

FebriDx[®]

| | | |
|----|------------------|----|
| EN | English | 2 |
| ES | Español | 7 |
| NL | Nederlands | 13 |
| FR | Français | 19 |
| DE | Deutsche | 25 |
| IT | Italiano | 31 |

INTENDED USE

FebriDx is a rapid immunoassay for the visual, qualitative, in vitro detection of elevated levels of both MxA and CRP directly from fingerstick whole blood. The test measures a clinically significant immune response to a suspected invasive viral and/or bacterial infection in patients older than 2 years that present within 3 days of an acute onset fever (exhibited or reported) and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired upper respiratory infection.

The FebriDx test aids in the clinical identification of patients with an underlying invasive viral infection from either Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus, Metapneumovirus, Parainfluenza Virus, or Epstein-Barr Virus; and/or patients with a clinically significant immune response consistent with an underlying bacterial infection.

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

Negative results do not preclude respiratory infection (e.g. rhinovirus, coronavirus) 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 whether a specific respiratory pathogen exists.

Acute respiratory infections (ARIs) 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. More than 50% of antibiotics prescribed for ARIs are unnecessary as the vast majority are caused by viruses, in which antibiotics provide no clinical benefit to the patient.

BIOMARKERS

MxA

MxA becomes elevated in the presence of acute viral infection, but is not specific to a particular type of virus. 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.¹ Numerous clinical studies demonstrate that MxA protein expression in peripheral blood has been shown to be a sensitive and specific marker for viral infection.^{1,6}

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.^{7,8} Some viral infections may cause CRP to elevate.^{5,10} The administration of antibiotics causes CRP levels to fall rapidly.^{11,12}

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 insensitive for the presence of a bacterial infection. The FebriDx test produces a multiplexed pattern of results by simultaneously detecting elevated levels of MxA and CRP together to help identify patients suffering from clinically significant acute respiratory infection as well as differentiate viral from bacterial infectious etiology.

PRINCIPLES OF THE TEST

The FebriDx test is a lateral flow immunoassay. The test strip, which is located inside an all-in-one plastic housing that incorporates a built-in retractable lancet, blood collection and transfer tube, and button release buffer activation mechanism, utilizes monoclonal anti-MxA and anti-CRP antibodies to create a control line and two result lines (MxA and CRP). The cut-off value for MxA is 40 ng/mL and the cut-off value for CRP is 20 mg/L serum equivalent.

If the fingerstick blood samples contain elevated levels of MxA or CRP above their respective cut-off levels, the appropriate test line will appear in the Result Window. FebriDx is a disposable, rapid test requiring 10 minutes for a result.

Materials Provided

- 25 single use tests
- 1 package insert

Materials Not Provided

- Timer
- Alcohol
- Gauze
- Sterile dressing

WARNINGS AND PRECAUTIONS

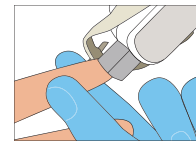
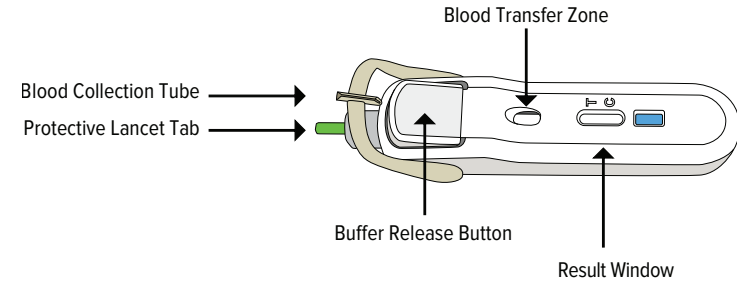
1. For in vitro diagnostic use only.
2. Keep the FebriDx test in the sealed foil pouch until just before use.
3. Do not use the FebriDx test past the expiration date.
4. Use standard precautions for collecting and handling a blood sample.
5. All specimens should be considered potentially hazardous and handled in the same manner as an infectious agent.

6. Wear disposable gloves while handling samples and wash hands after the test is complete.
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.

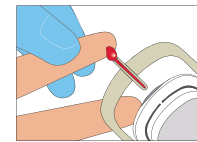
STORAGE AND STABILITY

Store the FebriDx test between 77°F/25°C and 39°F/4°C. The FebriDx tests are stable until the expiration dates printed on their packaging.

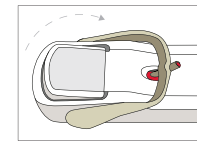
TEST COMPONENTS



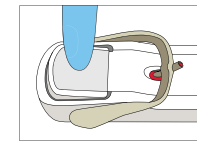
Lance Finger



Collect Blood



Deliver Blood



Deliver Buffer



TEST PROCEDURE - Check the expiration date on all packaging.

