwe** controlelijn verschijnt. Als er geen **blauwe** controlelijn te zien is, is het resultaat ongeldig.

Bloedtransferbevestigingsvenster

Bevestig dat het **Bloedtransferbevestigingsvenster** van wit naar **roze/rood** is veranderd, wat aangeeft dat het bloedmonster correct is overgebracht.

Als het **Bloedtransferbevestigingsvenster** niet naar **roze/rood** verandert, is het monster niet correct overgebracht en moet de test worden herhaald.

Externe controles

Er kunnen externe controles worden gebruikt om aan te tonen dat de reagentia en de assay goed werken. FebriDx[®] externe controles zijn rechtstreeks verkrijgbaar via Lumos Diagnostics en bestaan uit één (1) positieve controle en één (1) negatieve controle. Raadpleeg voor aanwijzingen voor het gebruik van de externe controles de bijsluiter van de FebriDx[®] externe controles. Als de FebriDx[®] externe controles niet presteren zoals verwacht, herhaalt u de test. Als de externe controles bij herhaling ontoereikend presteren, test u geen patiënten en neemt u contact op met de technische ondersteuning van Lumos Diagnostics.

BEPERKINGEN

1. De FebrIDx®-test moet bij voorkeur worden gebruikt binnen drie (3) dagen na beginnende nieuwe koorts en binnen zeven (7) dagen na beginnende nieuwe luchtwegklachten. Symptomatische patiënten bij wie COVID-19 wordt vermoed, kunnen tot 14 dagen na het begin van de symptomen worden getest.
2. De FebrIDx®-test mag alleen worden uitgevoerd met vers capillair bloed (vingerprikbloed). Er mag GEEN veneus bloed worden gebruikt.
3. Voor een correcte uitvoering van de test moet het bloedafnamebuisje volledig worden gevuld en op de teststrip worden aangebracht. Opbrengen van een te kleine hoeveelheid bloed op de test kan een foutief resultaat opleveren.
4. De volgende omstandigheden kunnen tot foutieve resultaten leiden:
 - Huidige immunosuppressieve toestand of gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen
 - Huidig gebruik van orale anti-infectieuze geneesmiddelen
 - Huidig gebruik van interferontherapie (bv. vanwege multipale sclerose, hiv-infectie, hepatitis B/C)
 - Immunisatie met levend virus in de afgelopen 30 dagen
 - Ernstig trauma, een grote operatie of ernstige brandwonden in de afgelopen 30 dagen
 - Langer dan 7 dagen durende chronische koorts die vermoedelijk niet gepaard gaat met SARS-CoV-2
5. Bacteriële kolonisatie, gelokaliseerde infecties en periodieke virale shedding zonder een daarmee gepaard gaande systemische respons van de gastheer kunnen niet geïdentificeerd worden met FebrIDx®.
6. Reumafactor (RF) ≥ 100 IU/ml (normaal RF: 15 IU/ml) kan in zeer zeldzame gevallen een MxA-lijn produceren.
7. Resultaten die worden afgelezen vóór 10 minuten of na 1 uur zijn mogelijk foutief.

VERWACHTE WAARDEN

De prevalentie van ALWI's varieert tijdens het jaar en van gebied tot gebied, met uitbraken die meestal optreden in de herfst en de winter. ALWI'S zijn de meest voorkomende ziekteoorzaak, en leiden tot 20% van de medische consulten, 30% van het arbeidsverzuim en 75% van alle antibioticumrecepten.¹⁷

Bijna de helft van de patiënten die zich met luchtwegsymptomen op de polikliniek presenteren, heeft geen infectie.^{16,17} Een negatieve FebrIDx®-test bij een symptomatische patiënt kan wijzen op een niet-infectieuze aandoening, zoals een luchtwegaandoening door omgevingsfactoren, allergische rhinitis of auto-immuunziekte, of op een subklinische infectie of een postinfectieuze situatie. Symptomatische patiënten die een negatief FebrIDx®-resultaat hadden, vertoonden geen aanwijzingen voor infectie met standaard laboratoriumtests^{16,17}, en keerden ook niet terug naar een zorgverlener wegens ziekteprogressie waarvoor behandeling nodig was.¹⁹

KLINISCH BEWIJS

FebrIDx® is geëvalueerd in meerdere prospectieve, multicentrische, geblindeerde klinische onderzoeken met niet-opgeleide gebruikers om de diagnostische prestatiekenmerken van de FebrIDx®-test met betrekking tot het identificeren van een gastheerimmunrespons en het van elkaar onderscheiden van virale en bacteriële 'community-acquired' febrile acute luchtweginfecties te bepalen in vergelijking met de referentiestandaard (door klinische deskundigen beoordeelde gestandaardiseerde microbiologische en laboratoriumtests).^{10,16,17} Proefpersonen van minstens 1 jaar oud die zich binnen 3 dagen na acute beginnende koorts en binnen 7 dagen na beginnende nieuwe luchtwegklachten passend bij een 'community-acquired' acute luchtweginfectie presenteerden bij een huisarts, een spoedeisende-zorgcentrum of de spoedeisende hulp (SEH) in een ziekenhuis, kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

Virustests:

- FilmArray® PCR: Influenzavirus A/B, adenovirus, RSV, para-influenzavirus 1-4, metapneumovirus, coronavirus anders dan SARS-CoV-2 en rhinovirus
- Supplementaire realtime reverse transcriptase-PCR voor EBV, HSV en CMV
- EBV-IgM-serologie

Bacterietests:

- FilmArray®-PCR voor atypische bacteriën: *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoea*.
- Orofaryngeale kweken (bloed-, chocolade- en MacConkey-agarplaten)

Laboratoriumtests:

- Procalcitonine (PCT) en aantal witte bloedcellen, lymfocyten en percentage onrijpe witte bloedcellen (bandneutrofielen)

Een door een panel deskundige artsen beoordeeld samengesteld referentietestalgoritme diende als de referentiestandaard waarmee FebrIDx® is vergeleken. Elke patiënt onderging de volgende referentietests: (1) bacteriekweek van een keeluitstrijkje; (2) gecombineerde nasofaryngeale/orofaryngeale uitstrijkjes voor multiplex-PCR met gebruik van het FilmArray® Respiratory Panel (Biomerieux, Inc., Marcy-L'Étoile, Frankrijk); (3) gecombineerde nasofaryngeale en orofaryngeale uitstrijkjes voor realtime reverse transcriptase-PCR voor EBV, HSV en CMV; (4) detectie van anti-EBV-IgM-antilichamen in serum met de Immunosimplicity® IS-EBV-VCA IgM-testkit (Diamedix Co, Miami Lakes, FL, VS); (5) bepaling van de serum-PCT-concentratie met de BRAHMS PCT Kryptrm™ (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, VS); (6) bepaling van het aantal witte bloedcellen en het percentage bandneutrofielen en (7) MxA-eiwit-ELISA en CRP-enzym-immunoassay (Biocheck, Foster City, CA, VS). De referentietests werden uitgevoerd in een centraal laboratorium en waren geblindeerd voor patiënten, behandelend artsen en het onderzoekspersoneel dat de FebrIDx®-tests uitvoerde.

Het referentietestalgoritme classificeerde patiënten als lijdend aan een bacteriële infectie als zij voldeden aan één of meer van de volgende 5 criteria: (1) keelkweek positief voor een bacterie die vaak faryngitis veroorzaakt (*B-hemolytische streptokokken* van groep A en C, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) én PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (2) keelkweek positief voor één of meer andere bacteriën én PCT $\geq 0,15$ ng/ml; (3) nasofaryngeaal/orofaryngeaal monster PCR-positief voor atypische bacteriën (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) én PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (4) PCT $\geq 0,25$ ng/ml én geen geïdentificeerd pathogeen; (5) PCT $\geq 0,15$ ng/ml én aantal witte bloedcellen ≥ 15.000 cellen/ μ l of aanwezigheid van bandneutrofielen én geen geïdentificeerd pathogeen.

Faryngeale bacteriële kolonisatie werd onderscheiden van een terecht systemische bacteriële infectie als er in de celkweek groei optrad in afwezigheid van een verhoogde PCT-spiegel (maat voor gastheerimmunrespons). Patiënten met een negatief FebrIDx®-resultaat zonder een geïdentificeerd pathogeen en een normale PCT (afwezige gastheerimmunrespons) werden beschouwd als negatief voor infectie.

Het referentietestalgoritme classificeerde patiënten als lijdend aan een virale infectie als zij voldeden aan één of meer van de volgende 3 criteria: (1) nasofaryngeaal/orofaryngeaal monster PCR-positief voor influenza virus A of B, adenovirus, RSV, humaan metapneumovirus, para-influenzavirussen 1-4, CMV en HSV; (2) nasofaryngeaal/orofaryngeaal monster PCR-positief voor EBV én serum-IgM positief voor EBV; (3) PCT tussen 0,15 ng/ml en 0,25 ng/ml én aantal witte bloedcellen < 15.000 cellen/ μ l én afwezigheid van bandneutrofielen én geen geïdentificeerd pathogeen.

Patiënten die aan geen van deze criteria voor bacteriële of virale infectie voldeden, werden door het referentietestalgoritme als negatief geclassificeerd.

PRESTATIEGEGEVENS VOOR FEBRIDX®

Prospectieve, multicentrische klinische onderzoeken (diagnostische prestaties van de FebrIDx®: bacteriële vs. virale acute luchtweginfectie)

- Cohort met acute luchtweginfectie¹⁶⁻¹⁷
 - 429 proefpersonen met acute luchtweginfectie die binnen 7 dagen na presentatie symptomatisch en binnen 3 dagen na presentatie febril waren en ≥ 1 jaar waren, werden in de poliklinische setting ingeschreven. 425 proefpersonen met symptomatische acute luchtweginfecties werden opgenomen in de analyses.
 - 4 proefpersonen waren uitgesloten voorafgaand aan de analyse (bij 3 waren de referentiestandaardtests ontoereikend om de uiteindelijke diagnose te kunnen stellen en 1 had een ongeldige FebrIDx®-test)
 - Resultaten
 - 16% (66/425) bacterieel
 - 46% (196/425) viraal
 - 38% (163/425) negatief

Samenvatting van de FebrIDx® diagnostische prestaties (bacteriële vs. virale acute luchtweginfectie)						
Onderzoek (grootte steekproef)	Koorts (vertoond of gemeld)	Diagnose	PPA [95%-BI]	NPA [95%-BI]	PPV [95%-BI]	NPV [95%-BI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Vertoond bij inschrijving (55%)	Bacterieel	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Gemeld binnen 3 dagen	Bacterieel	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Gemeld binnen 3 dagen	Bacterieel	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]

Onderzoek (grootte steekproef)	Koorts (vertoond of gemeld)	Diagnose	PPA [95%-BI]	NPA [95%-BI]	PPV [95%-BI]	NPV [95%-BI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Vertoond bij inschrijving (55%)	Viraal	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Gemeld binnen 3 dagen	Viraal	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Gemeld binnen 3 dagen	Viraal	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]

PPA (positive percent agreement – percentage positieve overeenstemming); NPA (negative percent agreement – percentage negatieve overeenstemming); PPV (positive predictive value – positieve voorspellende waarde); NPV (negative predictive value – negatieve voorspellende waarde); BI, betrouwbaarheidsinterval

PROSPECTIEVE KLINISCHE ONDERZOEKEN NAAR DE DIAGNOSTISCHE PRESTATIES VAN FEBRIDX®:

Virale infectie bij patiënten met vermoede COVID-19

Tijdens de eerste golf (maart-april 2020) van de COVID-19-pandemie zijn ter evaluatie van FebrIDx® twee real-world onderzoeken uitgevoerd naar de diagnostische nauwkeurigheid bij in een ziekenhuis opgenomen proefpersonen met vermoede COVID-19.^{3,4} Maten van diagnostische nauwkeurigheid werden berekend op basis van FebrIDx®-resultaten in vergelijking met de referentiestandaard van (i) SARS-CoV-2 PCR-tests op gecombineerde neus- en keeluitstrijkjes³ en/of serologische antilichaamtests naar SARS-CoV-2⁴ evenals de casusdefinitie van vermoede COVID-19 van het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC) en de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (elke persoon die voldoet aan de klinische criteria met een epidemiologische link of elke persoon die voldoet aan de diagnostische criteria [radiologisch bewijs passend bij COVID-19]).^{20,21}

- Er waren 248 symptomatische proefpersonen met vermoede COVID-19 ingeschreven in de SEH- en ziekenhuissetting³
 - o Bij 48% (118/248) van het cohort werd SARS-CoV-2 bevestigd door PCR (ECDC-/CDC-definitie van bewezen COVID-19)
 - o 50% (125/248) van het cohort voldeed aan de ECDC-/CDC-casusdefinitie voor vermoede (n = 7) of bewezen (n = 118) COVID-19
- Er waren 47 symptomatische proefpersonen met vermoede COVID-19 ingeschreven in de SEH- en ziekenhuissetting⁴
 - o Bij 66% (31/47) werd SARS-CoV-2 bevestigd door PCR
 - o Bij 74% (35/47) werd een diagnose van COVID-19 gesteld (n = 31 bevestigd door PCR; n = 3 voldeed aan de ECDC-/CDC-casusdefinitie van vermoede COVID-19 samen met antilichamen)

RESULTATEN

	n	Sensitiviteit [95%-BI]	Specificiteit [95%-BI]	PPV [95%-BI]	NPV [95%-BI]
FebrIDx® vs. SARS-CoV-2 PCR ³	248	93 % 110/118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebrIDx® vs. casusdefinitie van vermoede COVID-19 (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
SARS-CoV-2 PCR, positieve antilichaamtest of casusdefinitie van vermoede COVID-19 (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebrIDx® vs. bacteriële infectie ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

PRECISIE- EN REPRODUCEERBAARHEIDSONDERZOEK

Monsters werden bereid in vers vol bloed met EDTA, met recombinant Mx-A en CRP-eiwit. Zes (6) monsters bestaande uit een combinatie van monsters zonder analyt en C5- en C95-concentraties van Mx-A en CRP werden getest.²² Er werden in totaal 1080 bepalingen uitgevoerd door niet-opgeleide gebruikers in drie (3) verschillende centra gedurende vijf (5) dagen. Het onderzoek laat de algehele reproduceerbaarheid zien bij drie (3) partijen materiaal, bij drie (3) verschillende centra en bij zes (6) verschillende gebruikers.

Onderzoek	Resultaten
Reproduceerbaarheid binnen één test	83,3*-100%
Reproduceerbaarheid binnen één dag	91,7-100%
Reproduceerbaarheid binnen één laboratorium	96,7-99,2%
Algemene reproduceerbaarheid	97,8%

*Eén dag, één gebruiker. Anders varieerde de reproduceerbaarheid binnen één test tussen 91,7 en 100%.

INTERFERERENDE STOFFEN

In de verificatiestudie voor interfererende stoffen werd de invloed bepaald van eventueel in monsters aanwezige stoffen op de analytische specificiteit en analytische gevoeligheid van de FebriDx[®]-test. Deze bepaling is uitgevoerd door drie replicaties te evalueren, elk van een reeks monsters met MxA en CRP in de C95-concentratie (d.w.z. laag positief) en negatieve spiegels in vol bloed, waaraan interfererende stoffen waren toegevoegd. Positieve en negatieve interferentie met de potentieel interfererende stoffen werd beoordeeld door drie onafhankelijke onderzoekers die waren geblindeerd voor de samenstelling van de monsters.

De volgende stoffen werden beoordeeld op de FebriDx[®]-test en bleken niet te interfereren bij de vermelde testconcentraties:

Geteste stof	Concentratie
Paracetamol	15,6 mg/dl
Acetylsalicylzuur	3 mg/dl
Alcohol	789 mg/dl
Azitromycine	1,11 mg/dl
Biotine	3500 ng/ml
Cafeïne	10 mg/dl
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizine-HCl	0,435 mg/dl
Geconjugeerde bilirubine	40 mg/dl
Dextromethorphan	1,56 µg/dl
Doxycycline	1,8 mg/dl
Furosemide	1,59 mg/dl
HAMA	524.6 ng/ml
Hemoglobine	1000 mg/dl
Ibuprofen	21,9 mg/dl

Geteste stof	Concentratie
Imipenem	18 mg/dl
Levofloxacin	3,6 mg/dl
Loratadine	0,5 mg/dl
Nicotine	0,097 mg/dl
Oxymetazoline-HCl	0,09 mg/dl
Fenylefrine	0,003 mg/dl
Prednisolon	0,120 mg/dl
Eiwit (totaal)	9 g/dl
Reumafactor (RF)	50 IU/ml
Salmeterol	6,03 µg/dl
Tiotropium	4,80 ng/dl
Triglyceriden	1500 mg/dl
Ongeconjugeerde bilirubine	40 mg/dl
Vancomycine	12 mg/dl

USO PREVISTO

FebriDx® è un test immunologico rapido per la rilevazione visiva, qualitativa, in vitro di livelli elevati di proteina A di resistenza al Myxovirus (MxA) e di proteina C reattiva (CRP) direttamente da sangue intero prelevato con pungidito. Il test misura una risposta immunitaria a una sospetta infezione batterica o virale in pazienti di età pari o superiore a 1 anno che si presenta entro 7 giorni dall'insorgenza di nuovi sintomi respiratori coerenti con un'infezione respiratoria acuta acquisita in comunità.

Il test FebriDx® aiuta nella diagnosi e nella differenziazione delle infezioni respiratorie acute batteriche e virali. FebriDx® non è destinato a diagnosticare alcun batterio o virus specifico.

Il test è destinato all'uso professionale e deve essere utilizzato congiuntamente all'evidenza clinica di altra natura, inclusi i dati radiografici, epidemiologici e di laboratorio.

I risultati negativi non escludono la presenza di un'infezione respiratoria e non devono essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni cliniche e di gestione del paziente. Per confermare la presenza di uno specifico patogeno respiratorio, oltre al quadro clinico e radiologico è possibile utilizzare, come ausilio nella diagnosi, altri esami di laboratorio (ad es., coltura batterica e virale, immunofluorescenza e reazione a catena della polimerasi [PCR]).

RIASSUNTO E SPIEGAZIONE

Le infezioni respiratorie acute (IRA), e più precisamente sinusite, faringite, bronchite e influenza, colpiscono il 20% della popolazione ogni anno. La considerevole sovrapposizione di sintomi e segni rende difficile per i medici distinguere tra infezione virale e infezione batterica, e identificare i pazienti per i quali è necessaria la terapia antibiotica. La stragrande maggioranza delle IRA è causata da virus, contro i quali l'azione antibiotica non reca alcun beneficio clinico, tuttavia il 30-80% dei pazienti viene trattato con terapia antibiotica.¹ L'iperprescrizione di antibiotici per le IRA è uno dei maggiori fattori contribuenti alla crisi globale da resistenza antimicrobica (AMR), che ogni anno causa 700.000 decessi.² FebriDx® si avvale di una duplice tecnologia a base di biomarcatori per garantire un'elevata sensibilità e specificità ai fini della differenziazione delle forme virali e batteriche di IRA.

La capacità di identificare rapidamente le infezioni virali per consentire un'efficace coorte e prevenire la diffusione dell'infezione è una componente critica del controllo della prevenzione delle infezioni. Attraverso la differenziazione dei pazienti virali positivi e negativi, FebriDx® è in grado di ottimizzare le decisioni sull'isolamento dei pazienti e consentire un'accurata coorte.

BIOMARCATORI

MxA (proteina A di resistenza a Myxovirus)

I livelli di MxA aumentano in presenza di infezione virale acuta. La MxA ha una bassa concentrazione basale minore di 15 ng/ml, un rapido tempo di induzione di 1-2 ore e una lunga emivita di 2,3 giorni, proprietà che la rendono un marcatore ideale per le infezioni virali.⁵ Numerosi studi clinici indicano che l'espressione della proteina MxA nel sangue periferico si è dimostrata un marcatore sensibile e specifico per infezione virale acuta.⁵⁻¹⁰

Proteina C-reattiva (CRP)

La proteina C-reattiva (CRP) è una proteina aspecifica, di fase acuta, i cui livelli si innalzano nel corso di un processo infiammatorio, soprattutto in seguito a una grave infezione. L'infezione batterica è un potente stimolo a un marcato innalzamento dei livelli di CRP, che avviene a distanza di 4-6 ore dall'insorgenza dell'infezione e raggiunge il picco dopo 36 ore.^{11,12} Alcune infezioni virali, tra cui l'influenza, l'adenovirus e il SARS-CoV-2 causano un aumento significativo della PCR.^{3,13-15}

Quadro molteplice dei risultati

In condizioni di isolamento, né la MxA né la CRP da sole sono sensibili o sufficientemente specifiche per differenziare un'infezione virale da un'infezione batterica. A bassi livelli, la CRP è molto sensibile ma aspecifica per la conferma di un'infezione batterica. A livelli elevati, la CRP diventa molto specifica per l'infezione batterica ma ha bassa sensibilità. MxA è specifico solo per l'infezione virale e non è elevato in un'infezione batterica. Il test FebriDx® produce un quadro molteplice dei risultati rilevando al contempo elevati livelli di MxA e di CRP, che insieme consentono di identificare i pazienti con IRA clinicamente significativa e differenziano l'eziologia virale da quella batterica infettiva.^{4,16-18}

PRINCIPI DEL TEST

Il test FebriDx® è un immunodosaggio a flusso laterale della durata di 10 minuti contenuto all'interno di un alloggiamento di plastica che include una lancetta retrattile, una provetta di raccolta e una di trasferimento del sangue, e un meccanismo di rilascio del tampone. FebriDx® utilizza anticorpi monoclonali anti-MxA e anti-CRP per la simultanea individuazione di MxA al valore soglia di decisione medica di circa 40 ng/ml e CRP di circa 20 mg/l in equivalente sierico.

Se i campioni ematici prelevati dal polpastrello contengono elevati livelli di MxA o CRP, pari ai o al di sopra dei rispettivi livelli di cut-off, nella finestra dei risultati comparirà la relativa linea del test. FebriDx® contiene anche una linea di controllo che indica il flusso corretto del campione e risultati validi.

Materiali in dotazione

- 25 test monouso
- 1 foglietto illustrativo

Materiali non forniti

- Timer
- Alcol
- Garza
- Medicazione sterile

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

1. Solo per uso diagnostico in vitro.
2. Conservare il test FebriDx® nella busta in alluminio sigillata fino al momento dell'utilizzo. Se la busta in alluminio è danneggiata non utilizzare il test.
3. Non utilizzare il test FebriDx® oltre la data di scadenza.
4. Utilizzare le precauzioni standard per il prelievo e la manipolazione sangue fresco capillare (prelevato dal polpastrello).
5. Tutti i campioni devono essere considerati potenzialmente pericolosi e trattati come agenti infettivi.
6. Lavarsi le mani prima di eseguire il test e dopo averlo eseguito, e indossare guanti monouso per la manipolazione dei campioni.
7. La lancetta è sterile fino a quando non viene rimosso il cappuccio protettivo. Non utilizzare la lancetta se il cappuccio protettivo non è ben fissato in sito.
8. Il test FebriDx® è concepito per procedere in ordine sequenziale ed è provvisto di meccanismi di blocco atti a evitare di saltare il passaggio precedente.
9. Il test FebriDx® è monouso e senza componenti riutilizzabili. Per le procedure di manipolazione e smaltimento, attenersi alle normative locali, regionali e nazionali.
10. Il test FebriDx® necessita di lettura visiva. I risultati del test non devono essere interpretati da persone affette da daltonismo.
11. Si raccomanda di interpretare i risultati dei test in un ambiente ben illuminato.