1. Tear open the foil pouch at the indicated perforation and remove the test.

Collecting and Transferring the Fingerstick Blood Sample

Note: Use standard precautions for collecting and handling a blood sample.

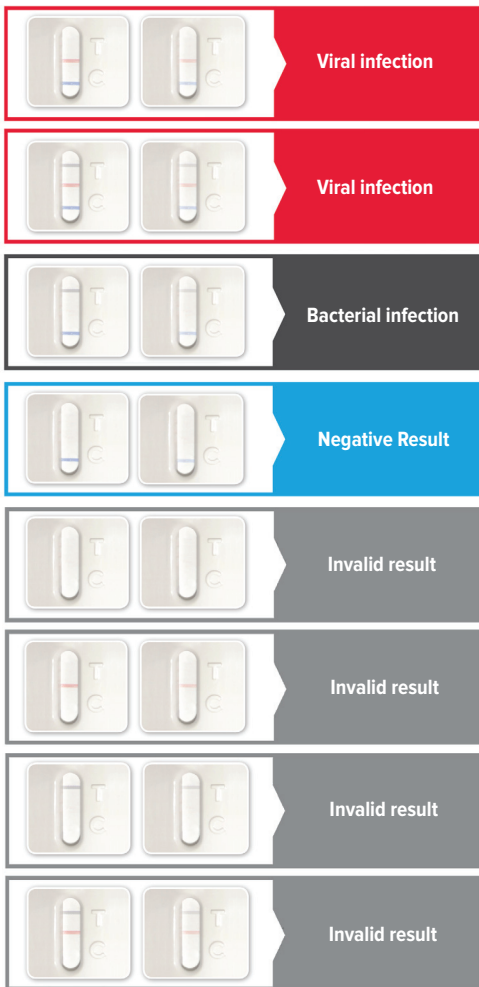
2. Cleanse the fingertip with an alcohol pad and allow it to air dry.
3. Locate the lancet and remove the **Protective Lancet Tab**. Firmly press the lancet to puncture the skin. Wipe away the first drop of blood with gauze and gently massage towards the puncture site to encourage blood flow.
4. Place the **Blood Collection Tube** at approximately a 45 degrees angle below the finger blood sample as contact is made. Fill the **Blood Collection Tube** in its entirety by touching the blood to the tip of the **Blood Collection Tube**. If the **Blood Collection Tube** is not full, gently squeeze the finger and add more blood.

Note: Capillary action will automatically draw the blood sample into the Blood Collection Tube in the required amount (5 µl).

5. Once the **Blood Collection Tube** is filled with blood, rotate it over the **Blood Transfer Zone** to deliver it to the test. The **Blood Collection Tube** will lock into position. Wait for most of the blood to be transferred to test strip (~5-10 seconds) before proceeding to step #6 and activating the test.

Note: If the blood does not immediately begin to transfer the blood onto the test strip, reverse the **Blood Collection Tube's** rotation back to its original position. This will occur against some resistance. Add additional fingerstick blood to the **Blood Collection Tube** to ensure the tube is completely filled before rotating back onto the test strip.

6. Activate the test by firmly and fully pressing the **Buffer Release Button** to deliver the buffer. The **Buffer Release Button** should be pressed within 2 minutes of transferring the blood sample. If no fluid is visible within 25–30 seconds, firmly re-press the **Buffer Release Button**. Lay the test on a flat surface and wait for 10 minutes. Results will appear in the **Result Window**.



TEST RESULTS

Results should be interpreted at the 10 minute mark. Do not read the test results after 1 hour.

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.

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

Positive Result

The positive result lines 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.

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.

Notes:

- A blood fluid wave will migrate up the **Result Window** and gradually disappear as the test develops.
- Faint blood streaks may be visible along the sides of the **Result Window** and are acceptable for reading purposes.
- 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.
- FebrIDx test results are stable for up to one (1) hour. Do not interpret the test results after this period of time.

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.

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. FebrIDx external controls consist of one (1) positive control and one (1) negative control.

For ordering external controls, refer to the Ordering and Contact Information section of this package insert. Refer to the FebrIDx external controls package insert for instructions on how to run the external controls. External controls will have an individual expiration date printed on each package. Discontinue use if external controls are expired.