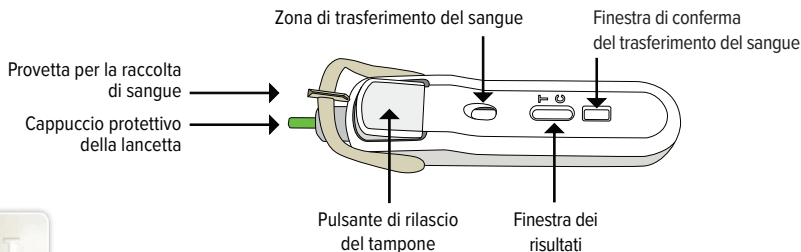
CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Il test FebriDx® deve essere conservato a una temperatura compresa fra 4 °C e 25 °C (39 °F - 77 °F). Non aperti, i test FebriDx® sono stabili fino alle date di scadenza stampate sulle rispettive confezioni.

ALTITUDINE E UMIDITÀ RELATIVA (RH)

Il test FebriDx® ha dato prova di prestazioni accettabili quando eseguito ad altitudini comprese fra 0 e 2000 metri e un'umidità relativa compresa fra il 5% e l'85%

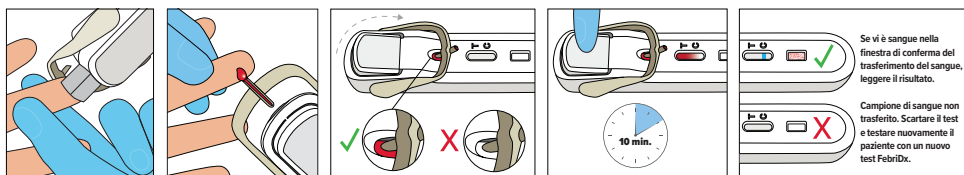
COMPONENTI DEL TEST



Test Non Utilizzato

Un test non utilizzato o un test che non è ancora stato attivato premendo il **pulsante di rilascio del tampone** mostrerà tre linee di colore **arancione** molto chiaro nella **finestra dei risultati**.

PROCEDURA DEL TEST - Controllare la data di scadenza su tutte le confezioni.



1. Strappare la busta in alluminio in corrispondenza della perforazione indicata ed estrarre il test appena prima dell'esecuzione.
2. Utilizzare le precauzioni standard per il prelievo e la manipolazione dei campioni ematici prelevati dal polpastrello.
3. Svitare e tirare per rimuovere il cappuccio protettivo della lancetta. Premere con decisione la lancetta per pungere la cute. Assorbire la prima goccia di sangue con una garza. Eseguire un leggero massaggio del dito per favorire la fuoriuscita di una goccia di sangue che pendà dal dito.
4. Posizionare la provetta per la raccolta di sangue a un angolo di 45° sotto il dito, stabilendo un contatto con la goccia di sangue pendente. Evitare il contatto diretto con il dito del paziente. **ASSICURARSI CHE LA PROVETTA PER LA RACCOLTA DI SANGUE SIA COMPLETAMENTE PIENA.**

Nota: il campione ematico verrà aspirato automaticamente per capillarità all'interno della provetta per la raccolta di sangue.

5. Una volta che la provetta per la raccolta di sangue è stata completamente riempita di sangue, ruotarla sulla zona di trasferimento del sangue.

ASSICURARSI CHE IL SANGUE VENGA TRASFERITO SULLA STRISCIA REATTIVA. Aspettare circa

5-10 secondi prima di procedere al passaggio n. 6.

Nota: se il trasferimento di sangue sulla striscia reattiva non inizia immediatamente, ruotare in senso inverso la provetta per la raccolta di sangue riportandola nella posizione originale e aggiungere ulteriore sangue per riempire la provetta. Durante questa operazione si incontrerà una certa resistenza. Una volta che la provetta per la raccolta di sangue è stata riempita completamente, ruotarla sulla zona di trasferimento del sangue.

ASSICURARSI CHE IL SANGUE VENGA TRASFERITO SULLA STRISCIA REATTIVA. Aspettare circa 5-10 secondi prima di procedere al passaggio n. 6.

6. Posizionare il test su una superficie piana. Il sangue deve essere visibile sulla striscia reattiva prima di rilasciare il tampone. Attivare il test premendo completamente e con decisione il pulsante di rilascio del tampone per erogare il tampone. Il pulsante di rilascio del tampone deve essere premuto entro 1 minuto dal trasferimento del campione di sangue.

Nota: se entro 25-30 secondi non è visibile alcun fluido, premere di nuovo con decisione il pulsante di rilascio del tampone.

7. Leggere i risultati del test dopo esattamente 10 minuti. Se il sangue non si è schiarito dopo 10 minuti, aspettare che lo sfondo si schiarisca prima di leggere i risultati del test. Non leggere i risultati del test dopo 1 ora. Smaltire il test nel contenitore apposito riservato ai rifiuti a rischio biologico.

CONTROLLARE IL TRASFERIMENTO DEL SANGUE

Confermare che la **finestra di conferma del trasferimento di sangue** passa da bianca a **rosa/rossa** per indicare il corretto trasferimento del campione di sangue.

Se la finestra di **finestra di conferma del trasferimento di sangue** non diventa **rosa/rossa** significa che il campione non è stato trasferito correttamente e il test deve essere ripetuto.

Finestra di conferma del trasferimento del sangue



RISULTATI DEL TEST

Affinché il test possa considerarsi valido, è necessario che nella **finestra dei risultati** compaia una linea di controllo **blu**.



Infezione virale



Infezione batterica

Risultato positivo

Le linee del risultato positivo appaiono come linee **rosse** o **nere** nella **finestra dei risultati**. Se la linea del risultato è non uniforme o incompleta, significa che il campione non è stato distribuito uniformemente sulla striscia reattiva. La presenza di una linea del risultato, seppure di colore molto chiaro, incompleta nel senso della larghezza della striscia reattiva o di colore non uniforme dovrà essere interpretata come un risultato positivo. Un risultato positivo indica la presenza delle proteine MxA e/o CRP in concentrazioni elevate.

* Non si può escludere la coinfezione. L'incidenza della coinfezione è bassa e può variare in base alla gravità della malattia e alla situazione specifica.



Risultato negativo

Risultato negativo

Se solo una linea di controllo **blu** è visibile nella **finestra dei risultati**, il test viene considerato negativo. Un risultato negativo indica una mancanza di proteine MxA e CRP in concentrazioni elevate.



Risultato non valido

Risultato non valido

L'assenza della linea di controllo **blu** indica un risultato non valido. Se si ottiene un risultato non valido, il test dovrà essere eliminato e il paziente dovrà essere sottoposto a un nuovo test FebrIDx®. Quando si ripete il test sul paziente, scegliere un altro sito di puntura su un altro dito.

Se lo sfondo della **finestra dei risultati** non si è sufficientemente ripulito per l'interpretazione dei risultati dopo 30 minuti, eliminare il test e sottoporre il paziente a un nuovo test FebrIDx®.

CONTROLLO DI QUALITÀ

Linea di controllo

Affinché il test possa considerarsi valido, è necessario che nella **finestra dei risultati** compaia una linea di controllo **blu**. L'assenza di una linea di controllo **blu** indica un risultato non valido.

Finestra di conferma del trasferimento del sangue

Confermare che la **finestra di conferma del trasferimento di sangue** passa da bianca a **rosa/rossa** per indicare il corretto trasferimento del campione di sangue.

Se la finestra di **conferma del trasferimento di sangue** non diventa **rosa/rossa** significa che il campione non è stato trasferito correttamente e il test deve essere ripetuto.

Controlli esterni

Per dimostrare che le prestazioni dei reagenti e del saggio sono corrette, è possibile utilizzare controlli esterni. I controlli esterni FebrIDx® sono ordinabili direttamente presso Lumos Diagnostics e includono un (1) controllo positivo e un (1) controllo negativo. Per istruzioni su come analizzare i controlli esterni FebrIDx®, fare riferimento al relativo foglietto illustrativo. Se le prestazioni dei controlli esterni FebrIDx® non sono quelle previste, ripetere il test. Se i controlli esterni non funzionano come dovrebbero nel test ripetuto, evitare di ripetere il test sui pazienti e rivolgersi all'assistenza tecnica Lumos Diagnostics.

LIMITAZIONI

1. È preferibile utilizzare il test FebrIDx® entro tre (3) giorni dall'esordio della febbre acuta ed entro sette (7) giorni dall'esordio di nuovi sintomi respiratori. I pazienti sintomatici con sospetto di COVID-19 possono essere testati fino a 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi.
2. Con il test FebrIDx® è necessario utilizzare sangue fresco capillare (prelevato dal polpastrello). Il sangue venoso NON PUÒ essere usato.
3. Ai fini della corretta esecuzione del test, la provetta per la raccolta del sangue deve essere riempita completamente e applicata alla striscia del test. Se il campione ematico applicato per il test è insufficiente, potrebbe verificarsi un risultato errato.
4. Risultati errati possono verificarsi nelle seguenti condizioni:
 - stato di immunosoppressione in atto o uso di farmaci immunosoppressori in corso;
 - uso di farmaci antifettivi orali in corso;
 - terapia in atto a base di interferone (ad es., per sclerosi multipla, HIV, epatite B/C);
 - immunizzazione con virus vivi attenuati negli ultimi 30 giorni;
 - trauma importante, intervento chirurgico importante e gravi ustioni nei 30 giorni precedenti;
 - febbri croniche persistenti per oltre 7 giorni non sospette di correlabilità a SARS-CoV-2;
5. FebrIDx® non identificherà la colonizzazione batterica, le infezioni localizzate o la propagazione virale periodica senza una risposta sistemica dell'ospite associata.
6. In casi molto rari il fattore reumatoide (RF) ≥ 100 IU/ml (RF normale: 15 IU/ml) può produrre una linea di Mx.A.
7. L'esecuzione della lettura dei risultati 10 minuti prima o dopo 1 ora può generare risultati erranei.

VALORI PREVISTI

La prevalenza delle IRA varia nel corso dell'anno e da una regione all'altra, con picchi epidemici generalmente ricorrenti in autunno e in inverno. Le IRA rappresentano la principale causa di morbidità che spiega il 20% dei consulti medici, il 30% di assenteismo e il 75% di tutte le prescrizioni di antibiotici.¹⁷

Quasi la metà dei pazienti che si recano in ospedale come pazienti ambulatoriali con sintomi respiratori non ha un'infezione.^{16,17} Un test FebrIDx® con esito negativo in un paziente sintomatico può essere indicativo di una malattia non infettiva, ad esempio un fattore scatenante ambientale di una malattia respiratoria, una rinite allergica, un'infezione autoimmune, subclinica o precedente. I pazienti sintomatici con esito negativo al test FebrIDx® non avevano prove dell'infezione con test di laboratorio standard^{16,17} né si sono rivolti di nuovo a un operatore sanitario con una malattia in peggioramento che richiedeva un trattamento.¹⁹

EVIDENZA CLINICA

FebrIDx® è stato valutato nell'ambito di vari studi clinici prospettici, multicentrici, in cieco, con operatori non addestrati, al fine di stabilire le caratteristiche prestazionali diagnostiche del test FebrIDx® e identificare una risposta immunitaria nell'ospite oltre che differenziare IRA febbrili di origine virale o batterica contratte in comunità rispetto allo standard di riferimento (test standardizzati microbiologici e di laboratorio valutati da esperti clinici).^{10,16,17} Erano idonei all'inclusione negli studi soggetti di età pari a o maggiore di 1 anno giunti in pronto soccorso (PS) entro 3 giorni dall'esordio di febbri ad esordio acuto ed entro 7 giorni dall'insorgenza di sintomi respiratori de novo compatibili con IRA contratte in comunità.

Esami virologici:

- FilmArray® PCR: Influenza A/B, Adenovirus, RSV, virus parainfluenzale 1-4, Metapneumovirus, Coronavirus non SARS-CoV-2 e Rhinovirus
- PCR con trascrittasi inversa in tempo reale supplementare per EBV, HSV e CMV
- Test sierologico per IgM anti-EBV

Esami batteriologici:

- FilmArray® PCR per batteri atipici: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoea*.
- Colture orofaringee (piastre agar sangue, agar cioccolato e agar MacConkey)

Esami di laboratorio:

- Procalcitonina (PCT) e conteggio dei globuli bianchi (WBC), linfociti e percentuale di WBC immaturi (bande)

Lo standard di riferimento rispetto al quale il test FebrIDx® è stato confrontato è un algoritmo composto del test di riferimento valutato da un comitato di medici esperti. Ciascun paziente è stato sottoposto ai seguenti test di riferimento: (1) coltura batterica con tampone faringeo; (2) tamponi combinati nasofaringeo e orofaringeo (NP/OP) per PCR multiplex mediante l'impiego del pannello respiratorio FilmArray® (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, Francia); (3) tamponi NP/OP combinati per PCR con trascrittasi inversa in tempo reale per EBV, HSV e CMV; (4) anticorpo antisiero IgM EBV con il kit di test IgM Immunosimplicity® IS-EBV-VCA (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, USA); (5) misurazione della concentrazione della PCT sierica con l'analizzatore BRAHMS PCT Kryptor™ (Thermo Fisher Scientific; Waltham, MA, USA); (6) conteggio dei globuli bianchi con percentuale differenziale delle bande e (7) ELISA con proteina MxA e immunodosaggio enzimatico con CRP (Biocheck; Foster City, CA, USA). I test di riferimento sono stati eseguiti presso un laboratorio centrale e sono stati nascosti ai pazienti, ai medici curanti e al personale dello studio che ha eseguito i test FebrIDx®.

L'algoritmo dei test di riferimento diagnosticava la presenza di infezione batterica qualora fossero soddisfatti i seguenti 5 criteri: (1) coltura faringea positiva a un batterio comunemente responsabile di faringite (streptococchi β -emolitici di gruppo A e C, *N. gonorrhoeae*, *C. difterite*, *A. haemolyticum*) più PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (2) coltura faringea positiva a qualsiasi altro batterio più PCT $\geq 0,15$ ng/ml; (3) campione PCR NP/OP positivo a batteri atipici (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) più PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (4) PCT $\geq 0,25$ ng/ml più nessun patogeno identificato; (5) PCT $\geq 0,15$ ng/ml più globuli bianchi ≥ 15.000 cellule/mcl o presenza di bande di globuli bianchi più nessun patogeno identificato.

La colonizzazione batterica faringea è stata differenziata dalla vera infezione batterica sistemica se la crescita della coltura cellulare era avvenuta in assenza di un livello elevato di PCT (parametro di misura di una risposta immunitaria dell'ospite). I pazienti con esito negativo al test FebrIDx® senza un patogeno identificato e una PCT normale (assenza di una risposta immunitaria dell'ospite) erano considerati negativi per infezione.

L'algoritmo dei test di riferimento ha classificato i pazienti come affetti da infezione virale se era soddisfatto almeno uno dei seguenti 3 criteri: (1) Campione PCR NP/OP positivo per Influenza A o B, Adenovirus, RSV, Metapneumovirus umano, virus parainfluenzali 1-4, CMV e HSV; (2) campione NP/OP PCR positivo per EBV più siero IgM positivo per EBV; (3) PCT tra 0,15 ng/ml e 0,25 ng/ml più globuli bianchi < 15.000 cellule/mcl più nessuna banda di globuli bianchi più nessun patogeno identificato.

I pazienti che non hanno soddisfatto i criteri per l'infezione batterica o virale sono stati classificati come negativi dall'algoritmo dei test di riferimento.

DATI SULLE PRESTAZIONI DI FEBRIDX®

Studi clinici prospettici, multicentrici (FebrIDx® prestazioni diagnostiche: IRA batteriche vs virali)

- Coorte IRA¹⁶⁻¹⁷

- 429 soggetti IRA sintomatici entro 7 giorni e febbrili entro 3 giorni dall'esordio e di età ≥ 1 anno sono stati arruolati in regime ambulatoriale. 425 IRA sintomatici sono stati inclusi nell'analisi.
- 4 soggetti sono stati esclusi prima dell'analisi (in 3 casi i test standard di riferimento per la formulazione della diagnosi finale sono risultati insufficienti e in 1 caso il test FebrIDx® è risultato non valido)
- Risultati
 - 16% (66/425) Batterica
 - 46% (196/425) Virale
 - 38% (163/425) Negativo

RIASSUNTO DELLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE DEL TEST FEBRIDX® (IRA BATTERICA VS. VIRALE)

Studio (dimensione del campione)	Febbre (in atto o riferita)	Diagnosi	PPA [IC al 95%]	NPA [IC al 95%]	PPV [IC al 95%]	NPV [IC al 95%]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	In atto all'arruolamento (55%)	Infezione batterica	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Riferita entro 3 giorni	Infezione batterica	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Riferita entro 3 giorni	Infezione batterica	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]

Studio (dimensione del campione)	Febbre (in atto o riferita)	Diagnosi	PPA [IC al 95%]	NPA [IC al 95%]	PPV [IC al 95%]	NPV [IC al 95%]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	In atto all'arruolamento (55%)	Infezione virale	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Riferita entro 3 giorni	Infezione virale	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Riferita entro 3 giorni	Infezione virale	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]

PPA, concordanza percentuale positiva; NPA, concordanza percentuale negativa; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; IC, intervallo di confidenza

STUDI CLINICI PROSPETTICI SULLE PRESTAZIONI DIAGNOSTICHE DEL TEST FEBRIDX®

Infezione virale in pazienti con sospetto di COVID-19

Due studi nel mondo reale sull'accuratezza diagnostica del test FebriDx® in soggetti ospedalizzati con sospetto di COVID-19 sono stati condotti durante la prima ondata (marzo-aprile 2020) della pandemia di COVID-19.^{3,4} I parametri di misura dell'accuratezza diagnostica sono stati calcolati in base ai risultati del test FebriDx® rispetto allo standard di riferimento di (i) SARS-CoV-2 PCR su tamponi nasofaringeo e nasale combinato³ e/o test per anticorpi sierici anti-SARS-CoV-2⁴ nonché definizione di caso probabile dell'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) e del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) statunitense di COVID-19 (qualsiasi individuo compatibile con i criteri clinici con una correlazione epidemiologica o qualsiasi individuo compatibile con i criteri diagnostici [evidenza radiologica compatibile con COVID-19]).^{20,21}

- 248 soggetti sintomatici con sospetto di COVID-19 sono stati arruolati in regime di PS e di ricovero ospedaliero³
 - o Il 48% (118/248) della coorte presentava SARS-CoV-2 confermata da PCR (definizione di ECDC/CDC per conferma di COVID-19)
 - o Il 50% (125/248) della coorte aveva soddisfatto la definizione CDC/CDC di caso per probabilità (n = 7) o conferma (n = 118) di COVID-19
- 47 soggetti sintomatici con sospetto di COVID-19 sono stati arruolati in regime di PS e di ricovero ospedaliero⁴
 - o Il 66% (31/47) ha ricevuto conferma di SARS-CoV-2 con PCR
 - o Il 74% (35/47) ha ricevuto una diagnosi di COVID-19 (n = 31 confermata con PCR; n = 3 hanno soddisfatto la definizione di caso ECDC/CDC per COVID-19 probabile combinata alla presenza di anticorpi)

RISULTATI

	n	Sensibilità [IC al 95%]	Specificità [IC al 95%]	PPV [IC al 95%]	NPV [IC al 95%]
FebriDx® v. SARS-CoV-2 PCR ³	248	93 % 110-118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebriDx® v. definizione di caso probabile (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
SARS-CoV-2 PCR, test anticorpale positivo o definizione di caso probabile (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebriDx® v. infezione batterica ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

PRECISIONE E STUDIO DI RIPRODUCIBILITÀ

I campioni sono stati preparati in sangue intero EDTA fresco con proteine MxA e CRP ricombinanti. Sono stati analizzati sei (6) campioni, composti da una combinazione di nessun analita, concentrazioni C5 e C95 di MxA e CRP.²² Sono state effettuate complessivamente 1080 determinazioni da operatori non addestrati in tre (3) centri diversi nell'arco di cinque (5) giorni. Lo studio dimostra riproducibilità complessiva fra tre (3) lotti di materiale, in tre (3) centri diversi e sei (6) operatori diversi.

Studio	Risultati
Riproducibilità intra-analisi	83,3%-100%
Riproducibilità intra-giornaliera	91,7%-100%
Riproducibilità intra-laboratorio	96,7%-99,2%
Riproducibilità complessiva	97,8%

*Un giorno, un operatore. Diversamente la riproducibilità intra-analisi è risultata compresa fra 91,7% e 100%.

SOSTANZE INTERFERENTI

Lo studio di verifica delle sostanze interferenti ha valutato l'impatto generato dalle sostanze potenzialmente presenti nei campioni sulla specificità analitica e sulla sensibilità analitica del test FebriDx[®]. La valutazione è stata effettuata attraverso l'analisi di tre replicati ciascuno di una serie di campioni che includeva MxA e CRP ai livelli di concentrazione C95 (vale a dire blandamente positivi) e negativi nel sangue intero, addizionati con sostanze interferenti. L'interferenza positiva e negativa con le sostanze potenzialmente interferenti è stata valutata da tre ricercatori indipendenti in cieco rispetto alla composizione del campione.

Le seguenti sostanze sono state valutate con il test FebriDx[®] e non hanno dimostrato di interferire alle concentrazioni del test elencate:

Sostanza del test	Concentrazione
Acido acetilsalicilico	3 mg/dl
Alcol	789 mg/dl
Azitromicina	1,11 mg/dl
Bilirubina coniugata	40 mg/dl
Bilirubina non coniugata	40 mg/dl
Biotina	3500 ng/ml
Caffeina	10 mg/dl
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizina HCl	0,435 mg/dl
Destrometorfano	1,56 ug/dl
Dossiciclina	1,8 mg/dl
Emoglobina	1000 mg/dl
Fattore reumatoide (RF)	50 UI/ml
Fenilefrina	0,003 mg/dl
Furosemide	1,59 mg/dl

Sostanza del test	Concentrazione
HAMA	524.6 ng/ml
Ibuprofene	21,9 mg/dl
Imipenem	18 mg/dl
Levofloxacina	3,6 mg/dl
Loratadina	0,5 mg/dl
Nicotina	0,097 mg/dl
Ossimetazolina HCl	0,09 mg/dl
Paracetamolo	15,6 mg/dl
Prednisolone	0,120 mg/dl
Proteine (totali)	9 g/dl
Salmeterolo	6,03 ug/dl
Tiotropio	4,80 ng/dl
Trigliceridi	1500 mg/dl
Vancomicina	12 mg/dl

VERWENDUNGSZWECK

FebriDx[®] ist ein Immunoassay-Schnelltest für den visuellen, qualitativen In-vitro-Nachweis erhöhter Spiegel des Myxovirus-Resistenzproteins A (MxA) und des C-reaktiven Proteins (CRP) direkt aus durch Fingerpunktion entnommenen Vollblutproben. Der Test misst die Immunreaktion auf eine vermutete bakterielle oder virale Infektion bei Patienten im Alter ab einem Jahr, die innerhalb von 7 Tagen nach dem Einsetzen neu auftretender respiratorischer Symptome, die mit denen einer ambulant erworbenen akuten Atemwegsinfektion übereinstimmen, vorstellig werden.

Der Test FebriDx[®] hilft bei der Diagnose und Differenzierung von akuten Atemwegsinfektionen bakteriellen und viralen Ursprungs. FebriDx[®] ist nicht dazu gedacht, das Vorhandensein bestimmter Bakterien oder Viren nachzuweisen.

Der Test ist für die Anwendung durch Fachpersonal bestimmt und sollte zusammen mit anderen klinischen Anzeichen wie Laborwerten, Röntgenaufnahmen und epidemiologischen Informationen verwendet werden.

Negative Ergebnisse schließen eine Atemwegsinfektion nicht aus und dürfen nicht als alleinige Grundlage einer Diagnose oder Behandlung oder anderer klinischer Entscheidungen und Patientenfürsorgemaßnahmen verwendet werden. Zusätzlich zur Verwendung von Röntgenaufnahmen und klinischem Erscheinungsbild zur Stützung der Diagnose können zur Bestätigung, dass ein bestimmter Atemwegserreger vorliegt, weitere Labortests verwendet werden, z. B. Bakterien- und Virenkultur, Immunfluoreszenz und Polymerase-Kettenreaktion [PCR].

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG:

Von akuten Atemwegsinfektionen (Acute Respiratory Infections, ARIs), einschließlich Sinusitis, Pharyngitis, Bronchitis und Influenza, sind jährlich 20 % der Bevölkerung betroffen. Aufgrund der signifikanten Überschneidung der Symptome und Anzeichen gestalten sich die Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infektionen und die Identifikation der Patienten, die eine Antibiotikatherapie benötigen, für den Arzt schwierig. Die überwiegende Mehrheit der akuten Atemwegserkrankungen wird durch Viren verursacht, für die Antibiotika keinen klinischen Nutzen bieten; dennoch erhalten 30-80 % der Patienten Antibiotika.¹ Die übermäßige Verschreibung von Antibiotika für akute Atemwegserkrankungen ist eine der Hauptursachen für die weltweite Krise der Antibiotikaresistenzen (AMR), die derzeit jährlich für 700.000 Todesfälle verantwortlich ist.² FebriDx[®] beruht auf dualer Biomarker-Technologie, um mit hoher Sensitivität und Spezifität zwischen viralen und bakteriellen akuten Atemwegserkrankungen zu unterscheiden.

Die Möglichkeit, Virusinfektionen schnell zu erkennen, um eine effektive Kohortenbildung zu ermöglichen und die Ausbreitung von Infektionen zu verhindern, ist eine entscheidende Komponente der Infektionsprävention. Durch die Unterscheidung von viruspositiven und virusnegativen Patienten ermöglicht FebriDx[®] die Optimierung von Entscheidungen zur Patientenisolierung und eine präzise Kohortenbildung.

BIOMARKER

MxA (Myxovirusresistenz-Protein A)

MxA wird in Gegenwart einer akuten Virusinfektion erhöht. MxA weist eine niedrige Basalkonzentration von weniger als 15 ng/ml, eine kurze Induktionszeit von 1–2 Stunden und eine lange Halbwertszeit von 2,3 Tagen auf, weshalb es ideal als Marker für eine virale Infektion geeignet ist.⁵ MxA-Proteinexpression im peripheren Blut ist zahlreichen klinischen Studien zufolge ein sensibler und spezifischer Marker für eine akute virale Infektion.⁵⁻¹⁰

CRP (C-reaktives Protein)

CRP ist ein unspezifisches Akute-Phase-Protein, das bei einem entzündlichen Prozess zunimmt, insbesondere nach einer schweren Infektion. Eine bakterielle Infektion ist ein starker Stimulus für einen deutlich erhöhten CRP-Spiegel, der innerhalb von 4–6 Stunden nach der Infektion auftritt und nach 36 Stunden sein Maximum erreicht.^{11,12} Einige Virusinfektionen, darunter Influenza, Adenovirus und SARS-CoV-2, führen zu einem erheblichen Anstieg des CRP-Spiegels.^{3,13-15}

Multiplex-Ergebnismuster

Für sich alleine ist weder MxA noch CRP sensitiv oder spezifisch genug für eine Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infektionen. Ein niedriger CRP-Spiegel ist sehr sensitiv, aber unspezifisch zur Bestätigung einer bakteriellen Infektion. In hohen Konzentration ist CRP sehr spezifisch für eine bakterielle Infektion, hat aber eine niedrige Sensitivität. MxA ist nur für Virusinfektionen spezifisch und der Spiegel ist bei einer bakteriellen Infektion nicht erhöht. Der FebriDx[®]-Test erzeugt ein Multiplex-Ergebnismuster, indem er erhöhte MxA- und CRP-Spiegel simultan nachweist um virale und bakterielle Infektionsätiologie voneinander zu unterscheiden.^{4,16-18}

TESTPRINZIP

Der FebrIDx®-Test ist ein 10-minütiger Lateral-Flow-Immunoassay in einem Kunststoffgehäuse, das eine eingebaute einziehbare Lanzette, ein Blutentnahme- und Transferröhrchen sowie einen Pufferfreisetzungsmechanismus enthält. FebrIDx® verwendet monoklonale Anti-MxA- und Anti-CRP-Antikörper zum gleichzeitigen Nachweis von MxA am medizinischen Entscheidungspunkt von ca. 40 ng/ml und CRP von ca. 20 mg/l Serumäquivalent.

Wenn in den Blutproben aus der Fingerbeere ein erhöhter MxA- oder CRP-Spiegel enthalten ist (an oder über dem jeweiligen Grenzwert), erscheint die entsprechende Testlinie im Ergebnisfenster. FebrIDx® enthält auch eine Kontrolllinie zur Anzeige des korrekten Probenflusses und gültiger Ergebnisse.

Mitgelieferte Materialien

- 25 Tests zum einmaligen Gebrauch
- 1 Packungsbeilage

Nicht mitgelieferte Materialien

- Kurzzeitmesser
- Alkohol
- Verbandmull
- Steriler Verband

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Nur für den Einsatz in der In-vitro-Diagnostik.
2. Den FebrIDx®-Test erst unmittelbar vor der Verwendung aus dem versiegelten Folienbeutel nehmen. Den Test nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist.
3. Den FebrIDx®-Test nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
4. Bei Entnahme und Handhabung der Blutproben aus der Fingerbeere die üblichen Vorsichtsmaßnahmen befolgen.
5. Alle Proben sind als potenziell gefährlich zu betrachten und wie eine infektiöse Substanz zu handhaben.
6. Vor und nach der Durchführung des Tests die Hände waschen und beim Umgang mit den Proben Einweghandschuhe tragen.
7. Die Lanzette ist steril, bis die Schutzlasche abgenommen wird. Die Lanzette darf nicht verwendet werden, wenn die Schutzlasche nicht fest aufsitzt.
8. Der FebrIDx®-Test ist für den Ablauf in einer festgelegten Reihenfolge ausgelegt und verfügt über Sperrmechanismen, die ein Überspringen des vorherigen Schrittes ausschließen.
9. Der FebrIDx®-Test ist ein Artikel zum einmaligen Gebrauch ohne wiederverwendbare Komponenten. In Übereinstimmung mit den regionalen, überregionalen und nationalen Vorschriften sind geeignete Methoden zur Handhabung und Entsorgung festzulegen.
10. Der FebrIDx®-Test muss visuell abgelesen werden. Personen mit beeinträchtigter Farbwahrnehmung sollten das Testergebnis nicht auswerten.
11. Für die Auswertung der Testergebnisse wird eine hell erleuchtete Umgebung empfohlen.

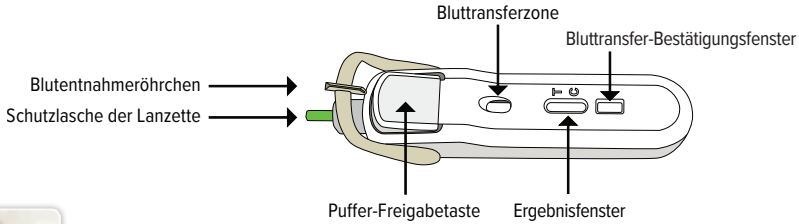
AUFBEWAHRUNG UND STABILITÄT

Den FebrIDx®-Test bei 4–25 °C (39–77 °F) aufbewahren. Der FebrIDx®-Test ist ungeöffnet bis zu dem auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

HÖHE ÜBER NORMAL-NULL und RELATIVE LUFTFEUCHTIGKEIT (RL)

Der FebrIDx®-Test zeigte bei Tests in Höhen von 0–2000 Metern über Normal-Null und einer RL von 5–85 % akzeptable Ergebnisse.

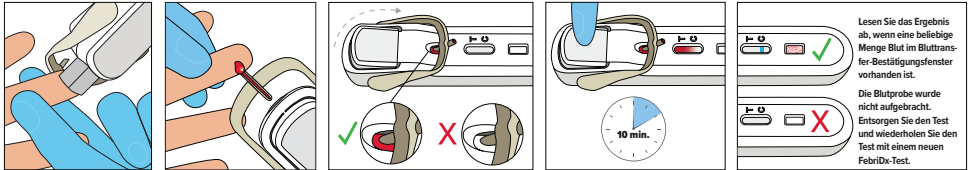
TESTKOMPONENTEN



Unbenutzter Test

Ein unbenutzter Test bzw. ein Test, der noch nicht durch Druck auf die **Puffer-Freigabetaste** aktiviert wurde, weist drei schwache **orange** Linien im **Ergebnisfenster** auf.

TESTVERFAHREN - Das Verfallsdatum auf allen Verpackungen prüfen.



1 Fingerpunktion vornehmen

2 Blut entnehmen

3 Blut abgeben

4 Puffer abgeben

5 Überprüfung des Bluttransfers

- Den Folienbeutel an der angegebenen Perforationsstelle aufreißen und den Test unmittelbar vor der Durchführung entnehmen.
- Bei Entnahme und Handhabung der Blutproben aus der Fingerbeere die üblichen Vorsichtsmaßnahmen befolgen.
- Zum Entfernen der Schutzlasche der Lanzette drehen und ziehen. Die Lanzette fest aufdrücken, um die Haut zu punktieren. Den ersten Blutropfen mit Verbandmull wegwischen. Den Finger sanft massieren, um den Blutfluss anzuregen, damit ein Blutropfen am Finger hängen bleibt.
- Das Blutentnahmeröhrchen in einem 45-Grad-Winkel unter dem Finger platzieren, so dass es mit dem hängenden Blutropfen in Kontakt kommt. Direkten Kontakt mit dem Finger des Patienten vermeiden. **STELLEN SIE SICHER, DASS DAS BLUTENTNAHMERÖHRCHEN VOLLSTÄNDIG GEFÜLLT IST.**

Hinweis: Die Kapillarwirkung saugt automatisch die Blutprobe in das Blutentnahmeröhrchen.

- Sobald sich das Blutentnahmeröhrchen mit Blut gefüllt hat, dieses über die Bluttransferrzone schwenken.

STELLEN SIE SICHER, DASS DAS BLUT AUF DEN TESTSTREIFEN ÜBERTRAGEN WIRD. Vor dem Fortfahren mit Schritt 6 ~5-10 Sekunden warten.

Hinweis: Falls das Blut nicht sofort an den Teststreifen abgegeben wird, das Blutentnahmeröhrchen wieder in die ursprüngliche Position schwenken und zusätzliches Blut in das Röhrchen hinzufügen. Es wird Widerstand geben. Sobald sich das Blutentnahmeröhrchen gefüllt hat, dieses über die Bluttransferrzone schwenken.

STELLEN SIE SICHER, DASS DAS BLUT AUF DEN TESTSTREIFEN ÜBERTRAGEN WIRD. Vor dem Fortfahren mit Schritt 6 ~5-10 Sekunden warten.

- Den Test auf eine ebene Fläche legen. **Vor der Freigabe des Puffers muss Blut auf dem Teststreifen sichtbar sein.** Den Test aktivieren, indem die Puffer-Freigabetaste fest und vollständig gedrückt wird, um den Puffer abzugeben. Die Puffer-Freigabetaste sollte innerhalb von 1 Minute nach dem Transfer der Blutprobe gedrückt werden.

Hinweis: Falls innerhalb von 25 bis 30 Sekunden keine Flüssigkeit zu sehen ist, die Puffer-Freigabetaste erneut drücken.

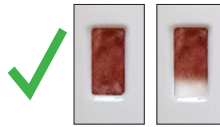
- Ergebnisse nach 10 Minuten ablesen. Wenn sich das Blut nach 10 Minuten noch nicht aufgelöst hat, müssen Sie warten, bis sich der Hintergrund aufgehellt hat, bevor Sie das Testergebnis ablesen. Den Test nach Ablauf von 1 Stunde nicht mehr ablesen. Den Test in den dafür vorgesehenen Behältern für biologische Gefahrenstoffe entsorgen.

ÜBERPRÜFUNG DES BLUTTRANSFERS

Prüfen Sie, ob sich die Farbe des **Bluttransfer-Bestätigungsfensters** von weiß zu **pink/rot** geändert hat. Dies zeigt an, dass die Blutprobe korrekt aufgebracht wurde.

Wenn sich die Farbe des **Bluttransfer-Bestätigungsfensters** nicht von weiß zu **pink/rot** ändert, wurde die Blutprobe nicht korrekt aufgebracht und der Test muss wiederholt werden.

Bluttransfer-Bestätigungsfenster



Lesen Sie das Ergebnis ab, wenn eine beliebige Menge Blut im Bluttransfer-Bestätigungsfenster vorhanden ist.



Die Blutprobe wurde nicht aufgebracht. Entsorgen Sie den Test und wiederholen Sie den Test mit einem neuen FebrIDx-Test.

TESTERGEBNISSE

Eine **blaue** Kontrolllinie muss im **Ergebnisfenster** sichtbar sein, damit das Ergebnis gültig ist.



Positives Ergebnis

Die positiven Ergebnislinien erscheinen als **rote** bzw. **schwarze** Linien im **Ergebnisfenster**. Eine ungleichmäßige oder unvollständige Ergebnislinie geht auf eine ungleichmäßige Probenverteilung auf dem Teststreifen zurück. Auch wenn die Ergebnislinie nur schwach gefärbt, unvollständig über die Breite des Teststreifens verteilt oder farblich ungleichmäßig ist, muss sie als positiv gewertet werden. Ein positives Ergebnis zeigt das Vorhandensein von erhöhten MxA- und/oder CRP-Proteinen an.

* Eine Koinfektion kann nicht ausgeschlossen werden. Die Inzidenz von Koinfektionen ist niedrig und variiert abhängig von der Schwere der Erkrankung und der Umgebung.



Negatives Ergebnis

Falls nur eine **blaue** Kontrolllinie im **Ergebnisfenster** sichtbar ist, gilt der Test als negativ. Ein negatives Ergebnis zeigt die Abwesenheit von erhöhten MxA- und CRP-Proteinen an.



Ungültiges Ergebnis

Wenn keine **blaue** Kontrolllinie sichtbar ist, ist das Ergebnis ungültig. Bei einem ungültigen Ergebnis muss der Test verworfen und der Patient mit einem neuen FebrIDx®-Test erneut getestet werden. Für den Wiederholungstest eine neue Punktionsstelle an einem anderen Finger des Patienten auswählen.

Falls sich der Hintergrund des **Ergebnisfensters** nach 30 Minuten nicht ausreichend aufgehellt hat, um die Ergebnisse auszuwerten, den Test verworfen und den Patienten mit einem neuen FebrIDx®-Test erneut testen.

QUALITÄTSKONTROLLE

Kontrolllinie

Eine **blaue** Kontrolllinie muss im **Ergebnisfenster** sichtbar sein, damit das Ergebnis gültig ist. Wenn keine **blaue** Kontrolllinie sichtbar ist, ist das Ergebnis ungültig.

Bluttransfer-Bestätigungsfenster

Prüfen Sie, ob sich die Farbe des **Bluttransfer-Bestätigungsfensters** von weiß zu **pink/rot** geändert hat. Dies zeigt an, dass die Blutprobe korrekt aufgebracht wurde.

Wenn sich die Farbe des **Bluttransfer-Bestätigungsfensters** nicht von weiß zu **pink/rot** ändert, wurde die Blutprobe nicht korrekt aufgebracht und der Test muss wiederholt werden.

Externe Kontrollen

Externe Kontrollen können verwendet werden, um die korrekte Funktion der Reagenzien und des Assays zu bestätigen. FebrIDx®-externe Kontrollen sind direkt über Lumos Diagnostics erhältlich und bestehen aus einer (1) Positivkontrolle und einer (1) Negativkontrolle. Hinweise zur Verwendung sind der Packungsbeilage der FebrIDx®-externen Kontrollen zu entnehmen. Wenn die FebrIDx®-externen Kontrollen nicht wie erwartet funktionieren, den Test wiederholen. Wenn die externen Kontrollen bei Wiederholungstests versagen, keine Tests an Patienten durchführen und den technischen Support von Lumos Diagnostics kontaktieren.

EINSCHRÄNKUNGEN

1. Der FebrIDx®-Test wird am besten innerhalb von drei (3) Tagen nach dem Einsetzen eines neuen Fiebers und sieben (7) Tage nach dem Einsetzen von Atemsymptomen verwendet. Symptomatische Patienten mit Verdacht auf COVID-19 können bis zu 14 Tage nach Auftreten der Symptome getestet werden.
2. Es darf nur frisches Kapillarblut (aus einem Stich in die Fingerbeere) für den FebrIDx®-Test verwendet werden. Venöses Blut darf NICHT verwendet werden.
3. Das Blutentnahmeröhrchen muss vollständig gefüllt und auf den Teststreifen aufgebracht werden, damit der Test ordnungsgemäß ablaufen kann. Wenn nicht genügend Blutprobenvolumen auf den Test aufgebracht wird, sind falsche Ergebnisse möglich.
4. Unter den folgenden Bedingungen sind falsche Ergebnisse möglich:
 - Aktueller eingeschränkter Immunstatus oder Einsatz von Immunsuppressiva
 - Aktueller Einsatz von Antinfektiva
 - Aktueller Einsatz einer Interferontherapie (z. B. bei multipler Sklerose, HIV, Hepatitis B/C)
 - Impfung mit Lebendviren innerhalb der vorherigen 30 Tage
 - Schweres Trauma, umfangreicher chirurgischer Eingriff oder schwere Verbrennungen innerhalb der vorherigen 30 Tage
 - Chronisches Fieber, das länger als 7 Tage anhält und nicht im Verdacht steht, mit SARS-CoV-2 in Verbindung zu stehen
5. FebrIDx® kann bakterielle Besiedlungen, lokalisierte Infektionen oder periodische Virusausscheidungen ohne zugehörige systemische Antwort des Wirts nicht identifizieren.
6. Rheumafaktor (RF) ≥ 100 IE/ml (normaler RF: 15 IE/ml) kann in sehr seltenen Fällen eine MxA-Linie erzeugen.
7. Das Ablesen von Ergebnissen vor dem Ablauf von 10 Minuten oder nach 1 Stunde kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.

ERWARTETE WERTE

Die Prävalenz von ARI schwankt im Jahresverlauf und je nach Region, wobei ein Ausbruch typischerweise im Herbst und Winter erfolgt. ARIs sind die häufigste Morbiditätsursache mit einem Anteil von 20 % aller Arztbesuche, 30 % aller Arbeitsausfalltage und 75 % aller Antibiotikaverschreibungen.¹⁷

Fast die Hälfte der Patienten, die sich mit Atemsymptomen in der Ambulanz vorstellen, haben keine Infektion.^{16,17} Ein negativer FebrIDx®-Test bei einem symptomatischen Patienten kann auf eine nicht-infektiöse Erkrankung hinweisen, z. B. auf umweltbedingte Auslöser von Atemwegserkrankungen, allergische Rhinitis, Autoimmunerkrankungen, subklinische oder frühere Infektionen. Symptomatische Patienten, die ein negatives FebrIDx®-Ergebnis hatten, wiesen weder eine Infektion mit Standard-Labortests nach,^{16,17} noch suchten sie einen Gesundheitsdienstleister mit einer sich verschlimmernden Krankheit auf, die eine Behandlung erforderte.¹⁹

KLINISCHE EVIDENZ

FebrIDx® wurde in mehreren prospektiven, multizentrischen, verblindeten klinischen Studien mit ungeschulten Anwendern evaluiert, um die diagnostischen Leistungsmerkmale des FebrIDx®-Tests zur Identifizierung einer Immunantwort des Wirts und zur Differenzierung von viralen oder bakteriellen, ambulant erworbenen febrilen akuten Atemwegsinfektionen im Vergleich zum Referenzstandard (standardisierte mikrobiologische und Labortests, die von klinischen Experten beurteilt werden) zu bestimmen.^{10,16,17} Patienten im Alter von 1 Jahr und älter, die sich innerhalb von 3 Tagen nach akutem Fieberbeginn und innerhalb von 7 Tagen mit neu auftretenden Atemsymptomen, die auf eine ambulant erworbene akute Atemwegsinfektion hindeuten, in einer Hausarztpraxis, einer Notfallambulanz oder einer Notaufnahme vorstellten, wurden in die Studie aufgenommen.

Virustests:

- FilmArray® PCR: Influenza A/B, Adenovirus, RSV, Parainfluenzavirus 1-4, Metapneumovirus, Coronavirus nicht vom Typ SARS-CoV-2 und Rhinovirus
- Ergänzende Echtzeit-Reverse-Transkriptase-PCR für EBV, HSV und CMV
- EBV-IgM-Serologie

Bakterientests:

- FilmArray®-PCR auf atypische Bakterien: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Mund-Rachen-Kulturen (Blut, Schokolade und MacConkey-Platten)

Labortests:

- Procalcitonin (PCT) und Leukozytenzahl (WBC), Lymphozyten und Prozentsatz der unreifen Leukozyten (Banden)

Ein zusammengesetzter Referenztestalgorithmus, der von einem Expertengremium von Ärzten beurteilt wurde, diente als Referenzstandard, mit dem FebrIDx[®] verglichen wurde. Jeder Patient wurde den folgenden Referenztests unterzogen: (1) Bakterienkultur aus einem Rachenabstrich; (2) kombinierte Nasen-Rachen- und Mund-Rachen-Probe (NP/OP-Probe) für die Multiplex-PCR mit dem FilmArray[®] Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, Frankreich); (3) kombinierte NP/OP-Probe für die Echtzeit-Reverse-Transkriptase-PCR auf EBV, HSV und CMV; (4) EBV-IgM-Serum-Antikörper-Test mit dem Immunosimplicity[®] IS-EBV-VCA-IgM-Testkit (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, USA); (5) Serum-PCT-Konzentrationsmessung mit dem BRAHMS PCT Kryptor[™] (ThermoFisher Scientific; Waltham, MA, USA); (6) Leukozytenzahl mit Differenzialblutbild der Stabkernigen und (7) MxA-Protein-ELISA und CRP-Enzymimmunoassay (Biocheck; Foster City, CA, USA). Die Referenztests wurden in einem Zentrallabor durchgeführt und gegenüber den Patienten, behandelnden Ärzten sowie dem Studienpersonal, das die FebrIDx[®]-Tests durchführte, verblindet.

Im Referenztestalgorithmus wurde ein Patient als von einer bakteriellen Infektion betroffen eingestuft, wenn eines der folgenden 5 Kriterien erfüllt war: (1) Rachenkultur positiv für ein Bakterium, das häufig eine Pharyngitis verursacht (β -hemolytische Streptococci der Gruppen A und C, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) mit PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (2) Rachenkultur positiv für jegliche andere Bakterien mit PCT $\geq 0,15$ ng/ml; (3) NP/OP-Probe mittels PCR positiv für atypische Bakterien (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) mit PCT $\geq 0,1$ ng/ml; (4) PCT $\geq 0,25$ ng/ml ohne identifizierten Erreger; (5) PCT $\geq 0,15$ ng/ml mit Leukozytenzahl ≥ 15.000 Zellen/ μ l oder Vorliegen von Stabkernigen ohne identifizierten Erreger.

Eine bakterielle Besiedlung des Rachens wurde von einer echten systemischen bakteriellen Infektion unterschieden, wenn in der Abwesenheit eines erhöhten PCT-Spiegels ein Wachstum der Zellkultur vorlag (Maß für die Immunantwort des Wirts). Patienten mit einem negativen FebrIDx[®]-Ergebnis ohne identifizierten Erreger und einem normalen PCT (fehlende Immunantwort des Wirts) wurden als negativ für eine Infektion angesehen.

Im Referenztestalgorithmus wurde ein Patient als von einer viralen Infektion betroffen eingestuft, wenn eines der folgenden 3 Kriterien erfüllt war: (1) NP/OP-Probe mittels PCR positiv für Influenza A oder B, Adenovirus, RSV, Humanes Metapneumovirus, Parainfluenza-Viren 1-4, CMV und HSV; (2) NP/OP-Probe mittels PCR positiv für EBV und Serum-IgM positiv für EBV; (3) PCT zwischen 0,15 ng/ml und 0,25 ng/ml mit Leukozytenzahl < 15.000 Zellen/ μ l ohne Stabkernige und ohne identifizierten Erreger.

Patienten, die die Kriterien für eine bakterielle oder virale Infektion nicht erfüllten, wurden als negativ mittels Referenztestalgorithmus eingestuft.

LEISTUNGSDATEN DES FEBRIDX[®]-TESTS

Prospektive, multizentrische klinische Studien (diagnostische Leistung des FebrIDx[®]: bakterielle vs. virale Atemwegsinfektionen)

- ARI-Kohorte¹⁶⁻¹⁷
 - 429 Patienten mit akuter Atemwegsinfektion, die innerhalb von 7 Tagen symptomatisch und innerhalb von 3 Tagen nach der Vorstellung fieberhaft waren und die ≥ 1 Jahr alt waren, wurden für die ambulante Behandlung aufgenommen. 425 symptomatische akute Atemwegsinfektionen wurden in die Analysen einbezogen
 - 4 Patienten wurden vor der Analyse ausgeschlossen (3 hatten unzureichende Referenzstandardtests zur Bestimmung der endgültigen Diagnose und 1 hatte einen ungültigen FebrIDx[®]-Test)
- Ergebnisse
 - 16 % (66/425) bakteriell
 - 46 % (196/425) viral
 - 38 % (163/425) negatives

Zusammenfassung der diagnostischen Leistung des FebrIDx [®] (bakterielle vs. virale Atemwegsinfektionen)						
Studie (Stichprobenumfang)	Fieber (manifestiert oder berichtet)	Diagnose	PPA [95%-KI]	NPA [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Manifestiert bei der Aufnahme (55 %)	Bakteriell	95 % [77–100]	94 % [88–98]	76 % [59–87]	99 % [93–100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Bakteriell	85 % [69–95]	93 % [89–96]	69 % [56–79]	97 % [94–99]
Selbst (n = 205) ¹⁷	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Bakteriell	80 % [59–93]	93 % [90–97]	63 % [45–79]	97 % [94–99]

PPA, Positive Übereinstimmung in Prozent; NPA, Negative Übereinstimmung in Prozent; PPV, Positiver Vorhersagewert; NPV, Negativer Vorhersagewert; KI, Konfidenzintervall

Studie (Stichprobenumfang)	Fieber (manifestiert oder berichtet)	Diagnose	PPA [95%-KI]	NPA [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Manifestiert bei der Aufnahme (55 %)	Viral	90 % [81–96]	78 % [62–89]	89 % [82–93]	80 % [67–89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Viral	90 % [83–94]	76 % [66–84]	83 % [77–87]	85 % [77–90]
Selbst (n = 205) ¹⁷	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Viral	87 % [75–95]	83 % [77–89]	64 % [53–75]	95 % [90–98]

PPA, Positive Übereinstimmung in Prozent; NPA, Negative Übereinstimmung in Prozent; PPV, Positiver Vorhersagewert; NPV, Negativer Vorhersagewert; KI, Konfidenzintervall

DIAGNOSTISCHE LEISTUNG DES FEBRIDX® IN PROSPEKTIVEN KLINISCHEN STUDIEN:

Virusinfektion bei Patienten mit Verdacht auf COVID-19

Während der ersten Welle (März-April 2020) der COVID-19-Pandemie wurden zwei Beobachtungsstudien aus dem klinischen Alltag zur Bewertung von FebriDx® bei hospitalisierten Patienten mit Verdacht auf COVID-19 durchgeführt.^{3,4} Die Berechnung der Messgrößen für die Diagnosegenauigkeit erfolgte auf der Grundlage der FebriDx®-Ergebnisse im Vergleich zum Referenzstandard (i) der SARS-CoV-2-PCR für kombinierte Nasen- und Rachenabstriche³ und/oder des SARS-CoV-2-Serumantikörpertests⁴ sowie der wahrscheinlichen Falldefinition für COVID-19 des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (jede Person, die die klinischen Kriterien mit einem epidemiologischen Zusammenhang erfüllt, oder jede Person, die die diagnostischen Kriterien erfüllt [radiologischer Nachweis vereinbar mit COVID-19]).^{20,21}

- 248 symptomatische Patienten mit Verdacht auf COVID-19 wurden in der Notaufnahme und im stationären Bereich aufgenommen.³
 - o 48 % (118/248) der Kohorte hatten SARS-CoV-2 mittels PCR bestätigt (ECDC/CDC-Definition für bestätigte COVID-19).
 - o 50 % (125/248) der Kohorte erfüllten die ECDC/CDC-Falldefinition für wahrscheinliche (n = 7) oder bestätigte (n = 118) COVID-19.
- 47 symptomatische Patienten mit Verdacht auf COVID-19 wurden in der Notaufnahme und im stationären Bereich aufgenommen.⁴
 - o 66 % (31/47) hatten SARS-CoV-2 mittels PCR bestätigt.
 - o Bei 74 % (35/47) lag eine COVID-19-Diagnose vor (n = 31 mittels PCR bestätigt; n = 3 erfüllten die wahrscheinliche ECDC/CDC-Falldefinition für COVID-19 in Verbindung mit Antikörpern)

ERGEBNISSE

	n	Sensitivität [95%-KI]	Spezifität [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
FebriDx® vs. SARS-CoV-2-PCR ³	248	93 % 110/118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebriDx® vs. wahrscheinliche Falldefinition (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
SARS-CoV-2-PCR, positiver Antikörpertest oder wahrscheinliche Falldefinition (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebriDx® vs. bakterielle Infektion ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

UNTERSUCHUNGEN ZUR PRÄZISION UND REPRODUZIERBARKEIT

Die Proben wurden in frischem EDTA-Vollblut mit rekombinanten MxA- und CRP-Proteinen angesetzt. Sechs (6) Proben, bestehend aus einer Kombination aus keinem Analyten, C5- und C95-Konzentrationen von MxA und CRP, wurden getestet.²² Insgesamt wurden 1080 Bestimmungen von ungeschulten Anwendern in drei (3) verschiedenen Einrichtungen an fünf (5) Tagen. Die Studie konnte die Gesamtreproduzierbarkeit über drei (3) Materialchargen, drei (3) getrennte Einrichtungen und sechs (6) verschiedene Anwender hinweg nachweisen.

Studie	Ergebnisse
Reproduzierbarkeit in der Serie	83,3 [*] -100 %
Reproduzierbarkeit innerhalb eines Tages	91,7-100 %
Reproduzierbarkeit innerhalb des Labors	96,7-99,2 %
Gesamtproduzierbarkeit	97,8 %

*Ein Tag, ein Anwender. Ansonsten lag die Reproduzierbarkeit in der Serie zwischen 91,7 und 100 %.

STÖRSUBSTANZEN

Im Rahmen der Verifizierungsstudie für Störsubstanzen wurde der Einfluss von Substanzen, die in Proben gefunden werden könnten, auf die analytische Spezifität und analytische Sensitivität des FebriDx[®]-Tests untersucht. Diese Bewertung erfolgte durch die Evaluierung von jeweils drei Replikaten einer Probenserie, die MxA und CRP in der C95-Konzentration (d. h. niedrig positiv) und in negativen Konzentrationen in Vollblut enthielt, das mit Störsubstanzen versetzt war. Die positive und negative Interferenz mit den potenziell Störsubstanzen wurde von drei unabhängigen, gegenüber der Probenzusammensetzung verblindeten Wissenschaftlern bewertet.

Die folgenden Substanzen wurden mit dem FebriDx[®]-Test bewertet und an den aufgeführten Testkonzentrationen als nicht störend eingestuft:

Testsubstanz	Konzentration
Acetaminophen	15,6 mg/dl
Acetylsalicylsäure	3 mg/dl
Alkohol	789 mg/dl
Azithromycin	1,11 mg/dl
Biotin	3500 ng/ml
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizin-HCl	0,435 mg/dl
Coffein	10 mg/dl
Dextromethorphan	1,56 ug/dl
Doxycyclin	1,8 mg/dl
Furosemid	1,59 mg/dl
HAMA	524,6 ng/ml
Hämoglobin	1000 mg/dl
Ibuprofen	21,9 mg/dl
Imipenem	18 mg/dl

Testsubstanz	Konzentration
Konjugiertes Bilirubin	40 mg/dl
Levofloxacin	3,6 mg/dl
Loratadin	0,5 mg/dl
Nicotin	0,097 mg/dl
Oxymetazolin-HCl	0,09 mg/dl
Phenylephrin	0,003 mg/dl
Prednisolon	0,120 mg/dl
Protein (Gesamt)	9 g/dl
Rheumafaktor (RF)	50 IE/ml
Salmeterol	6,03 ug/dl
Tiotropium	4,80 ng/dl
Triglyceride	1500 mg/dl
Unkonjugiertes Bilirubin	40 mg/dl
Vancomycin	12 mg/dl

USO PREVISTO

FebriDx[®] es un inmunoensayo rápido para la detección visual, cualitativa e in vitro de niveles elevados de la proteína A de resistencia al Myxovirus (MxA) y de la proteína C reactiva (CRP) directamente a partir de un pinchazo de sangre entera. La prueba mide la respuesta inmunitaria a una presunta infección bacteriana o vírica en pacientes de 1 año o más que se presentan en los 7 días siguientes a la aparición de nuevos síntomas respiratorios compatibles con una infección respiratoria aguda adquirida en la comunidad.

La prueba FebriDx[®] ayuda a diagnosticar y diferenciar las infecciones respiratorias agudas bacterianas y víricas. FebriDx[®] no está destinado a diagnosticar ninguna bacteria o virus específico.

La prueba está indicada para uso profesional y deberá utilizarse junto con otros datos clínicos, como información de laboratorio, radiográfica y epidemiológica.

Los resultados negativos no excluyen la presencia de una infección respiratoria y no deberán utilizarse como base única del diagnóstico, del tratamiento o de otras decisiones clínicas y relacionadas con la atención al paciente. Además de utilizar radiografía y la presentación clínica para facilitar el diagnóstico, pueden utilizarse otras pruebas de laboratorio (p. ej., cultivos bacterianos y víricos, inmunofluorescencia y la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) para confirmar la presencia de un patógeno respiratorio específico.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN:

Las infecciones respiratorias agudas (IRA), tales como sinusitis, faringitis, bronquitis y gripe, afectan a un 20 % de la población cada año. Dada la considerable coincidencia de síntomas y signos, es difícil para los médicos diferenciar la infección vírica de la bacteriana e identificar a los pacientes que necesitan tratamiento antibiótico. La gran mayoría de las IRA están causadas por virus, para los que los antibióticos no aportan ningún beneficio; pese a ello, el 30-80 % de los casos se trata con antibióticos.¹ La excesiva prescripción de antibióticos para las IRA es uno de los principales factores contribuyentes a la crisis mundial de resistencia bacteriana que actualmente causa 700 000 muertes al año.² FebriDx[®] utiliza tecnología de doble biomarcador para lograr una alta sensibilidad y especificidad que permita diferenciar una IRA vírica de una bacteriana.

La capacidad de identificar rápidamente las infecciones víricas para permitir una cohorte eficaz y evitar la propagación de la infección es un componente fundamental del control de la prevención de infecciones. Mediante la diferenciación de los pacientes víricos positivos y negativos, FebriDx[®] puede optimizar las decisiones de aislamiento de los pacientes y permitir una cohorte precisa.

BIOMARCADORES

MxA (proteína A de resistencia al myxovirus)

La MxA aumenta en presencia de una infección vírica aguda. La MxA tiene una baja concentración basal de menos de 15 ng/ml, un tiempo de inducción rápido de 1-2 horas y una semivida larga de 2,3 días, lo que la convierte en un marcador ideal de infección vírica.⁵ Numerosos estudios clínicos han demostrado que la expresión de la proteína MxA en la sangre periférica es un marcador sensible y específico de infección vírica aguda.⁵⁻¹⁰

CRP (proteína C-reativa)

La CRP es una proteína no específica de fase aguda que aumenta durante el proceso inflamatorio, especialmente después de una infección grave. La infección bacteriana es un potente estímulo de un considerable aumento de los niveles de CRP, que tiene lugar en las 4-6 horas posteriores a la infección y alcanza su máximo tras 36 horas.^{11,12} Algunas infecciones víricas, como la gripe, el adenovirus y el SARS-CoV-2, provocan un aumento significativo de la PCR.^{3,13-15}

Patrón multiplexado de resultados

Aisladamente, ni la MxA ni la CRP por sí solas son suficientemente sensibles o específicas para diferenciar una infección vírica de una bacteriana. A niveles bajos, la CRP es muy sensible, pero no específica, a la hora de confirmar una infección bacteriana. A niveles elevados, la CRP se vuelve muy específica para la infección bacteriana pero tiene una sensibilidad baja. La MxA es específica para la infección vírica y no se eleva en una infección bacteriana. La prueba FebriDx[®] produce un patrón multiplexado de resultados mediante la detección simultánea de niveles elevados de MxA y CRP a la vez para diferenciar la etiología infecciosa vírica de la bacteriana.^{4,16-18}

PRINCIPIOS DE LA PRUEBA

La prueba FebriDx® es un inmunoensayo de flujo lateral de 10 minutos dentro de una carcasa de plástico que incorpora una lanceta retráctil integrada, tubo de recogida y transferencia de sangre, y mecanismo de liberación de tampón. FebriDx® utiliza anticuerpos monoclonales anti-MxA y anti-CRP para detectar simultáneamente una concentración de MxA en el punto de decisión médica de aproximadamente 40 ng/ml y de CRP de aproximadamente 20 mg/l su equivalente en suero.

Si las muestras de sangre de punción dactilar contienen niveles altos de MxA o CRP iguales o por encima de sus niveles umbrales respectivos, la línea correspondiente de la prueba aparecerá en la ventana de resultado. FebriDx® contiene también una línea de control para indicar el flujo correcto de la muestra y los resultados válidos.

Materiales suministrados

- 25 pruebas para un solo uso
- 1 prospecto

Materiales no suministrados

- Cronómetro
- Alcohol
- Gasa
- Apósito estéril

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

1. Solo para uso diagnóstico in vitro.
2. Mantenga la prueba FebriDx® en su bolsa sellada de papel de aluminio hasta justo antes de utilizarla. Si la bolsa de aluminio está dañada, no use la prueba.
3. No utilice la prueba FebriDx® después de su fecha de caducidad.
4. Tome las precauciones habituales al recoger y manipular muestras de un pinchazo de sangre entera.
5. Todas las muestras deben considerarse potencialmente peligrosas y manipularse del mismo modo que un agente infeccioso.
6. Lávese las manos antes y después de realizar la prueba y utilice guantes desechables mientras manipula las muestras.
7. La lanceta es estéril hasta que se le quita la tapa protectora. No utilice la lanceta si la tapa protectora no está fijada en posición.
8. La prueba FebriDx® está diseñada para proceder en orden secuencial y existen mecanismos de bloqueo para impedir que se omitan pasos.
9. La prueba FebriDx® es un artículo para un solo uso sin componentes reutilizables. Deben establecerse métodos de manipulación y eliminación adecuados según la normativa local, regional y nacional.
10. La prueba FebriDx® requiere una lectura visual. No interprete el resultado de la prueba si tiene alterada la visión de los colores.
11. Se recomienda un entorno con iluminación intensa para la interpretación de los resultados de la prueba.

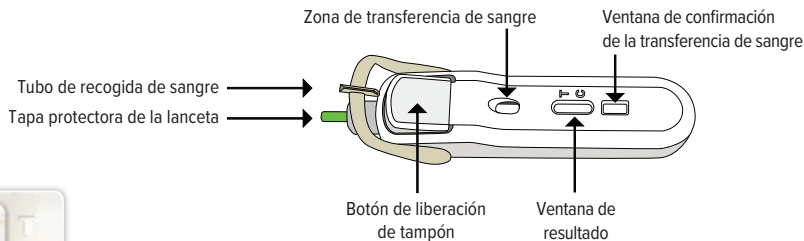
ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacene la prueba FebriDx® entre 4 y 25 °C (39 y 77 °F). Sin abrir, las pruebas FebriDx® son estables hasta las fechas de caducidad impresas en su envase.

ALTITUD Y HUMEDAD RELATIVA

La prueba FebriDx® dio resultados aceptables cuando se realizó a altitudes entre 0 y 2000 metros y con una humedad relativa del 5 al 85 %.

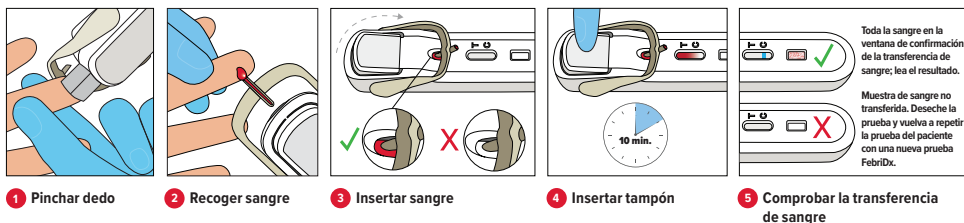
COMPONENTES DE LA PRUEBA



Una Prueba Sin Usar

Una prueba sin usar, o una prueba que aún no se haya activado presionando el **botón de liberación del tampón**, presentará 3 líneas tenues de color **naranja** en la **ventana de resultados**.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA - Compruebe la fecha de caducidad de todos los envases.



1. Rasgue la bolsa de papel de aluminio por la perforación indicada para abrirla y saque la prueba justo antes de realizar la prueba.
2. Tome las precauciones habituales al recoger y manipular una muestra de sangre de punción dactilar.
3. Retuerza y tire para quitar la tapa protectora de la lanceta. Presione firmemente la lanceta para realizar una punción cutánea. Con una gasa, limpie la primera gota de sangre. Masajea suavemente el dedo para estimular el flujo sanguíneo para obtener una gota de sangre que quede colgando del dedo.
4. Coloque el tubo de recogida de sangre en un ángulo de 45 grados por debajo del dedo, de forma que haga contacto con la gota de sangre colgante. Evite el contacto directo con el dedo del paciente. **ASEGÚRESE DE QUE EL TUBO DE RECOGIDA DE SANGRE ESTÉ COMPLETAMENTE LLENO.**

Nota: La acción capilar aspirará automáticamente la muestra de sangre al interior del tubo de recogida de sangre.

5. Una vez que el tubo de recogida de sangre esté completamente lleno de sangre, gírelo sobre la zona de transferencia de sangre.

ASEGÚRESE DE QUE LA SANGRE SE TRANSFIERA A LA TIRA REACTIVA. Espere entre 5 y 10 segundos antes de continuar con el paso 6.

Nota: Si la sangre no se transfiere inmediatamente a la tira reactiva, gire el tubo de recogida de sangre de nuevo a su posición original y añada más sangre para llenar el tubo. Se producirá una cierta resistencia. Una vez que el tubo de recogida de sangre esté completamente lleno, gírelo sobre la zona de transferencia de sangre.

ASEGÚRESE DE QUE LA SANGRE SE TRANSFIERA A LA TIRA REACTIVA. Espere entre 5 y 10 segundos antes de continuar con el paso 6.

6. Deje la prueba sobre una superficie plana. **La sangre debe ser visible en la tira reactiva antes de que se libere el tampón.** Active la prueba presionando firme y completamente el botón de liberación del tampón para administrar el tampón. El botón de liberación del tampón debe presionarse antes de que transcurra 1 minuto después de transferir la muestra de sangre.

Nota: Si no se ve ningún líquido en 25 a 30 segundos, vuelva a presionar firmemente el botón de liberación del tampón.

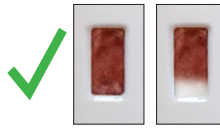
7. Lea los resultados a los 10 minutos exactos. Si la sangre no se ha aclarado a los 10 minutos, espere a que se aclare el fondo antes de leer los resultados de la prueba. No lea los resultados de la prueba después de que transcurra 1 hora. Elimine la prueba en el contenedor de riesgos biológicos adecuado.

COMPROBAR LA TRANSFERENCIA DE SANGRE

Confirme que la **ventana de confirmación de la transferencia de sangre** ha cambiado de blanco a **rosa/rojo** para indicar la correcta transferencia de la muestra de sangre.

Si la **ventana de confirmación de la transferencia de sangre** no cambia a **rosa/rojo**, la muestra no se habrá transferido correctamente y se deberá repetir la prueba.

Ventana de confirmación de la transferencia de sangre



Toda la sangre en la ventana de confirmación de la transferencia de sangre; lea el resultado.



Muestra de sangre no transferida. Deseche la prueba y vuelva a repetir la prueba del paciente con una nueva prueba FebrIDx.

RESULTADOS DE LA PRUEBA

Para que la prueba sea válida, deberá aparecer una línea de control **azul** en la **ventana de resultado**.



Resultado positivo

El resultado positivo se muestra como unas líneas **rojas** o **negras** en la **ventana de resultado**. Una línea de resultado desigual o incompleta se debe a una distribución desigual de la muestra en la tira reactiva. Incluso si la línea de resultado tiene un color desvaído, está incompleta o lo largo del ancho de la tira reactiva o tiene un color desigual, deberá interpretarse como un resultado positivo. Un resultado positivo indica la presencia de un alto nivel de proteínas MxA (Myxovirus resistance protein A) o CRP (C-reactive protein).

* No se puede descartar la coinfeción. La incidencia de coinfeción es baja y varía en función de la gravedad de la enfermedad y del contexto.



Resultado negativo

Si solamente es visible una línea de control **azul** en la **ventana de resultado**, la prueba se considera negativa. Un resultado negativo indica la ausencia de un alto nivel de proteínas MxA y CRP.



Resultado no válido

La ausencia de la línea de control **azul** indica un resultado no válido. Si se obtiene un resultado no válido, la prueba debe desecharse y se debe volver a analizar al paciente utilizando una nueva prueba FebrIDx®. Para volver a analizar al paciente, elija otro lugar de punción en un dedo diferente.

Si el fondo de la **ventana de resultado** no se ha despejado lo suficiente para permitir la interpretación de los resultados después de 30 minutos, deseche la prueba y vuelva a analizar al paciente con una nueva prueba FebrIDx®.

CONTROL DE CALIDAD

Línea de control

Para que la prueba sea válida, deberá aparecer una línea de control **azul** en la **ventana de resultado**. La ausencia de una línea de control **azul** indica un resultado no válido.

Ventana de confirmación de la transferencia de sangre

Confirme que la **ventana de confirmación de la transferencia de sangre** ha cambiado de blanco a **rosa/rojo** para indicar la correcta transferencia de la muestra de sangre.

Si la **ventana de confirmación de la transferencia de sangre** no cambia a **rosa/rojo**, la muestra no se habrá transferido correctamente y se deberá repetir la prueba.

Controles externos

Se pueden utilizar controles externos para demostrar que los reactivos y el ensayo funcionen correctamente. Los controles externos FebrIDx® constan de un (1) control positivo y un (1) control negativo, y se pueden solicitar directamente a Lumos Diagnostics. Consulte el prospecto de los controles externos de FebrIDx® para las instrucciones sobre cómo usarlos. Si los controles externos FebrIDx® no funcionan según lo esperado, repita la prueba. Si los controles externos fallan al repetir la prueba, no realice la prueba en el paciente y póngase en contacto con Asistencia técnica de Lumos Diagnostics.

LIMITACIONES

1. Para hacer un uso óptimo de la prueba FebrIDx[®], esta debe utilizarse durante los tres (3) primeros días del comienzo de la fiebre y durante los siete (7) días del comienzo de los síntomas respiratorios. Los pacientes sintomáticos con sospecha de estar contagiados por COVID-19 pueden someterse a pruebas hasta 14 días después del inicio de los síntomas.
2. La prueba FebrIDx[®] debe realizarse utilizando solamente sangre capilar (obtenida mediante punción digital) reciente. NO SE PUEDE utilizar sangre venosa.
3. El tubo de recogida de sangre debe llenarse completamente y aplicarse a la tira reactiva de la prueba para que esta se ejecute correctamente. Si la prueba se realiza con una cantidad insuficiente de muestra de sangre, es posible que se obtenga un resultado erróneo.
4. Las condiciones siguientes pueden llevar a obtener resultados erróneos:
 - Estado inmunosuprimido actual o uso actual de inmunosupresores
 - Uso actual de antiinfecciosos orales
 - Uso actual de tratamiento con interferón (p. ej., para esclerosis múltiple, VIH, hepatitis B o C)
 - Inmunización vírica en vivo en los últimos 30 días
 - Traumatismo importante, intervención de cirugía mayor y quemaduras graves en los 30 días anteriores
 - Fiebres crónicas de más de 7 días de duración que no se sospeche que estén asociadas con SARS-CoV-2
5. FebrIDx[®] no identificará la colonización bacteriana, las infecciones localizadas ni la propagación vírica periódica sin una respuesta del huésped sistémica asociada.
6. Factor reumatoide (FR) ≥ 100 UI/ml (FR normal: 15 UI/ml) puede producir una línea de MxA en casos muy excepcionales.
7. La lectura de los resultados antes de 10 minutos o después de 1 hora puede producir resultados erróneos.

VALORES ESPERADOS

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas (IRA) varía durante el año y de región a región, con brotes que se producen normalmente durante el otoño y el invierno. Las IRA son la causa principal de morbilidad y representan el 20 % de las consultas médicas, el 30 % del absentismo y el 75 % de todas las prescripciones de antibióticos.¹⁷

Casi la mitad de los pacientes que acuden a una consulta ambulatoria con síntomas respiratorios no presentan infección.^{16,17} Una prueba FebrIDx[®] negativa en un paciente sintomático puede ser indicativa de una enfermedad no infecciosa, p. ej., desencadenante ambiental de una enfermedad respiratoria, rinitis alérgica, infección autoinmune, latente o anterior. Los pacientes sintomáticos que tuvieron un resultado negativo de FebrIDx[®] no presentaron indicios de infección con las pruebas de laboratorio estándar^{16,17} ni volvieron a consulta con un profesional sanitario con un empeoramiento de la enfermedad que requirió tratamiento.¹⁹

INDICIOS CLÍNICOS

FebrIDx[®] se ha evaluado en varios ensayos clínicos prospectivos, multicéntricos, a ciegas con técnicos sin formación previa para determinar las características de rendimiento diagnóstico de la prueba FebrIDx[®] para identificar una respuesta inmunitaria del huésped y diferenciar las IRA febriles extrahospitalarias víricas de las bacterianas en comparación con el patrón de referencia (pruebas microbiológicas y analíticas estandarizadas validadas por expertos clínicos).^{10,16,17} Se consideraron elegibles para su inclusión en el ensayo a los pacientes de 1 año o más de edad que acudieron a atención primaria, atención urgente o a un departamento de emergencias (DE) en los tres (3) primeros días del comienzo de la fiebre o durante los siete (7) días del comienzo de los síntomas respiratorios sugestivos de infección respiratoria alta adquirida en la comunidad.

Pruebas víricas:

- PCR FilmArray[®]: gripe A/B, adenovirus, VRS, virus paragripal 1-4, metaneumovirus, coronavirus distinto a SARS-CoV-2 y rinovirus
- PCR suplementaria con transcriptasa inversa en tiempo real para VEB, VHS y CMV
- Pruebas serológicas de IgM para VEB

Pruebas bacterianas:

- PCR FilmArray[®] para bacterias atípicas: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Cultivos orofaríngeos (placas de sangre, chocolate y MacConkey)

Pruebas de laboratorio:

- Procalcitonina (PCT) y recuento de leucocitos, linfocitos y porcentaje de leucocitos inmaduros (cayados o células en bandas)

Un algoritmo compuesto de pruebas de referencia adjudicado por un panel de médicos expertos como el patrón de referencia con el que FebrIDx[®] se comparó. Cada paciente fue sometido a las siguientes pruebas de referencia: (1) cultivo bacteriano de exudado faríngeo; (2) exudados nasofaríngeo y orofaríngeo (NF/OF) combinados para PCR múltiple con el FilmArray[®] Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Étoile, Francia); (3) exudados NF/OF combinados para PCR con transcriptasa inversa en tiempo real para VEB, VHS y CMV;

(4) anticuerpos séricos anti-IgM de VEB con el kit de prueba Immunosimplicity® IS-EBV-VCA IgM (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, EE. UU.); (5) medición de la concentración sérica de PCT con el analizador BRAHMS PCT Kryptor™ (Thermo Fisher Scientific; Waltham, MA, EE. UU.); (6) recuento de leucocitos con porcentaje diferencial de células en banda, y (7) prueba ELISA de la proteína MxA e inmunoensayo enzimático de la CRP (Biocheck; Foster City, CA, EE. UU.). La prueba de referencia se completó en un laboratorio central sin que la identidad del tratamiento se desvelara a pacientes, clínicos tratantes y personal del estudio que realizó la prueba FebrIDx®.

El algoritmo de la prueba de referencia clasificó a los pacientes como portadores de una infección bacteriana si se cumplió alguno de los 5 criterios siguientes: (1) cultivo de garganta positivo para una bacteria que normalmente causa faringitis (Streptococci β-hemolítico grupos A y C, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) más PCT ≥0,1 ng/ml; (2) cultivo de garganta positivo para cualquier otra bacteria más PCT ≥0,15 ng/ml; (3) muestra NF/OF con PCR positiva para bacterias atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) más PCT ≥0,1 ng/ml; (4) PCT ≥0,25 ng/ml más ningún patógeno identificado; (5) PCT ≥0,15 ng/ml más recuento de leucocitos ≥15 000 células/mcl o presencia de bandas de leucocitos más ningún patógeno identificado.

La colonización bacteriana faríngea se diferenció de las infecciones sistémicas auténticas si la proliferación observada en el cultivo celular se produjo en ausencia de un alto nivel de PCT (medida de la respuesta inmunitaria del huésped). Los pacientes con un resultado negativo en la prueba FebrIDx® sin un patógeno identificado y una PCT normal (respuesta inmunitaria del huésped no detectada) se consideraron negativos respecto a la infección.

El algoritmo de la prueba de referencia clasificó a los pacientes como portadores de una infección vírica si se cumplió alguno de los 3 criterios siguientes: (1) Muestra NF/OF con PCR positiva para gripe A o B, adenovirus, VRS, metaneumovirus humano, virus paragripales 1-4, CMV y VHS; (2) muestra NF/OF con PCR positiva para VEB más IgM sérica positiva para VEB; (3) PCT entre 0,15 ng/ml y 0,25 ng/ml más recuento de leucocitos <15 000 células/mcl más ausencia de células en banda leucocitarias más ningún patógeno identificado.

El algoritmo de la prueba de referencia clasificó a los pacientes que no cumplieron los criterios de infección bacteriana o vírica como negativos.

DATOS DE RENDIMIENTO DE LA PRUEBA FEBRIDX®

Estudios clínicos multicéntricos prospectivos (Rendimiento diagnóstico de FebrIDx®: IRA bacterianas vs. víricas)

- Cohorte de IRA^{16,17}

- Se inscribió a 429 sujetos con IRA sintomáticos en el plazo de 7 días y febriles en el plazo de 3 días del cuadro clínico inicial y que tenían ≥ 1 año de edad en un centro ambulatorio. Se incluyó a 425 pacientes con IRA sintomáticos en los análisis.
- Se excluyó a 4 sujetos antes del análisis (3 tenían pruebas del patrón de referencia insuficientes para determinar el diagnóstico final y 1 tenía una prueba FebrIDx® no válida)
- Resultados
 - 16 % (66/425) con infección bacteriana
 - 46 % (196/425) con infección vírica
 - 38 % (163/425) negativo

Resumen del rendimiento diagnóstico de FebrIDx® (IRA bacterianas vs. víricas)						
Estudio (Tamaño de muestra)	Fiebre (Presente o informada)	Diagnóstico	PCP [IC del 95 %]	PCN [IC del 95 %]	VPP [IC del 95 %]	VPN [IC del 95 %]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Presente en la inscripción (55 %)	Bacteriana	95 % [77-100]	94 % [88-98]	76 % [59-87]	99 % [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Informada en el plazo de 3 días	Bacteriana	85 % [69-95]	93 % [89-96]	69 % [56-79]	97 % [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Informada en el plazo de 3 días	Bacteriana	80 % [59-93]	93 % [90-97]	63 % [45-79]	97 % [94-99]
Estudio (Tamaño de muestra)	Fiebre (Presente o informada)	Diagnóstico	PCP [IC del 95 %]	PCN [IC del 95 %]	VPP [IC del 95 %]	VPN [IC del 95 %]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Presente en la inscripción (55 %)	Vírica	90 % [81-96]	78 % [62-89]	89 % [82-93]	80 % [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Informada en el plazo de 3 días	Vírica	90 % [83-94]	76 % [66-84]	83 % [77-87]	85 % [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Informada en el plazo de 3 días	Vírica	87 % [75-95]	83 % [77-89]	64 % [53-75]	95 % [90-98]

PCP, Porcentaje de concordancia positiva; PCN, Porcentaje de concordancia negativa; VPP, Valor de predicción positivo; VPN, Valor de predicción negativo; CI, Intervalo de confianza

RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE FEBRIDX® EN ESTUDIOS CLÍNICOS PROSPECTIVOS:

Infección vírica en pacientes con sospecha de COVID-19

Se realizaron dos estudios de precisión diagnóstica en el mundo real para evaluar FebrIDx® en sujetos hospitalizados con sospecha de COVID-19 durante la primera ola (marzo-abril de 2020) de la pandemia de COVID-19.^{3,4} Las medidas de precisión diagnóstica se calcularon sobre la base de los resultados de FebrIDx® comparados con el patrón de referencia de (i) PCR de SARS-CoV-2 en exudados nasales y faríngeos combinados³ y/o prueba de anticuerpos séricos frente al SARS-CoV-2⁴, así como la definición del Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC) de caso probable para COVID-19 (cualquier persona que cumpla los criterios clínicos con un enlace epidemiológico o cualquier persona que cumpla los criterios diagnósticos [indicios radiológicos acordes con COVID-19]).^{20,21}

- Se inscribió a 248 sujetos sintomáticos con sospecha de COVID-19 en servicios de urgencias y en centros hospitalarios.³
 - 48 % (118/248) de la cohorte tenía SARS-CoV-2 confirmado por PCR (definición de ECDC/CDC para COVID-19 confirmada)
 - 50 % (125/248) de la cohorte había cumplido la definición de caso de ECDC/CDC para COVID-19 probable (n = 7) o confirmada (n = 118)
- Se inscribió a 47 sujetos sintomáticos con sospecha de COVID-19 en servicios de urgencias y en centros hospitalarios⁴
 - 66 % (31/47) tenía SARS-CoV-2 confirmado por PCR
 - 74 % (35/47) tenía un diagnóstico de COVID-19 (n = 31 confirmado por PCR; n = 3 cumplían la definición de caso de ECDC/CDC para COVID-19 probable junto con anticuerpos)

RESULTADOS

	n	Sensibilidad [IC del 95 %]	Especificidad [IC del 95 %]	VPP [IC del 95 %]	VPN [IC del 95 %]
FebrIDx® frente a PCR de SARS-CoV-2 ³	248	93 % 110-118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebrIDx® frente a definición de caso probable (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
PCR de SARS-CoV-2, prueba de anticuerpos positiva o definición de caso probable (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebrIDx® frente a infección bacteriana ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

ESTUDIO DE PRECISIÓN Y REPRODUCIBILIDAD

Las muestras se prepararon en sangre completa reciente conservada en EDTA, con proteínas MxA y CRP recombinantes. Se analizaron seis (6) muestras, consistentes en una combinación de ningún analito, concentraciones C5 y C95 de MxA y CRP.²² Técnicos sin formación previa realizaron un total de 1080 determinaciones en tres (3) centros diferentes a lo largo de (5) días. El estudio demuestra la reproducibilidad global entre tres (3) lotes de material, entre tres (3) centros independientes y entre seis (6) usuarios independientes.

Estudio	Resultados
Reproducibilidad intraserial	83,3*-100 %
Reproducibilidad intradiaria	91,7-100 %
Reproducibilidad dentro del mismo laboratorio	96,7-99,2 %
Reproducibilidad general	97,8 %

*Un día, un técnico. De lo contrario, la reproducibilidad intraserial varió entre 91,7-100 %.

SUSTANCIAS INTERFERENTES

El estudio de verificación de sustancias interferentes evaluó el impacto de sustancias que podrían encontrarse en muestras en los análisis de especificidad analítica y sensibilidad analítica de la prueba FebriDx®. Esta evaluación se realizó estudiando tres réplicas, cada una de una serie de muestras que incluían MxA y CRP a la concentración C95 (esto es, positivo bajo) y niveles negativos en sangre completa, a la que se añadieron sustancias interferentes. Tres investigadores independientes que desconocían la composición de la muestra evaluaron la interferencia positiva y negativa con las sustancias potencialmente interferentes.

Se evaluaron las siguientes sustancias con la prueba FebriDx® y se encontró que no interferían a las concentraciones de análisis indicadas:

Sustancia de prueba	Concentración
Acetaminofeno	15,6 mg/dl
Ácido acetilsalicílico	3 mg/dl
Alcohol	789 mg/dl
Azitromicina	1,11 mg/dl
Bilirrubina conjugada	40 mg/dl
Bilirrubina no conjugada	40 mg/dl
Biotina	3500 ng/ml
Cafeína	10 mg/dl
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizina HCl	0,435 mg/dl
Dextrometorfano	1,56 ug/dl
Doxiciclina	1,8 mg/dl
Factor reumatoide (FR)	50 UI/ml
Fenilefrina	0,003 mg/dl
Furosemida	1,59 mg/dl

Sustancia de prueba	Concentración
HAMA	524.6 ng/ml
Hemoglobina	1000 mg/dl
Ibuprofeno	21,9 mg/dl
Imipenem	18 mg/dl
Levofloxacin	3,6 mg/dl
Loratadina	0,5 mg/dl
Nicotina	0,097 mg/dl
Oximetazolina HCl	0,09 mg/dl
Prednisolona	0,120 mg/dl
Proteína (total)	9 g/dl
Salmeterol	6,03 ug/dl
Tiotropium	4,80 ng/dl
Triglicéridos	1500 mg/dl
Vancomicina	12 mg/dl

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O FebriDx[®] é um imunoenensaio rápido para a deteção in vitro visual, qualitativa de níveis elevados de proteína A de resistência a Mixovírus (MxA) e proteína C-reativa (PCR) diretamente do sangue total colhido por picada no dedo. O teste mede uma resposta imune a uma infeção bacteriana ou viral suspeitada em pacientes com 1 ano de idade ou mais que se apresentam dentro de 7 dias após o início de novos sintomas respiratórios consistentes com uma infeção respiratória aguda adquirida na comunidade.

O teste FebriDx[®] auxilia no diagnóstico e diferenciação de infeções respiratórias agudas bacterianas e virais. O FebriDx[®] não se destina a diagnosticar qualquer bactéria ou vírus específico.

O teste destina-se a utilização profissional e deve ser utilizado em conjunto com outras evidências clínicas, incluindo dados laboratoriais, radiográficos e epidemiológicos.

Os resultados negativos não excluem uma infeção respiratória e não devem ser utilizados como a única base para o diagnóstico, tratamento ou outras decisões clínicas e de gestão do doente. Além de utilizar a apresentação radiográfica e clínica para auxiliar no diagnóstico, poder-se-á recorrer a testes de laboratório adicionais (por ex., cultura bacteriana e viral, imunofluorescência e reação em cadeia da polimerase [PCR]) para confirmar a presença de um patógeno respiratório específico.

RESUMO E EXPLICAÇÃO:

As infeções respiratórias agudas (IRA), incluindo sinusite, faringite, bronquite e gripe, afetam 20% da população anualmente. A sobreposição significativa de sinais e sintomas torna a diferenciação entre infeções bacterianas e víricas desafiante para os médicos, bem como a identificação dos doentes que necessitam de antibioterapia. A grande maioria das IRA é causada por vírus, situação na qual os antibióticos não proporcionam qualquer benefício clínico para o doente; no entanto, 30-80% recebem antibióticos.¹ A prescrição excessiva de antibióticos para IRA é um dos principais contribuidores para a crise de resistência aos antimicrobianos (RAM) global que, atualmente, é responsável por 700 000 mortes por ano.² O FebriDx[®] utiliza tecnologia de biomarcadores duplos para proporcionar uma sensibilidade e especificidade elevadas para diferenciar entre uma IRA viral e uma bacteriana.

A capacidade de identificar rapidamente infeções virais, para permitir uma coorte eficaz e prevenir a disseminação da infeção é um componente crítico do controlo de prevenção de infeções. Através da diferenciação de pacientes virais positivos e virais negativos, o FebriDx[®] é capaz de otimizar as decisões de isolamento do paciente e permitir uma análise precisa da coorte.

BIOMARCADORES

MxA (proteína A de resistência a mixovírus)

A MxA fica elevada na presença de infeção viral aguda. A MxA tem uma concentração basal baixa, inferior a 15 ng/ml, um tempo de indução rápido de 1-2 horas e uma semivida longa de 2,3 dias, tornando-a num marcador ideal para infeção viral.⁵ Numerosos estudos clínicos demonstraram que a expressão da proteína MxA no sangue periférico é um marcador sensível e específico para infeção viral aguda.⁵⁻¹⁰

CRP (proteína C reativa)

A CRP é uma proteína de fase aguda, não específica, que aumenta durante um processo inflamatório, especialmente após uma infeção grave. Uma infeção bacteriana constitui um estímulo potente para uma elevação acentuada da CRP, a qual ocorre nas 4-6 horas seguintes à infeção, tendo o seu pico após 36 horas.^{11,12} Algumas infeções virais, incluindo o vírus da gripe, adenovírus e SARS-CoV-2, fazem com que a PCR aumente significativamente.^{3,13-15}

Padrão multiplexado de resultados

Em isolamento, nem a MxA nem a CRP isoladas são suficientemente sensíveis ou específicas para diferenciar a infeção viral da bacteriana. Em níveis baixos, a CRP é muito sensível mas não específica para a confirmação de uma infeção bacteriana. Em níveis elevados, a CRP torna-se muito específica para infeções bacterianas mas tem baixa sensibilidade. A MxA é específica apenas para infeção viral e não é elevada numa infeção bacteriana. O teste FebriDx[®] produz um padrão multiplexado de resultados ao detetar simultaneamente níveis elevados de MxA e CRP em conjunto, para diferenciar entre uma etiologia infecciosa viral e bacteriana.^{1,16-18}

PRINCÍPIOS DO TESTE

O teste FebrIDx® é um imunoenensaio de fluxo lateral com um tempo de realização de 10 minutos, fornecido dentro de um dispositivo de plástico que incorpora uma lanceta retrátil integrada, um tubo de colheita e transferência de sangue e um mecanismo de libertação de tampão. O FebrIDx® utiliza anticorpos monoclonais anti-MxA e anti-CRP para detetar em simultâneo MxA no ponto de decisão clínica de aproximadamente 40 ng/ml e CRP de aproximadamente 20 mg/l equivalente a soro.

Se as amostras de sangue colhidas por punção do dedo contiverem níveis elevados de MxA ou CRP, iguais ou superiores aos respetivos níveis de cut-off, irá surgir a linha de teste apropriada na janela de resultados. O FebrIDx® também contém uma linha de controlo para indicar o correto fluxo da amostra e resultados válidos.

Materiais fornecidos

- 25 testes de utilização única
- 1 folheto informativo

Materiais não fornecidos

- Temporizador
- Álcool
- Gaze
- Penso estéril

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

1. Apenas para uso em diagnóstico in vitro.
2. Mantenha o teste FebrIDx® na bolsa metalizada selada até ao momento de utilizar. Se a bolsa metalizada estiver danificada, não utilize o teste.
3. Não utilize o teste FebrIDx® depois do prazo de validade.
4. Exerça as precauções habituais para a colheita e manuseamento de uma amostra de sangue total colhido por picada no dedo.
5. Todas as amostras devem ser consideradas potencialmente perigosas e manuseadas da mesma forma que os agentes infecciosos.
6. Lave as mãos antes e depois de efetuar o teste e use luvas descartáveis durante o manuseamento de amostras.
7. A lanceta é estéril até que seja removida a aba protetora. Não utilize a lanceta se a aba protetora não estiver bem fixa no lugar.
8. O teste FebrIDx® foi concebido para ser executado segundo uma determinada sequência e existem mecanismos de bloqueio para impedir que seja omitido o passo anterior.
9. O teste FebrIDx® é um dispositivo de utilização única, sem quaisquer componentes reutilizáveis. Devem estabelecer-se métodos corretos de manuseamento e eliminação em conformidade com os regulamentos locais, nacionais e internacionais.
10. O teste FebrIDx® requer uma leitura visual. Não interprete os resultados do teste se tiver problemas de visão associados às cores.
11. Recomenda-se um ambiente com forte iluminação para interpretar os resultados do teste.

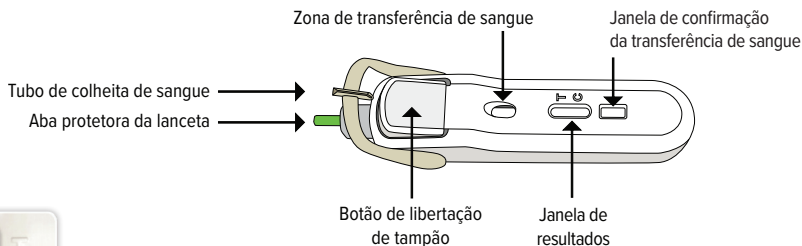
ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Conserve o teste FebrIDx® entre 4 °C-25 °C (39 °F-77 °F). Se não forem abertos, os testes FebrIDx® são estáveis até ao prazo de validade impresso nas respetivas embalagens.

ALTITUDE e HUMIDADE RELATIVA (HR)

O teste FebrIDx® teve um desempenho aceitável quando foi testado a altitudes entre 0-2000 metros e 5% a 85% de HR.

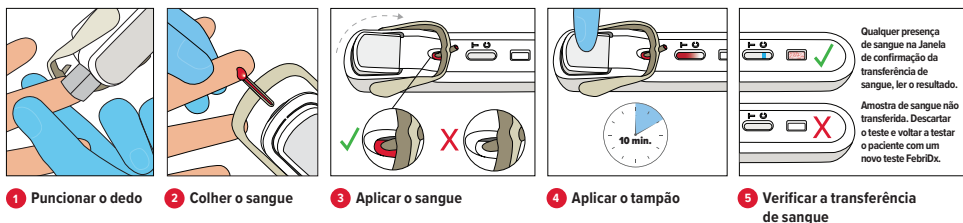
COMPONENTES DO TESTE



Teste Não Usado

Um teste não usado ou um teste que ainda não tenha sido ativado premindo o **botão de libertação de tampão**, irá mostrar três tênues linhas cor de **laranja** na **janela de resultados**.

PROCEDIMENTO DE TESTE - Verifique o prazo de validade em todas as embalagens.



1. Para abrir, rasgue a bolsa metalizada pela zona perfurada assinalada e retire o teste imediatamente antes da realização do teste.
2. Siga as precauções habituais para a colheita e o manuseamento de uma amostra de sangue por punção no dedo.
3. Rode e extraia a aba protetora da lanceta. De modo firme, pressione a lanceta de modo a perfurar a pele. Limpe a primeira gota de sangue com gaze. Massage suavemente o dedo para estimular o fluxo sanguíneo de modo a obter uma gota de sangue que fique suspensa no dedo.
4. Coloque o tubo de colheita de sangue a um ângulo de 45 graus abaixo do dedo, de modo que toque na gota de sangue suspensa. Evite o contacto direto com o dedo do paciente. **CERTIFIQUE-SE DE QUE O TUBO DE COLHEITA DE SANGUE ESTÁ TOTALMENTE CHEIO.**
Nota: A ação capilar irá automaticamente mover a amostra de sangue para o interior do tubo de colheita de sangue.
5. Assim que o tubo de colheita de sangue estiver totalmente cheio de sangue, rode-o sobre a zona de transferência de sangue.
CERTIFIQUE-SE DE QUE É TRANSFERIDO SANGUE PARA A TIRA DE TESTE. Aguarde aproximadamente 5 a 10 segundos antes de avançar para o passo 6.
Nota: Se o sangue não for imediatamente transferido para a tira de teste, inverta a rotação do tubo de colheita de sangue para a posição original e adicione mais sangue para encher o tubo. Existirá alguma resistência. Assim que o tubo de colheita de sangue estiver totalmente cheio, rode o sobre a zona de transferência de sangue.
CERTIFIQUE-SE DE QUE É TRANSFERIDO SANGUE PARA A TIRA DE TESTE. Aguarde aproximadamente 5 a 10 segundos antes de avançar para o passo 6.
6. Coloque o teste numa superfície plana. O sangue tem de estar visível na tira de teste antes de libertar o tampão. Ative o teste, premindo com firmeza e na totalidade o botão de libertação de tampão para aplicar o tampão. O botão de libertação de tampão deve ser premido dentro de 1 minuto após a transferência da amostra de sangue.
Nota: Se não for visível líquido no prazo de 25-30 segundos, volte a premir com firmeza o botão de libertação de tampão.
7. Leia os resultados após 10 minutos. Se o sangue não clarear em 10 minutos, aguarde até que o fundo fique limpo antes de ler os resultados do teste. Não leia os resultados do teste após 1 hora. Elimine o teste num recipiente para resíduos biológicos apropriado.

VERIFICAR A TRANSFERÊNCIA DE SANGUE

Confirmar se a cor da **Janela de confirmação da transferência de sangue de sangue** passou de branco a **rosa/vermelho**, o que indicará que a transferência da amostra de sangue foi feita corretamente.

Se a cor da **Janela de confirmação da transferência de sangue** não passar a **rosa/vermelho**, isso significa que a amostra não foi transferida corretamente, pelo que o teste terá de ser repetido.

Janela de confirmação da transferência de sangue



Qualquer presença de sangue na Janela de confirmação da transferência de sangue, ler o resultado.

Amostra de sangue não transferida. Descartar o teste e voltar a testar o paciente com um novo teste FebrIDx.

RESULTADOS DO TESTE

Tem de aparecer uma linha de controlo **azul** na **janela de resultados** para que o teste seja válido.



Infecção viral



Infecção bacteriana

Resultado positivo

As linhas de resultado positivo devem aparecer como linhas **vermelhas** ou **pretas** na **janela de resultados**. Uma linha de resultados irregular ou incompleta deve-se a uma distribuição irregular da amostra na tira de teste. Mesmo que a linha de resultados apresente uma cor ténue ou irregular ou não atinja toda a largura da tira de teste, tem de ser interpretada como positiva. Um resultado positivo indica a presença de proteínas MxA e/ou CRP elevadas.

* Não exclui a coinfeção. A incidência de coinfeção é baixa e varia em função da gravidade da doença e do contexto.



Resultado negativo

Resultado negativo

Se for visível apenas uma linha de controlo **azul** na **janela de resultados**, o teste é considerado negativo. Um resultado negativo indica a ausência de proteínas MxA e CRP elevadas.



Resultado inválido

Resultado inválido

A ausência da linha de controlo **azul** indica um resultado inválido. Se ocorrer um resultado inválido, o teste tem de ser eliminado e o teste do doente repetido com um teste FebrIDx® novo. Escolha um local de punção alternativo noutra mão quando voltar a realizar o teste no doente.

Se o fundo da **janela de resultados** não tiver aclarado o suficiente para a interpretação dos resultados após 30 minutos, descarte o dispositivo e repita o teste do doente com um teste FebrIDx® novo.

CONTROLO DE QUALIDADE

Linha de controlo

Tem de aparecer uma linha de controlo **azul** na **janela de resultados** para que o teste seja válido. A ausência de uma linha de controlo **azul** indica um resultado inválido.

Janela de confirmação da transferência de sangue

Confirmar se a cor da **Janela de confirmação da transferência de sangue** passou de branco a **rosa/vermelho**, o que indicará que a transferência da amostra de sangue foi feita corretamente.

Se a cor da **Janela de confirmação da transferência de sangue** não passar a **rosa/vermelho**, isso significa que a amostra não foi transferida corretamente, pelo que o teste terá de ser repetido.

Controlos externos

Podem ser utilizados controlos externos para demonstrar que os reagentes e os ensaios têm um desempenho adequado. Os controlos externos do FebrIDx® estão disponíveis diretamente através da Lumos Diagnostics e são compostos por um (1) controlo positivo e um (1) controlo negativo. Consulte o folheto informativo dos controlos externos do FebrIDx® para obter instruções sobre a forma de os analisar. Se os controlos externos do FebrIDx® não tiverem o desempenho esperado, volte a repetir o teste. Se os controlos externos voltarem a fracassar com a repetição do teste, não efetue testes em doentes e contacte a assistência técnica da Lumos Diagnostics.

LIMITAÇÕES

1. O teste FebrIDx[®] é melhor usado no período de três (3) dias do início de febre aguda e sete (7) dias de novo início de sintomas respiratórios. Os pacientes sintomáticos com suspeita de COVID-19 podem ser testados até 14 dias após o início dos sintomas.
2. Só pode ser utilizado sangue capilar (punção do dedo) fresco no teste FebrIDx[®]. NÃO pode ser utilizado sangue venoso.
3. O tubo de colheita de sangue tem de ser completamente cheio e aplicado na tira de teste para que o teste seja executado corretamente. Pode ocorrer um resultado errôneo se for aplicada uma amostra de sangue insuficiente no teste.
4. As seguintes condições podem originar resultados errôneos:
 - Estado imunossupressor ou utilização de medicamentos imunossupressores no momento presente
 - Utilização atual de medicamentos anti-infecciosos orais
 - Utilização atual de terapêutica com interferão (por ex., para esclerose múltipla, VIH, hepatite B/C)
 - Imunização com vírus vivos nos últimos 30 dias
 - Traumatismo major, intervenção cirúrgica major e queimaduras graves nos últimos 30 dias
 - Febres crônicas com duração superior a 7 dias das quais não se suspeita estarem associadas ao SARS-CoV-2
5. O FebrIDx[®] não identifica a colonização bacteriana, infeções localizadas ou excreção viral periódica sem uma resposta sistêmica do hospedeiro associada.
6. Fator reumatoide (FR) ≥ 100 UI/ml (FR normal: 15 UI/ml) pode produzir uma linha de MxA em casos muito raros.
7. Ler os resultados antes dos 10 minutos ou após 1 hora pode produzir resultados errôneos.

VALORES ESPERADOS

A prevalência de infeção respiratória aguda (IRA) varia durante o ano e de região para região, com surtos que tipicamente ocorrem durante o Outono e o Inverno. As infeções respiratórias agudas são a principal causa de morbidade, correspondendo a 20% das consultas médicas, 30% do absentismo e 75% de todas as receitas de antibióticos.¹⁷

Quase metade dos pacientes com sintomas respiratórios num ambiente de ambulatório não apresentava qualquer infeção.^{16,17} Um teste negativo de FebrIDx[®] num paciente sintomático poderá ser indicativo de uma doença não infecciosa, por exemplo, doença respiratória desencadeada por fatores ambientais, rinite alérgica, infeção passada, subclínica ou autoimune. Os pacientes sintomáticos com um resultado negativo de FebrIDx[®] não tinham evidência de infeção segundo testes de laboratório padrão^{16,17} nem apresentaram um agravamento da doença que requeresse tratamento em consulta com um fornecedor de cuidados de saúde.¹⁹

EVIDÊNCIA CLÍNICA

O FebrIDx[®] foi avaliado em múltiplos ensaios clínicos multicêntricos, prospetivos, em ocultação com operadores sem formação para determinar as características do desempenho em termos de diagnóstico do teste FebrIDx[®] para identificar uma resposta imunitária do hospedeiro e diferenciar entre IRA febris adquiridas na comunidade virais ou bacterianas comparativamente ao padrão de referência (testes laboratoriais e microbiológicos padronizados adjudicados por especialistas clínicos).^{10,16,17} Eram elegíveis para inclusão indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano que, nos 3 dias a seguir ao surgimento agudo de febre e nos 7 dias a seguir a um novo aparecimento de sintomas respiratórios consistentes com uma IRA adquirida na comunidade, se apresentaram nos cuidados primário ou serviços de urgência.

Testes virais:

- FilmArray[®] para PCR: Influenza A/B, adenovírus, RSV, vírus parainfluenza 1-4, metapneumovírus, coronavírus não-SARS-CoV-2 e rinovírus
- PCR em tempo real com transcriptase reversa suplementar para EBV, HSV e CMV
- Serologia de IgM anti-EBV

Testes bacterianos:

- FilmArray[®] para PCR para bactérias atípicas: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Culturas orofaríngeas (placas de sangue, chocolate e MacConkey)

Testes de laboratório:

- Procalcitonina (PCT) e leucograma, linfócitos e percentagem de leucócitos imaturos (em banda)

Um algoritmo composto de testes de referência adjudicado por um painel de médicos especialistas serviu como padrão de referência, contra o qual o FebrIDx[®] foi comparado. Cada doente foi submetido aos seguintes testes de referência: (1) cultura bacteriana de zaragatoa da garganta; (2) zaragatoas nasofaríngeas e orofaríngeas (NF/OF) combinadas para PCR multiplex utilizando o painel respiratório FilmArray[®] (Biomérieux, Inc.; Marcy-L'Étoile, França); (3) zaragatoas NF/OF combinadas para PCR em tempo real com transcriptase reversa para EBV, HSV e CMV; (4) determinações de anticorpos séricos anti-EBV do tipo IgM com o kit de teste Immunosimplicity[®] IS-EBV-VCA IgM (Diamedix Co; Miami Lakes, FL, EUA); (5) determinações da concentração sérica de PCT com o BRAHMS PCT Kryptor[®] (ThermoFisher

Scientific; Waltham, MA, EUA); (6) leucogramas com contagem diferencial de leucócitos em banda e (7) ensaios ELISA da proteína MxA e imunoenaios enzimáticos da CRP (Biocheck; Foster City, CA, EUA). Os testes de referência foram realizados num laboratório central e em ocutação para os doentes, médicos assistentes e pessoal do estudo que efetuou os testes FebrIDx®.

O algoritmo dos testes de referência classificou os doentes como tendo uma infeção bacteriana se algum dos seguintes 5 critérios fosse cumprido: (1) cultura da garganta positiva para uma bactéria que causa faringite com frequência (estreptococos β-hemolíticos do grupo A e C, *N. gonorrhoeae*, *C. diphtheria*, *A. haemolyticum*) mais PCT ≥ 0,1 ng/ml; (2) cultura da garganta positiva para qualquer outra bactéria mais PCT ≥ 0,15 ng/ml; (3) PCR positiva com amostra NF/OF para bactérias atípicas (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) mais PCT ≥ 0,1 ng/ml; (4) PCT ≥ 0,25 ng/ml mais nenhum patogénio identificado; (5) PCT ≥ 0,15 ng/ml mais contagem de leucócitos ≥ 15 000 células/μl ou presença de leucócitos em banda mais nenhum patogénio identificado.

A colonização bacteriana faríngea foi diferenciada das verdadeiras infeções bacterianas sistémicas se tivesse ocorrido crescimento das culturas celulares na ausência de um nível de PCT elevado (medida da resposta imunitária do hospedeiro). Os doentes com um resultado negativo no FebrIDx® sem um patogénio identificado e com uma PCT normal (ausência de resposta imunitária do hospedeiro) foram considerados negativos para infeção.

O algoritmo dos testes de referência classificou os doentes como tendo uma infeção viral se qualquer um dos seguintes 3 critérios fosse cumprido: (1) PCR positiva com amostra NF/OF para Influenza A ou B, adenovírus, RSV, Metapneumovírus humano, vírus Parainfluenza 1-4, CMV e HSV; (2) PCR positiva com amostra NF/OF para EBV mais IgM sérica positiva para EBV; (3) PCT entre 0,15 ng/ml e 0,25 ng/ml mais contagem de leucócitos < 15 000 células/μl mais ausência de leucócitos em banda mais nenhum patogénio identificado.

Os doentes que não cumpriram os critérios para infeção bacteriana ou viral foram classificados como negativos pelo algoritmo de testes de referência.

DADOS DO DESEMPENHO DO FEBRIDX®

Ensaio clínico multicêntrico prospetivos (desempenho de diagnóstico do FebrIDx®: IRA bacterianas vs. virais)

•Coorte IRA^{16,17}

- 429 participantes com IRA sintomáticos no período de 7 dias e febris no período de 3 dias a apresentação e que tinham ≥ 1 ano de idade foram incluídos em ambulatório. 425 participantes com IRA sintomáticos foram incluídos nas análises.
- 4 participantes foram excluídos antes da análise (3 tinham testes de referência padrão insuficientes para determinar o diagnóstico final e 1 tinha um teste FebrIDx® inválido)
- Resultados
 - 16% (66/425) bacterianas
 - 46% (196/425) virais
 - 38% (163/425) negativo

Resumo do desempenho de diagnóstico do FebrIDx® (IRA bacterianas vs. virais)						
Estudo (tamanho da amostra)	Febre (constatada ou notificada)	Diagnóstico	PCP [IC de 95%]	PCN [IC de 95%]	VPP [IC de 95%]	VPN [IC de 95%]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Constatada na inclusão (55%)	Bacteriana	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Notificada no prazo de 3 dias	Bacteriana	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Notificada no prazo de 3 dias	Bacteriana	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]
Estudo (tamanho da amostra)	Febre (constatada ou notificada)	Diagnóstico	PCP [IC de 95%]	PCN [IC de 95%]	VPP [IC de 95%]	VPN [IC de 95%]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Constatada na inclusão (55%)	Viral	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Notificada no prazo de 3 dias	Viral	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Notificada no prazo de 3 dias	Viral	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]

PCP, Percentagem de concordância positiva; PCN, Percentagem de concordância negativa; VPP, Valor preditivo positivo; VPN, Valor preditivo negativo IC, Intervalo de confiança

ESTUDOS CLÍNICOS PROSPETIVOS DO DESEMPENHO DE DIAGNÓSTICO DO FEBRIDx®:

Infeção viral em doentes com suspeita de COVID-19

Durante a primeira vaga da pandemia de COVID-19 (março-abril de 2020) foram realizados dois estudos de exatidão do diagnóstico na prática clínica diária que avaliaram o FebrIDx® em participantes hospitalizados com suspeita de COVID-19.^{3,4} As medidas da exatidão de diagnóstico foram calculadas com base em resultados do FebrIDx® comparativamente ao padrão de referência de (i) PCR para SARS-CoV-2 em zarcatoos do nariz e garganta combinadas³ e/ou testes séricos de anticorpos anti-SARS-CoV-2⁴, bem como a definição de caso provável para COVID-19 do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) e do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA (qualquer pessoa que cumpra os critérios clínicos com uma relação epidemiológica ou qualquer pessoa que cumpra os critérios de diagnóstico [evidências radiológicas consistentes com COVID-19]).^{20,21}

- 248 participantes sintomáticos com suspeita de COVID-19 foram incluídos no contexto de serviço de urgências e internamento³
 - o 48% (118/248) da coorte tinha SARS-CoV-2 confirmada por PCR (definição do ECDC/CDC para COVID-19 confirmada)
 - o 50% (125/248) da coorte cumpria a definição de caso do ECDC/CDC para COVID-19 provável (n = 7) ou confirmada (n = 118)
- 47 participantes sintomáticos com suspeita de COVID-19 foram incluídos no contexto de serviço de urgências e internamento⁴
 - o 66% (31/47) tinha SARS-CoV-2 confirmado por PCR
 - o 74% (35/47) tinha um diagnóstico de COVID-19 (n = 31 confirmados por PCR; n = 3 cumpriam a definição de caso do ECDC/CDC para COVID-19 provável juntamente com anticorpos)

RESULTADOS

	n	Sensibilidade [IC de 95%]	Especificidade [IC de 95%]	VPP [IC de 95%]	VPN [IC de 95%]
FebrIDx® vs. PCR para SARS-CoV-2 ³	248	93 % 110/118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebrIDx® vs. Definição de caso provável (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
PCR para SARS-CoV-2, teste de anticorpos positivo ou definição de caso provável (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebrIDx® vs. infeção bacteriana ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

ESTUDO DE PRECISÃO E REPRODUTIBILIDADE

As amostras foram preparadas em sangue total EDTA fresco com proteínas CRP e MxA recombinantes. Seis (6) amostras, consistindo de uma combinação de nenhum analito, foram testadas as concentrações C5 e C95 de MxA e CRP.²² Foi efetuado um total de 1080 determinações por operadores sem formação em três (3) locais diferentes, ao longo de cinco (5) dias. O estudo demonstra uma reprodutibilidade global entre três (3) lotes de material, entre três (3) locais separados e entre seis (6) utilizadores separados.

Estudo	Resultados
Reprodutibilidade intraensaio	83,3*-100%
Reprodutibilidade intradia	91,7-100%
Reprodutibilidade intralaboratório	96,7-99,2%
Reprodutibilidade global	97,8%

*Um dia, um operador. Caso contrário, a reprodutibilidade intraensaio variou entre 91,7% e 100%.

SUBSTÂNCIAS INTERFERENTES

O estudo de verificação de substâncias interferentes avaliou o impacto de substâncias que podem ser encontradas nas amostras na especificidade e sensibilidade analíticas do teste FebrIDx®. Esta avaliação foi efetuada estudando três réplicas de uma série de amostras que incluíam MxA e CRP com a concentração C95 (ou seja, positivo baixo) e com níveis negativos em sangue total com substâncias interferentes adicionadas. A interferência positiva e negativa com as potenciais substâncias interferentes foi avaliada por três investigadores independentes, em ocultação quanto à composição das amostras.

As seguintes substâncias foram avaliadas no teste FebrIDx® e constatou-se que não interferem para as concentrações de teste listadas:

Substância testada	Concentração
Ácido acetilsalicílico	3 mg/dl
Álcool	789 mg/dl
Azitromicina	1,11 mg/dl
Bilirrubina conjugada	40 mg/dl
Bilirrubina não conjugada	40 mg/dl
Biotina	3500 ng/ml
Cafeína	10 mg/dl
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizina HCl	0,435 mg/dl
Dextrometorfano	1,56 ug/dl
Doxiciclina	1,8 mg/dl
Fator reumatoide (FR)	50 UI/ml
Fenilefrina	0,003 mg/dl
Furosemida	1,59 mg/dl
HAMA	524.6 ng/ml

Substância testada	Concentração
Hemoglobina	1000 mg/dl
Ibuprofeno	21,9 mg/dl
Imipenem	18 mg/dl
Levofloxacina	3,6 mg/dl
Loratadina	0,5 mg/dl
Nicotina	0,097 mg/dl
Oximetazolina HCl	0,09 mg/dl
Paracetamol	15,6 mg/dl
Prednisolona	0,120 mg/dl
Proteína (total)	9 g/dl
Salmeterol	6,03 ug/dl
Tiotrópio	4,80 ng/dl
Triglicéridos	1500 mg/dl
Vancomicina	12 mg/dl

ΧΡΗΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΠΡΟΟΡΙΖΕΤΑΙ

Το FebriDx[®] είναι μια ταχεία ανοσοδοκιμασία για την οπτική, ποιοτική, in vitro ανίχνευση αυξημένων επιπέδων πρωτεΐνης A (MxA) αντίστασης στον μυξοϊό και της C-αντιδρώσας (CRP) πρωτεΐνης απευθείας από δείγμα ολικού αίματος με σκαριφισμό του δακτύλου. Το τεστ μετρά μια ανοσολογική απόκριση σε ύποπτη βακτηριακή ή ιογενή λοίμωξη σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω, η οποία εμφανίζεται εντός 7 ημερών από την εμφάνιση νέων, αρχικών αναπνευστικών συμπτωμάτων που συνάδου με μια οξεία αναπνευστική λοίμωξη που έχει αποκτηθεί από την κοινότητα.

Το τεστ FebriDx[®] βοηθά στη διάγνωση και τη διαφοροποίηση μιας βακτηριακής από μια ιογενή οξεία αναπνευστική λοίμωξη. Το FebriDx[®] δεν προορίζεται για τη διάγνωση συγκεκριμένων βακτηρίων ή ιών.

Το τεστ προορίζεται για επαγγελματική χρήση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κλινικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων εργαστηριακών, ακτινογραφικών και επιδημιολογικών πληροφοριών.

Τα αρνητικά αποτελέσματα δεν αποκλείουν τη λοίμωξη του αναπνευστικού και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως η αποκλειστική βάση για τη διάγνωση, τη θεραπεία ή άλλων κλινικών αποφάσεων και αποφάσεων διαχείρισης ασθενών. Εκτός από τη χρήση ακτινογραφίας και της κλινικής εικόνας για τη συμβολή στη διάγνωση, πρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις (π.χ. βακτηριακές και ιικές καλλιέργειες, ανοσοφθορισμός και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης [polymerase chain reaction, PCR]) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επιβεβαίωση της παρουσίας ενός συγκεκριμένου αναπνευστικού παθογόνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ:

Οι οξείες αναπνευστικές λοιμώξεις (ΟΑΛ) συμπεριλαμβανομένων των παραρρινοκολπίτιδων, της φαρυγγίτιδας, της βρογχίτιδας και της γρίπης προσβάλλουν το 20% του πληθυσμού του πληθυσμού ετησίως. Η σημαντική αλληλοεπικάλυψη των συμπτωμάτων και των σημείων δυσκολεύει τη διαφορική διάγνωση ιογενών από βακτηριακές λοιμώξεις από τους ιατρούς και την αναγνώριση των ασθενών που χρειάζονται αντιβιοτική θεραπεία. Η πλειονότητα των ΟΑΛ προκαλείται από ιούς, για τους οποίους τα αντιβιοτικά δεν παρέχουν κανένα κλινικό όφελος, ωστόσο το 30-80% λαμβάνει αντιβιοτικά.¹ Η υπερβολική συνταγογράφηση αντιβιοτικών για ΟΑΛ είναι ένας βασικός παράγοντας που συμβάλλει στην παγκόσμια κρίση αντοχής στα αντιμικροβιακά (antimicrobial resistance, AMR), η οποία προκαλεί επί του παρόντος 700 χιλιάδες θανάτους ετησίως.² Η εξέταση FebriDx[®] χρησιμοποιεί τεχνολογία δύο βιοδεικτών για την παροχή υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας για τη διαφοροποίηση ιογενούς από βακτηριακή ΟΑΛ.

Η κανότητα ταχείας αναγνώρισης ιογενών λοιμώξεων για τον αποτελεσματικό εντοπισμό ομάδων και την πρόληψη της εξάπλωσης της λοίμωξης αποτελεί κρίσιμο στοιχείο του ελέγχου πρόληψης λοιμώξεων. Μέσω της διαφοροποίησης των θετικών και των αρνητικών σε ιούς ασθενών, το FebriDx[®] είναι σε θέση να βελτιστοποιήσει τις αποφάσεις απομόνωσης ασθενών και να επιτρέψει τον ακριβή εντοπισμό ομάδων.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

MxA (Πρωτεΐνη αντοχής στον μυξοϊό A)

Η MxA αυξάνεται παρουσία οξείας ιογενούς λοίμωξης. Η MxA έχει χαμηλή βασική συγκέντρωση χαμηλότερη από 15 ng/mL, ταχύ χρόνο επαγωγής 1-2 ωρών και μεγάλο χρόνο ημισίας ζωής 2,3 ημερών, καθιστώντας την ιδανικό δείκτη για ιογενή λοίμωξη.⁵ Διάφορες κλινικές μελέτες καταδεικνύουν ότι η έκφραση της πρωτεΐνης MxA στο περιφερικό αίμα έχει αποδειχθεί ότι είναι ευαίσθητος και ειδικός δείκτης οξείας ιογενούς λοίμωξης.⁵⁻¹⁰

CRP (C αντιδρώσα πρωτεΐνη)

Η CRP είναι μια μη ειδική πρωτεΐνη οξείας φάσης που αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας φλεγμονώδους διαδικασίας, ειδικά μετά από λοίμωξη βαριάς μορφής. Η βακτηριακή λοίμωξη είναι ένα ισχυρό ερέθισμα σημαντικής αύξησης της CRP, το οποίο συμβαίνει εντός 4-6 ωρών από τη λοίμωξη και κορυφώνεται μετά από 36 ώρες.^{11,12} Ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της γρίπης, του αδενοϊού και του SARS-CoV-2 προκαλούν σημαντική αύξηση της CRP.^{3,13-15}

Πολυπλεκτικό μοτίβο αποτελεσμάτων

Μεμονωμένα, ούτε η MxA ούτε η CRP έχουν από μόνες τους την ευαισθησία ή ειδικότητα για να διαφοροποιήσουν μία ιογενή από μία βακτηριακή λοίμωξη. Σε χαμηλά επίπεδα, η CRP είναι πολύ ευαίσθητη αλλά μη ειδική στην επιβεβαίωση μιας βακτηριακής λοίμωξης. Σε υψηλά επίπεδα, η CRP γίνεται πολύ ειδική για βακτηριακή λοίμωξη αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία. Τα επίπεδα MxA αφορούν ειδικά ιογενείς λοιμώξεις και δεν είναι αυξημένα σε μια βακτηριακή λοίμωξη. Το τεστ FebriDx[®] παράγει ένα πολυπλεκτικό μοτίβο αποτελεσμάτων με την ταυτόχρονη ανίχνευση αυξημένων επιπέδων MxA και CRP συμβάλλοντας στον διαφοροποίηση των ιογενών από τις λοιμώξεις βακτηριακής αιτιολογίας.^{4,16-18}

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Το FebrIDx® είναι μία ανοσοδοκιμασία πλευρικής ροής 10 λεπτών εντός ενός πλαστικού περιβλήματος που ενσωματώνει έναν αποσυρόμενο σκαρφιστήρα, σωληνάριο συλλογής και μεταφοράς αίματος και μηχανισμό απελευθέρωσης ρυθμιστικού διαλύματος. Το τεστ FebrIDx® χρησιμοποιεί μονοκλωνικά αντισώματα κατά της MxA και της CRP για την ταυτόχρονη ανίχνευση περίπου 40 ng/mL της MxA και περίπου 20 mg/L της CRP σε ισοδύναμο ορού, στο σημείο λήψης ιατρικής απόφασης.

Εάν τα δείγματα αίματος από τρύπημα δακτύλου περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα της MxA ή της CRP σε επίπεδο ίσο ή μεγαλύτερο από τα αντίστοιχα επίπεδα αποκοπής (cut-off) τους, η κατάλληλη γραμμή της εξέτασης θα εμφανιστεί στο παράθυρο αποτελέσματος. Το τεστ FebrIDx® περιλαμβάνει μια γραμμή ελέγχου για να υποδείξει τη σωστή ροή του δείγματος και τα έγκυρα αποτελέσματα.

Υλικά που παρέχονται

- 25 τεστ μίας χρήσης
- 1 ένθετο συσκευασίας

Υλικά που δεν παρέχονται

- Χρονόμετρο
- Αλκοόλη
- Γάζα
- Στείρο επίθεμα

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

1. Μόνο για in vitro διαγνωστική χρήση.
2. Διατηρείτε το τεστ FebrIDx® στη σφραγισμένη θήκη αλουμινίου μέχρι τη χρήση. Εάν η θήκη αλουμινίου υποστεί ζημιά, μη χρησιμοποιήσετε το τεστ.
3. Μη χρησιμοποιείτε το τεστ FebrIDx® μετά την ημερομηνία λήξης.
4. Εφαρμόστε τις τυπικές προφυλάξεις για τη συλλογή και τη μεταφορά δείγματος αίματος.
5. Όλα τα δείγματα θα πρέπει να θεωρούνται δυνητικά επικίνδυνα και ο χειρισμός τους θα πρέπει να γίνεται με τον ίδιο τρόπο που χειρίζεστε ένα μολυσματικό παράγοντα.
6. Πλύνετε τα χέρια πριν από και μετά την πραγματοποίηση του τεστ και φορέστε γάντια μιας χρήσης κατά τον χειρισμό των δειγμάτων.
7. Ο σκαρφιστήρας παραμένει αποστειρωμένος μέχρι να αφαιρεθεί η προστατευτική θήκη. Μη χρησιμοποιείτε τον σκαρφιστήρα εάν η προστατευτική θήκη δεν είναι ασφαλισμένη στη θέση της.
8. Το τεστ FebrIDx® είναι σχεδιασμένο για να εξελίσσεται σε διαδοχική σειρά και υπάρχουν μηχανισμοί ασφάλισης για την αποτροπή της παράλειψης του προηγούμενου βήματος.
9. Το τεστ FebrIDx® είναι μίας χρήσης χωρίς επαναχρησιμοποιούμενα εξαρτήματα. Θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες μέθοδοι χειρισμού και απόρριψης, σύμφωνα με τους τοπικούς, τους εθνικούς και τους ομοσπονδιακούς κανονισμούς.
10. Το τεστ FebrIDx® απαιτεί οπτική ανάγνωση. Μην ερμηνεύετε το αποτέλεσμα του τεστ εάν έχετε δυσχωματοψία.
11. Συνιστάται ένα πολύ φωτεινό περιβάλλον για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της εξέτασης.

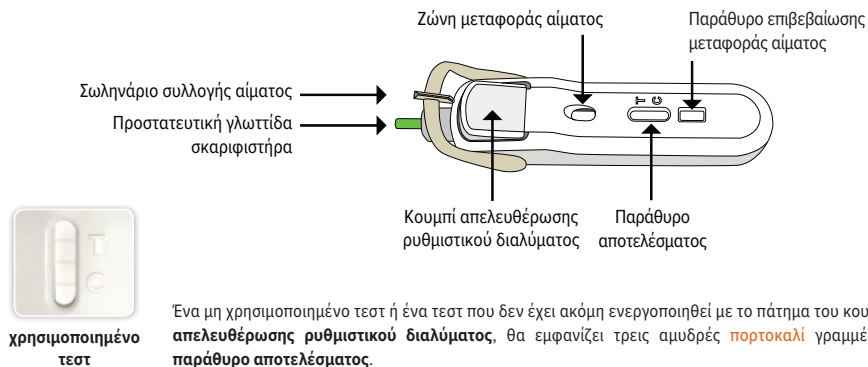
ΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Φυλάσσετε το τεστ FebrIDx® σε θερμοκρασία 4-25 °C (39-77 °F). Τα σφραγισμένα τεστ FebrIDx® παραμένουν σταθερά μέχρι τις ημερομηνίες λήξης που αναγράφονται στη συσκευασία τους.

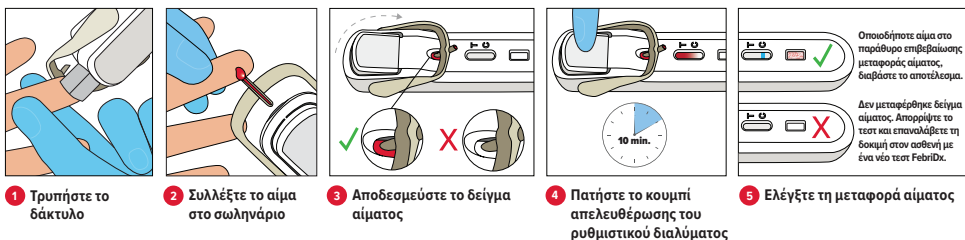
ΥΨΟΜΕΤΡΟ και ΣΧΕΤΙΚΗ ΥΓΡΑΣΙΑ (ΣΥ)

Η πραγματοποίηση του τεστ FebrIDx® είναι αποδεκτή σε υψόμετρο μεταξύ 0-2000 μέτρων και 5-85% ΣΥ.

ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΜΕΡΗ ΤΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ



ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ - Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης σε κάθε συσκευασία.



1. Ανοίξτε τη θήκη αλουμινίου στη διάτρηση που υποδεικνύεται και αφαιρέστε το τεστ λίγο πριν από την δοκιμή.
2. Εφαρμόστε τις τυπικές προφυλάξεις για τη συλλογή και τη μεταφορά δείγματος αίματος από τρύπημα δακτύλου.
3. Περιστρέψτε και τραβήξτε για να αφαιρέσετε την προστατευτική θήκη του σκαριφιστήρα. Πιέστε σταθερά τον σκαριφιστήρα για να τρυπήσετε το δέρμα. Σκουπίστε την πρώτη σταγόνα αίματος με αποστειρωμένη γάζα. Μαλάξτε με ήπιες κινήσεις το δάκτυλο για να διεγείρετε τη ροή του αίματος ώστε να λάβετε μια σταγόνα αίματος που κρέμεται από το δάκτυλο.
4. Τοποθετήστε το σωληνάριο συλλογής αίματος σε γωνία 45 μοιρών κάτω από το δάκτυλο, φέρνοντας το σε επαφή με τη σταγόνα αίματος που κρέμεται από το δάκτυλο. Αποφύγετε την άμεση επαφή με το δάκτυλο του ασθενούς. **ΒΕΒΑΙΩΘΕΙΤΕ ΟΤΙ ΤΟ ΣΩΛΗΝΑΡΙΟ ΣΥΛΛΟΓΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΕΧΕΙ ΓΕΜΙΣΕΙ ΠΛΗΡΩΣ.**

Σημείωση: Η τριχοειδική δράση θα αναρροφήσει αυτόματα το δείγμα αίματος στο σωληνάριο συλλογής αίματος.

5. Μόλις γεμίσει πλήρως το σωληνάριο συλλογής αίματος με αίμα, περιστρέψτε το πάνω από το πλαίσιο μεταφοράς αίματος.

ΒΕΒΑΙΩΘΕΙΤΕ ΟΤΙ ΤΟ ΑΙΜΑ ΠΕΦΤΕΙ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ. Περιμένετε ~5-10 δευτερόλεπτα προτού συνεχίσετε με το βήμα 6.

Σημείωση: Εάν το αίμα δεν μεταφέρεται αμέσως στο πλαίσιο μεταφοράς αίματος, αντιστρέψτε το σωληνάριο συλλογής αίματος ώστε να το επαναφέρετε στην αρχική του θέση και προσθέστε επιπλέον αίμα για να γεμίσετε το σωληνάριο. Μπορεί να συναντήσετε κάποια αντίσταση. Μόλις γεμίσει πλήρως το σωληνάριο συλλογής αίματος, περιστρέψτε το πάνω από το πλαίσιο μεταφοράς αίματος.

ΒΕΒΑΙΩΘΕΙΤΕ ΤΟ ΑΙΜΑ ΠΕΦΤΕΙ ΣΤΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ. Περιμένετε ~5-10 δευτερόλεπτα προτού συνεχίσετε με το βήμα 6.

6. Αφήστε το τεστ επάνω σε επίπεδη επιφάνεια. Το αίμα πρέπει να είναι ορατό στο πλαίσιο μεταφοράς αίματος πριν από την απελευθέρωση του ρυθμιστικού διαλύματος. Ενεργοποιήστε το τεστ πιέζοντας σταθερά και πλήρως το κουμπί απελευθέρωσης ρυθμιστικού διαλύματος για τη χορήγηση του ρυθμιστικού διαλύματος. Το κουμπί απελευθέρωσης ρυθμιστικού διαλύματος θα πρέπει να πατηθεί εντός 1 λεπτού από τη μεταφορά του δείγματος αίματος.

Σημείωση: Εάν δεν εμφανιστεί υγρό εντός 25-30 δευτερολέπτων, ξαναπατήστε σταθερά το κουμπί απελευθέρωσης ρυθμιστικού διαλύματος.

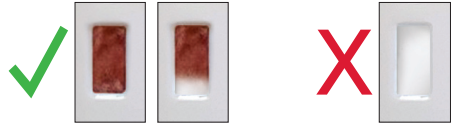
7. Διαβάστε τα αποτελέσματα του τεστ μετά την πάροδο δέκα (10) λεπτών. Εάν το αίμα δεν έχει καθαρίσει στα 10 λεπτά, περιμένετε να καθαρίσει το φόντο πριν διαβάσετε τα αποτελέσματα της εξέτασης. Μη διαβάζετε τα αποτελέσματα του τεστ μετά από 1 ώρα. Απορρίψτε το τεστ στο κατάλληλο δοχείο βιολογικά επικινδύνων υλικών.

ΕΛΕΓΞΤΕ ΤΗ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Επιβεβαιώστε ότι το **παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος** άλλαξε από λευκό σε **ροζ/κόκκινο** που υποδεικνύει τη σωστή μεταφορά του δείγματος αίματος.

Εάν το **παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος** δεν αλλάξει σε **ροζ/κόκκινο** χρώμα, τότε το δείγμα δεν μεταφέρθηκε σωστά και το τεστ πρέπει να επαναληφθεί.

Παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος



Οποιοδήποτε αίμα στο **παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος**, διαβάστε το αποτέλεσμα.

Δεν μεταφέρθηκε δείγμα αίματος. Απορρίψτε το τεστ και επαναλάβετε τη δοκιμή στον ασθενή με ένα νέο τεστ FebrIDx.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

Για να είναι έγκυρο το τεστ, πρέπει να εμφανιστεί μια **μπλε** γραμμή ελέγχου στο **παράθυρο αποτελέσματος**.

Ιογενής
λοίμωξη



Βακτηριακή
λοίμωξη



Αρνητικό
αποτέλεσμα



Μη έγκυρο
αποτέλεσμα



Θετικό αποτέλεσμα

Οι γραμμές θετικού αποτελέσματος θα πρέπει να εμφανιστούν ως **κόκκινες** ή **μαύρες** γραμμές στο **παράθυρο αποτελέσματος**. Μια ανομοιόμορφη ή ατελής γραμμή αποτελέσματος οφείλεται σε ανομοιόμορφη κατανομή του δείγματος στη δοκιμαστική ταινία. Ακόμη και αν η γραμμή αποτελέσματος είναι αμυδρή, ατελής σε όλο το πλάτος της δοκιμαστικής ταινίας ή έχει ανομοιόμορφο χρώμα, θα πρέπει να ερμηνεύεται ως θετική. Το θετικό αποτέλεσμα υποδεικνύει την παρουσία αυξημένης ποσότητας πρωτεϊνών MxA ή/και CRP.

* Δεν μπορεί να αποκλείσει τη συλλοίμωξη. Η πιθανότητα συλλοίμωξης είναι χαμηλή και διαφέρει ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και το περιβάλλον.

Αρνητικό αποτέλεσμα

Εάν εμφανίζεται μόνο μία **μπλε** γραμμή ελέγχου στο **παράθυρο αποτελέσματος**, το τεστ θεωρείται αρνητικό. Το αρνητικό αποτέλεσμα υποδεικνύει την απουσία αυξημένων πρωτεϊνών MxA και CRP.

Μη έγκυρο αποτέλεσμα

Η απουσία **μπλε** γραμμής ελέγχου υποδεικνύει μη έγκυρο αποτέλεσμα. Εάν παρουσιαστεί μη έγκυρο αποτέλεσμα, το τεστ πρέπει να απορριπτεί και ο ασθενής πρέπει να επανεξετάζεται με τη χρήση ενός νέου τεστ FebrIDx®. Επιλέξτε ένα εναλλακτικό σημείο παρακέντησης σε διαφορετικό δάκτυλο κατά την επανεξέταση του ασθενούς.

Εάν το υπόβαθρο του **παραθύρου αποτελέσματος** δεν έχει καθαρίσει επαρκώς για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων μετά από 30 λεπτά, απορρίψτε το τεστ και επανεξετάστε τον ασθενή με νέο τεστ FebrIDx®.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Γραμμή ελέγχου

Για να είναι έγκυρο το τεστ, πρέπει να εμφανιστεί μια **μπλε** γραμμή ελέγχου στο **παράθυρο αποτελέσματος**. Η απουσία **μπλε** γραμμής ελέγχου υποδεικνύει μη έγκυρο αποτέλεσμα.

Παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος

Επιβεβαιώστε ότι το **παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος** άλλαξε από λευκό σε **ροζ/κόκκινο** που υποδεικνύει τη σωστή μεταφορά του δείγματος αίματος.

Εάν το **παράθυρο επιβεβαίωσης μεταφοράς αίματος** δεν αλλάξει σε **ροζ/κόκκινο** χρώμα, τότε το δείγμα δεν μεταφέρθηκε σωστά και το τεστ πρέπει να επαναληφθεί.

Εξωτερικοί μάρτυρες

Οι εξωτερικοί μάρτυρες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να καταδειχθεί ότι τα αντιδραστήρια και η δοκιμασία λειτουργούν σωστά. Οι εξωτερικοί μάρτυρες FebrIDx® είναι διαθέσιμοι απευθείας διαμέσου της Lumos Diagnostics και αποτελούνται από έναν (1) θετικό μάρτυρα και έναν (1) αρνητικό μάρτυρα. Ανατρέξτε στο ένθετο συσκευασίας των εξωτερικών μαρτύρων της εξέτασης FebrIDx® για τις οδηγίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης. Εάν οι εξωτερικοί μάρτυρες FebrIDx® δεν αποδίδουν όπως αναμένεται, επαναλάβετε την εξέταση. Εάν οι εξωτερικοί μάρτυρες αποτύχουν στην επαναληπτική εξέταση, μην πραγματοποιήσετε εξετάσεις ασθενών και επικοινωνήστε με το τμήμα τεχνικής υποστήριξης της Lumos Diagnostics.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

1. Το τεστ FebrIDx[®] χρησιμοποιείται καλύτερα εντός (3) ημερών από την έναρξη νέου πυρετού και επτά (7) ημερών από την έναρξη νέων αναπνευστικών συμπτωμάτων. Συμπτωματικοί ασθενείς με υποψία COVID-19 μπορούν να υποβληθούν στην εξέταση έως και 14 ημέρες από την εμφάνισή των συμπτωμάτων.
2. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο δείγματα φρέσκου τριχοειδικού αίματος (από τρύπημα δακτύλου) στο τεστ FebrIDx[®]. Δεν ΜΠΟΡΕΙ να χρησιμοποιηθεί φλεβικό αίμα.
3. Το σωληνάριο συλλογής αίματος πρέπει να γεμίσει πλήρως και να εφαρμοστεί στη δοκιμαστική ταινία για να πραγματοποιηθεί σωστά η εξέταση. Μπορεί να παρουσιαστεί ένα εσφαλμένο αποτέλεσμα εάν εφαρμοστεί ανεπαρκής ποσότητα δείγματος στο τεστ.
4. Οι παρακάτω συνθήκες μπορεί να οδηγήσουν σε εσφαλμένα αποτελέσματα:
 - Υφιστάμενη κατάσταση ανοσοκαταστολής ή χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
 - Χρήση από του στόματος φαρμακευτικής αγωγής κατά των λοιμώξεων
 - Υφιστάμενη θεραπεία με ιντερφερόνη (π.χ. πολλαπλή σκλήρυνση, HIV, ηπατίτιδα Β/С)
 - Ανοσοποίηση με ζώντες ιούς εντός των τελευταίων 30 ημερών
 - Εκτεταμένο τραύμα, χειρουργική επεμβάση και σοβαρά εγκαυματα εντός των τελευταίων 30 ημερών
 - Χρόνιο πυρετό που διαρκούν περισσότερες από 7 ημέρες που δεν πιθανολογείται ότι σχετίζεται με SARS-CoV-2
5. Το τεστ FebrIDx[®] δεν αναγνωρίζει τον βακτηριακό εποικισμό, τις εντοπισμένες λοιμώξεις ή την περιοδική απέκκριση (shedding) ιών χωρίς σχετιζόμενη συστηματική απόκριση του ξενιστή.
6. Ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) ≥ 100 IU/mL (φυσιολογική τιμή RF: 15 IU/mL) μπορεί να δημιουργήσει μια γραμμή MxΑ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.
7. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων πριν από τα 10 λεπτά ή μετά από 1 ώρα μπορεί να προκαλέσει εσφαλμένα αποτελέσματα.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

Ο επιπολασμός της ΟΑΛ ποικίλει κατά τη διάρκεια του έτους και από περιοχή σε περιοχή, με εξάρσεις που παρουσιάζονται τυπικά κατά τη διάρκεια του φθινοπώρου και του χειμώνα. Οι ΟΑΛ είναι η κύρια αιτία νοσηρότητας, που αντιτοίχουν στο 20% των ιατρικών επισκέψεων, στο 30% των απουσιών από την εργασία και στο 75% όλων των συνταγών για αντιβιοτικά.¹⁷

Σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς που παρουσιάζονται στα εξωτερικά ιατρεία με συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού δεν έχουν λοιμώξη.^{16,17} Ένα αρνητικό τεστ FebrIDx[®] σε έναν συμπτωματικό ασθενή μπορεί να είναι ενδεικτικό μη λοιμώδους νόσου, π.χ. περιβαλλοντική ενεργοποίηση νόσου του αναπνευστικού, αλλεργική ρινίτιδα, αυτοάνομο νόσημα, υποκλινική ή παρελθούσα λοίμωξη. Οι συμπτωματικοί ασθενείς που είχαν αρνητικό αποτέλεσμα FebrIDx[®] δεν είχαν ενδείξεις λοίμωξης με τις τυπικές εργαστηριακές εξετάσεις^{16,17} και δεν επέστρεψαν σε έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης με επιδεινούμενη νόσο που να απαιτούσε θεραπεία.¹⁹

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το τεστ FebrIDx[®] έχει αξιολογηθεί σε πολλαπλές, προοπτικές, πολυκεντρικές, τυφλές κλινικές δοκιμές με μη εκπαιδευμένους χειριστές, για να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά διαγνωστικής απόδοσης του τεστ FebrIDx[®] στην αναγνώριση της ανασιακής απόκρισης του ξενιστή και στη διαφοροποίηση μεταξύ ιογενούς και βακτηριακής ΟΑΛ συγκριτικά με το πρότυπο αναφοράς (τυποποιημένη μικροβιολογική και εργαστηριακή εξέταση που κατακυρώνεται από κλινικούς ειδικούς).^{10,17} Συμμετέχοντες 1 έτους και άνω που παρουσιάστηκαν στο τμήμα πρωτοβάθμιας φροντίδας, στο τμήμα επείγουσας φροντίδας ή σε τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) εντός 3 ημερών από την οξεία έναρξη πυρετού και εντός 7 ημερών από τη νέα έναρξη αναπνευστικών συμπτωμάτων συμβατών με ΟΑΛ της κοινότητας ήταν επιλέξιμοι για συμπερίληψη.

Εξέταση για ιούς:

- FilmArray[®] PCR: Γρίπη τύπου Α/Β, αδενοϊός, RSV, ιός παραγρίπης τύπου 1-4, μεταπνευμονιός, κορωνοϊός εκτός του SARS-CoV-2 και ρινοϊός
- Συμπληρωματική PCR αντίστροφης μεταγραφάσης πραγματικού χρόνου για EBV, HSV και CMV
- Ορολογική εξέταση EBV IgM

Εξέταση για βακτήρια:

- FilmArray[®] PCR για άτυπα βακτήρια: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Boissetella pertussis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Στοματοφαρυγγικές καλλιέργειες (τρυβλία αίματος, σοκολάτας και MacConkey)

Εργαστηριακές εξετάσεις:

- Προκαλιτονίνη (PCT) και αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (WBC), λεμφοκύτταρα και ποσοστό ανώριμων λευκών αιμοσφαιρίων (ραβδόπυρνα)

Ένας συνεκτικός αλγόριθμος εξέτασης αναφοράς κατακυρωμένος από ομάδα ειδικών ιατρών χρησιμοποιήθηκε ως πρότυπο αναφοράς με το οποίο συγκρίθηκε το τεστ FebrIDx[®]. Κάθε ασθενής υποβλήθηκε στις παρακάτω εξετάσεις αναφοράς: (1) καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίματος για βακτήρια, (2) συνδυασμένο ρινοφαρυγγικά και στοματοφαρυγγικά (ΡΦ/ΣΦ) επιχρίσματα για πολλαπλή PCR με τη χρήση του FilmArray[®] Respiratory Panel (Biomerieux, Inc., Marcy-L'Étoile, Γαλλία), (3) συνδυασμένα ΡΦ/ΣΦ επιχρίσματα για PCR αντίστροφης μεταγραφάσης πραγματικού χρόνου για EBV, HSV και CMV, (4) αντίσωμα EBV IgM ορόμ με το kit της εξέτασης Immunosimplicity[®] IS-EBV-VCA IgM (Diamedix Co, Miami Lakes, FL, Η.Π.Α.), (5) μέτρηση συγκέντρωσης PCT στον ορό με τη χρήση BRAHMS PCT Kryptron[™] (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Η.Π.Α.), (6) μέτρηση λευκών αιμοσφαιρίων με διαφορικό τύπο ραβδόπυρνα και (7) ELISA για πρωτεΐνη MxΑ και ενζυμικό ανοσοπροσδιορισμό CRP (Biocheck, Foster City, CA, Η.Π.Α.). Η εξέταση αναφοράς πραγματοποιήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο και με την εφαρμογή τυφλού για ασθενείς, θεράποντες κλινικούς ιατρούς και προσωπικό μελέτης που πραγματοποίησε το τεστ FebrIDx[®].

Ο αλγόριθμος αναφοράς ταξινόμησε τους ασθενείς ως έχοντες βακτηριακή λοίμωξη εάν εκπληρωνόταν οποιοδήποτε από τα παρακάτω 5 κριτήρια: (1) φαρυγγική καλλιέργεια θετική για βακτήρια που προκαλούν συνήθως φαρυγγίτιδα (β-αιμολιτικοί στρεπτόκοκκοι ομάδας A και C, *N. gonorrhoea*, *C. diphtheriae*, *A. haemolyticum*) και PCT $\geq 0,1$ ng/mL, (2) καλλιέργεια φαρυγγικού επιχρίσματος θετική για οποιοδήποτε άλλο βακτήρια και PCT $\geq 0,15$ ng/mL, (3) PCR ΣΦ/ΣΦ δειγματος θετική ή άτυπα βακτήρια (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) και PCT $\geq 0,1$ ng/mL, (4) PCT $\geq 0,25$ ng/mL χωρίς ταυτοποιημένο παθογόνο, (5) PCT $\geq 0,15$ ng/mL και WBC ≥ 15.000 κύτταρα/μl ή παρουσία ραβδοπύρηνων λευκών αιμοσφαιρίων χωρίς ταυτοποιημένο παθογόνο.

Ο εποικισμός του φάρυγγα με βακτήρια διαφοροποιούνταν από την αληθή βακτηριακή λοίμωξη εάν παρουσιαζόταν ανάπτυξη της κυτταρικής καλλιέργειας απουσία αυξημένου επιπέδου PCT (μέτρο της ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή). Οι ασθενείς με αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης FebrIDx[®] χωρίς ταυτοποιημένο παθογόνο και φυσιολογική PCT (απουσία ανοσιακής απόκρισης του ξενιστή) θεωρούνταν αρνητικοί για λοίμωξη.

Ο αλγόριθμος της εξέτασης αναφοράς ταξινόμησε τους ασθενείς ως έχοντες ιογενή λοίμωξη εάν εκπληρωνόταν οποιοδήποτε από τα παρακάτω 3 κριτήρια: (1) Θετική PCR ΡΦ/ΣΦ δειγματος για γρίπη τύπου Α ή Β, αδενοϊό, RSV, ανθρώπινο μεταπνευμονιοϊό, ιούς παραγρίπης τύπου 1-4, CMV και HSV, (2) Θετική PCR ΡΦ/ΣΦ δειγματος για EBV μαζί με θετική IgM για EBV, (3) PCT μεταξύ 0,15 ng/mL και 0,25 ng/mL και WBC <15.000 κύτταρα/μl χωρίς ραβδοπύρηνια λευκά αιμοσφαίρια και χωρίς ταυτοποιημένο παθογόνο.

Οι ασθενείς που δεν ικανοποιούσαν τα κριτήρια για βακτηριακή ή ιογενή λοίμωξη ταξινομούνταν ως αρνητικοί με τον αλγόριθμο εξέτασης αναφοράς.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ FEBRIDX[®]

Προοπτικές, πολυκεντρικές, κλινικές μελέτες (Διαγνωστική απόδοση FebrIDx[®]: βακτηριακή έναντι ιογενούς ΟΑΛ)

• Κόρτη (Cohort) ΟΑΛ^{16,17}

- 429 συμπτωματικοί συμμετέχοντες με ΟΑΛ εντός 7 ημερών και εμπύρετοι εντός 3 ημερών από την παρουσίαση και οι οποίοι ήταν ≥ 1 έτους εγγράφηκαν σε συνθήκες εξωτερικών ασθενών. 425 συμπτωματικοί συμμετέχοντες με ΟΑΛ συμπεριλήφθηκαν στις αναλύσεις.
- 4 συμμετέχοντες αποκλείστηκαν πριν από την ανάλυση (3 είχαν ανεπαρκή αποτελέσματα εξέτασης με το πρότυπο αναφοράς για τον προσδιορισμό της τελικής διάγνωσης και 1 είχε μη έγκυρο τεστ FebrIDx[®])
- Αποτελέσματα
 - 16% (66/425) βακτηριακή
 - 46% (196/425) ιογενής
 - 38% (163/425) Αρνητικό

Σύνοψη της διαγνωστικής απόδοσης του τεστ FebrIDx [®] (Βακτηριακή έναντι ιογενούς ΟΑΛ)						
Μελέτη (Μέγεθος δείγματος)	Πυρετός (Παρουσιάστηκε ή αναφέρθηκε)	Διάγνωση	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Παρουσιάζομενος κατά την εγγραφή (55%)	Βακτηριακή	95% [77-100]	94% [88-98]	76% [59-87]	99% [93-100]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Αναφερόμενος εντός 3 ημερών	Βακτηριακή	85% [69-95]	93% [89-96]	69% [56-79]	97% [94-99]
Self (n = 205) ¹⁷	Αναφερόμενος εντός 3 ημερών	Βακτηριακή	80% [59-93]	93% [90-97]	63% [45-79]	97% [94-99]
Μελέτη (Μέγεθος δείγματος)	Πυρετός (Παρουσιάστηκε ή αναφέρθηκε)	Διάγνωση	PPA [95% CI]	NPA [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁶	Παρουσιάζομενος κατά την εγγραφή (55%)	Ιογενής	90% [81-96]	78% [62-89]	89% [82-93]	80% [67-89]
Shapiro (n = 220) ¹⁶	Αναφερόμενος εντός 3 ημερών	Ιογενής	90% [83-94]	76% [66-84]	83% [77-87]	85% [77-90]
Self (n = 205) ¹⁷	Αναφερόμενος εντός 3 ημερών	Ιογενής	87% [75-95]	83% [77-89]	64% [53-75]	95% [90-98]

PPA, θετική ποσοστιαία συμφωνία, NPA, αρνητική ποσοστιαία ασυμφωνία, PPV, θετική προγνωστική αξία, NPV, αρνητική προγνωστική αξία, CI, διάστημα εμπιστοσύνης

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ FEBRIDX®:

Ιογενής Λοίμωξη σε ασθενείς με πιθανολογούμενη νόσο COVID-19

Πραγματοποιήθηκαν δύο μελέτες ακρίβειας σε πραγματικές συνθήκες για την αξιολόγηση του τεστ FebriDx® σε νοσηλεύομενους ασθενείς με πιθανολογούμενη νόσο COVID-19 κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος (Μάρτιος-Απρίλιος 2020) της πανδημίας του COVID-19.^{3,4} Υπολογίστηκαν τα μέτρα της διαγνωστικής ακρίβειας με βάση τα αποτελέσματα του τεστ FebriDx® σε σύγκριση με το πρότυπο αναφοράς είτε (i) SARS-CoV-2 PCR σε συνδυασμένα ρινικά και φαρυγγικά επιχρίσματα³ ή/και δοκιμασία αντιγόνων SARS-CoV-2 στον ορό⁴, καθώς επίσης και σύμφωνα με τον ορισμό της πιθανής περίπτωσης COVID-19 του Ευρωπαϊκού κέντρου πρόληψης και ελέγχου ασθενειών (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) και των Αμερικανικών κέντρων πρόληψης και ελέγχου ασθενειών (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) (κάθε άτομο που εκπληρώνει τα κλινικά κριτήρια με επιδημιολογική σύνδεση ή οποιοδήποτε άτομο που εκπληρώνει τα διαγνωστικά κριτήρια [ακτινολογικές ενδείξεις συμβατές με COVID-19]).^{20,21}

- 248 συμπτωματικοί ασθενείς με πιθανολογούμενη νόσο COVID-19 εντάχθηκαν σε συνθήκες ΤΕΠ ή ενδονοσοκομειακής νοσηλείας³
 - ο 48% (118/248) της κοόρτης είχε SARS-CoV-2 επιβεβαιωμένο με PCR (ορισμός ECDC/CDC για επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19)
 - ο 50% (125/248) της κοόρτης πέτυχε τον ορισμό των ECDC/CDC για πιθανό (n = 7) ή επιβεβαιωμένο (n = 118) περιστατικό COVID-19
- 47 συμπτωματικοί ασθενείς με πιθανολογούμενη νόσο COVID-19 εντάχθηκαν σε συνθήκες ΤΕΠ ή ενδονοσοκομειακής νοσηλείας⁴
 - ο 66% (31/47) είχαν SARS-CoV-2 επιβεβαιωμένη με PCR
 - ο 74% (35/47) είχαν διάγνωση COVID-19 (n = 31 επιβεβαιωμένη με PCR, n = 3 ικανοποιούσαν τον ορισμό των ECDC/CDC για πιθανά περιστατικά COVID-19 μαζί με αντισώματα, n = 1 ικανοποίησε τον ορισμό του περιστατικού κατά ECDC/CDC)

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	n	Ευαισθησία [95% CI]	Ειδικότητα [95% CI]	PPV [95% CI]	NPV [95% CI]
FebriDx® έναντι SARS-CoV-2 PCR ³	248	93 % 110-118 [87-97]	86 % 112/130 [79-92]	86 % 110/128 [79-91]	93 % 112/120 [87-97]
FebriDx® έναντι ορισμού πιθανού περιστατικού (ECDC/CDC) ³	248	93,6 % 117/125 [87,8-97,2]	91,1 % 112/123 [84,5-95,5]	91,4 % 112/120 [84,5-95,5]	93,3 % 117/128 [88,7-96,8]
SARS-CoV-2 PCR, θετική εξέταση αντισωμάτων ή ορισμός πιθανού περιστατικού (ECDC/CDC) ⁴	47	100 % 34/34 [87,4-100]	100 % 13/13 [71,7-100]	100 % 34/34 [84,7-100]	100 % 13/13 [71,7-100]
FebriDx® έναντι βακτηριακής λοίμωξης ⁴	47	100 % 8/8 [59,8-100]	92,3 % 36/39 [78-98]	72,7 % 8/11 [39,3-92,3]	100 % 36/36 [88-100]

ΜΕΛΕΤΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΜΟΤΗΤΑΣ

Τα δείγματα παρασκευάστηκαν σε φρέσκο ολικό αίμα με EDTA, με ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες MxA και CRP. Εξετάστηκαν έξι (6) δείγματα, που αποτελούνται από συνδυασμό απουσίας αναλύομενης ουσίας, C5 και C95 συγκεντρώσεων MxA και CRP.²² Συνολικά πραγματοποιήθηκαν 1080 προσδιορισμοί από μη εκπαιδευμένους χειριστές σε τρία (3) διαφορετικά κέντρα σε διάστημα πέντε (5) ημερών. Η μελέτη παρουσιάζει τη συνολική αναπαραγωγιμότητα ανάμεσα στις (3) παρτίδες υλικών, ανάμεσα στα τρία (3) ξεχωριστά κέντρα και ανάμεσα στους έξι (6) ξεχωριστούς χρήστες.

Μελέτη	Αποτελέσματα
Αναπαραγωγιμότητα εντός σειράς αναλύσεων	83,3*-100%
Αναπαραγωγιμότητα εντός ημερών	91,7-100%
Αναπαραγωγιμότητα εντός εργαστηρίου	96,7-99,2%
Συνολική αναπαραγωγιμότητα	97,8%

*Μία ημέρα, ένας χειριστής. Διαφορετικά, η αναπαραγωγιμότητα εντός σειράς αναλύσεων ήταν 91,7-100%.

ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ

Η μελέτη επικύρωσης ουσιών που προκαλούν αλληλεπίδραση αξιολόγησε την επίδραση των ουσιών που ενδέχεται να βρεθούν μέσα στα δείγματα στην αναλυτική ειδικότητα και την αναλυτική ευαισθησία του τεστ FebriDx®. Η αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε με την εξέταση τριών αντίγραφων δειγμάτων κάθε σειράς δειγμάτων που περιλάμβανε MxA και CRP σε συγκέντρωση C95 (δηλαδή ασθενώς θετική) και αρνητικά επίπεδα στο ολικό αίμα, στα οποία προστέθηκαν ουσίες που προκαλούν αλληλεπίδραση. Η θετική και αρνητική αλληλεπίδραση με τις ουσίες που προκαλούν δυνητικά αλληλεπίδραση αξιολογήθηκε από τρεις ανεξάρτητους ερευνητές που δεν γνώριζαν τη σύσταση του δείγματος.

Οι παρακάτω ουσίες αξιολογήθηκαν το τεστ FebriDx® και διαπιστώθηκε ότι δεν αλληλεπιδρούν με τις εξεταζόμενες συγκεντρώσεις που αναφέρονται:

Εξεταζόμενη ουσία	Συγκέντρωση
Ακεταμινοφαίνη	15,6 mg/dL
Ακετυλοσαλικυλικό οξύ	3 mg/dL
Αλκοόλη	789 mg/dL
Αζιθρομυκίνη	1,11 mg/dL
Βιοτίνη	3500 ng/mL
Καφεΐνη	10 mg/dL
Σελεκοξίμη	0,879 mg/dL
Υδροχλωρική κετιριζίνη	0,435 mg/dL
Συζευγμένη χολερυθρίνη	40 mg/dL
Δεξτρομοθορφάνη	1,56 ug/dL
Δοξουκυκλίνη	1,8 mg/dL
Φουροσεμίδη	1,59 mg/dL
HAMA	524.6 ng/mL
Αιμοσφαιρίνη	1000 mg/dL
Ιβουπροφαίνη	21,9 mg/dL

Εξεταζόμενη ουσία	Συγκέντρωση
Ιμιπενέμη	18 mg/dL
Λεβοφλοξασίνη	3,6 mg/dL
Λοραταδίνη	0,5 mg/dL
Νικοτίνη	0,097 mg/dL
Υδροχλωρική οξυμεταζολίνη	0,09 mg/dL
Φαιουλεφρίνη	0,003 mg/dL
Πρεδνιζολόνη	0,120 mg/dL
Πρωτεΐνη (συνολικά)	9 g/dL
Ρευματοειδής παράγοντας (RF)	50 IU/mL
Σαλμετερόλη	6,03 ug/dL
Τιτρούποιο	4,80 ng/dL
Τριγλυκερίδια	1500 mg/dL
Μη συζευγμένη χολερυθρίνη	40 mg/dL
Βανκομυκίνη	12 mg/dL

1. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine* 2016;164:425-34.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on antimicrobial resistance; 2016.
3. Clark TW, Brendish NJ, Poole S, et al. Diagnostic accuracy of the FebriDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *Journal of Infection* 2020.
4. Karim N, Ashraf MZ, Naeem M, et al. Utility of the FebriDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Clin Pract*. 2020.
5. Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, et al. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatric research* 2006;60:770-4.
6. Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2001;56:895-8.
7. Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, Kaufmehl K, Lob S. MxA protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 1996;85:163-7.
8. Engelmann I, Dubos F, Lobert P-E, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics* 2015;135:e985-e993.
9. Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, Ruuskanen O, Simell O, Makela MJ. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatric research* 1997;41:647-50.
10. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *European clinical respiratory journal* 2015;2:28245.
11. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26:672-7.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39:206-17.
13. Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, Ruuskanen O, Simell O, Mäkelä MJ. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatric research* 1997;41:647.
14. Salonen EM, Vaheri A. C-reactive protein in acute viral infections. *Journal of medical virology* 1981;8:161-7.
15. Chew, Keng Sheng. "What's new in Emergencies Trauma and Shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: More questions than answers." *Journal of emergencies, trauma, and shock* 5.2 (2012):115.
16. Shapiro NI, Self WH, Rosen J, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebriDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Annals of medicine* 2018;50:420-9.
17. Self WH, Rosen J, Sharp SC, et al. Diagnostic accuracy of FebriDx: a rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *Journal of clinical medicine* 2017;6:94.
18. Davidson M. FebriDx Point-of-Care Testing to Guide Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Tract Infection in UK Primary Care: A Retrospective Outcome Analysis. *J Infect Dis Preve Med* 2017;5:165.
19. Lumos Diagnostics internal data, 2019.
20. The Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition2020>.
21. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 2020 Interim Case Definition, Approved April 5, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/coronavirus-disease-2019-covid-19/case-definition/2020/>.
22. Food and Drug Administration (FDA). Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry and FDA Staff. April 25, 2013:1-47. Available at: <https://www.fda.gov/medial/73669/download>.

ORDERING AND CONTACT INFORMATION / INFORMACIÓN DE CONTACTO Y PARA PEDIDOS / BESTELINFORMATIE EN CONTACTGEGEVENS / INFORMATIONS DE COMMANDE ET COORDONNÉES / BESTELL- UND KONTAKTINFORMATIONEN / INFORMAZIONI PER GLI ORDINI E CONTATTI / INFORMAÇÕES DE CONTACTO E PARA ENCOMENDAS / ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΞ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Telephone: +1.855.LumosDx

Email: technical.support@lumosdiagnostics.com



Manufacturer and United States Representative / Fabricante y representante en Estados Unidos / Fabrikant en gemachtigde in de Verenigde Staten / Fabricant et mandataire pour les États-Unis / Hersteller und Bevollmächtigter in den USA / Produttore e rappresentante USA / Fabricante e representante nos EUA / Κατασκευαστής και αντιπρόσωπος για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

European Representative / Representante europeo / Europees Gemachtigde / Mandataire pour l'Europe / Bevollmächtigter in der EU / Rappresentante per l'Europa / Representante na Europa / Αντιπρόσωπος για την Ευρώπη

■ Lumos Diagnostics, Inc.
2724 Loker Avenue West
Carlsbad, CA 92010 USA
t: +1.855.LumosDx
LumosDx.com

■ MT Promedt Consulting GmbH
Ernst-Heckel-Straße 7
66386 St. Ingbert, Germany
t: +49.6894.581020 f: +49.6894.581021
Mt-procons.com

Lumos Diagnostics is a trade name of Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. is a wholly owned subsidiary of Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics es un nombre comercial de Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. es una filial de titularidad exclusiva de Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics is een handelsnaam van Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. is een volle dochteronderneming van Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics est une marque commerciale de Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. est une filiale en propriété exclusive de Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics ist eine Handelsbezeichnung von Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. ist einem Tochterunternehmen von Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics è un nome commerciale di Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. è una consociata interamente controllata da Lumos Diagnostics Holdings LTD. / Lumos Diagnostics é uma marca comercial da Lumos Diagnostics Holdings LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. é uma subsidiária totalmente detida da Lumos Diagnostics Holdings LTD. / H Lumos Diagnostics αποτελεί εμπορική ονομασία της Lumos Diagnostics Holdings LTD. H Rapid Pathogen Screening, Inc. είναι μια εξολοκλήρου ελεγχόμενη θυγατρική της Lumos Diagnostics Holdings LTD.

©2023 Rapid Pathogen Screening, Inc. All rights reserved. / Reservados todos los derechos. / Alle rechten voorbehouden. / Tous droits réservés. / Alle Rechte vorbehalten. / Tutti i diritti riservati. / Todos os direitos reservados. / Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.