LIMITATIONS

1. The FebrIDx test is best used within three (3) days of acute onset fever and seven (7) days of new onset respiratory symptoms.
2. Fresh capillary blood (fingerstick) must be used on the FebrIDx test.
3. Five (5) µl of blood must be 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
5. Many bacteria – including Streptococcus, Staphylococcus, Hemophilus, and enterobacter species – are known to colonize in the respiratory tract and their significance is unknown. Rhinovirus and coronavirus typically cause a non-invasive localized infection without an invasive systemic host response; while Herpes Simplex Virus, Epstein-Barr Virus, and Cytomegalovirus have a high frequency of DNA shedding. FebrIDx will not identify bacterial colonization, localized infections, or periodic viral shedding without an associated systemic host response.

EXPECTED VALUES

The prevalence of ARI varies during the year and from region to region, with outbreaks typically occurring during fall and winter. In developing countries, 30% of all patient consultations and 25% of all pediatric admissions are due to ARI.¹³ Additionally, fever has been shown to represent up to 30% of all pediatric office visits, making it the most common presenting sign of illness.^{14,15} ARIs are the leading cause of morbidity, accounting for: 20% of medical consultations, 30% of absenteeism, and 75% of all antibiotic prescriptions.¹⁶

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

FebrIDx underwent two prospective, multicenter, blinded clinical trials with trained and untrained operators to determine the positive and negative agreement of the FebrIDx test at identifying a clinically significant immune response to diagnose and differentiate viral and/or bacterial community-acquired acute febrile upper respiratory infections as compared to the evaluation of expert clinical reviewers assessment of clinical standardized microbiologic and laboratory testing. The study was performed on patients older than 1 years that presented within 3 days of an acute onset fever and within 7 days of new onset respiratory symptoms consistent with a community-acquired acute febrile respiratory infection to primary care and urgent care outpatient offices and emergency departments.

Viral testing:

- Film Array polymerase chain reaction (PCR): Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory Syncytial Virus 1-2, Parainfluenza virus 1-4, Metapneumovirus, Coronavirus, and Rhinovirus*
- Supplemental real-time PCR for Epstein-Barr Virus, Herpes Simplex Virus, and Cytomegalovirus**

Bacterial testing:

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

Laboratory testing:

- Procalcitonin (PCT) and white blood cell (WBC) count

Pharyngeal bacterial colonization was differentiated from true systemic bacterial infection if cell culture growth occurred in association with an elevated PCT level. Patients with microbiologically unconfirmed respiratory infection and a normal PCT level were deemed negative for clinically significant infection.

A reference-testing algorithm combined with an expert physician panel over-read served as the reference standard. Each patient underwent the following 6 diagnostic tests: (1) throat swab bacterial culture; (2) multiplex polymerase chain reaction (PCR) of a combined nasopharyngeal and oropharyngeal (NP/OP) sample using the Filmarray® Respiratory Panel (Biomérieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, France); (3) real-time reverse transcriptase PCR of an NP/OP sample for Epstein-Barr virus (EBV); (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 with the Brahms PCT Kryptor analyzer (Thermo Fisher; Waltham, MA, USA); (6) wbc count with band differential percentage, and (7) MxA protein ELISA and high sensitivity c-reactive protein 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 β-hemolytic Streptococci, N. gonorrhoeae, C. diphtheria, 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.

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, Respiratory Syncytial Virus (RSV), Human Metapneumovirus, Parainfluenza viruses 1-4,

QUALITY CONTROL

Procedural Controls

The FebrIDx test contains the following built-in procedural controls. For daily quality control, Lumos Diagnostics recommends documenting that these internal procedural controls are checked for the first sample tested each day.

Unused test

An unused FebrIDx test has faint orange lines in the **Result Window**, indicating the potential appearance of control and result lines.

Fluid wave

A blood fluid wave will migrate up the **Result Window** and gradually disappear as the test develops. Faint blood streaks may be visible along the sides of the **Result Window** and are acceptable for reading purposes.

Cytomegalovirus, and Herpes Simplex Virus; (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. Otherwise, the patients will be characterized as a viral infection. Patients who did not meet any of these criteria for bacterial or viral infection were classified as negative by the reference testing algorithm.

| Analyte Concentration | | Number Read as Positive | | Total tests | % Read as Positive | |
|-----------------------|----------|-------------------------|-----|-------------|--------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Substance | Concentration |
|-------------------|-----------------|
| Ascorbic Acid | 175 mg/dL |
| Aspirin | 0.065 mg/mL |
| Conj. Bilirubin | 40 mg/dL |
| Dayquil® | 1:5000 Dilution |
| Free Bilirubin | 40 mg/dL |
| Glutathione | 300 µM |
| Hemoglobin | 20 g/dL |
| IL-6 | 1000 µg/L |
| IL-8 | 1000 µg/L |
| Interferon | 40 ng/mL |
| Isoniazid | 300 µM |
| L-Dopa | 300 µM |
| Oxaloacetate | 300 µM |
| Procalcitonin | 1000 µg/L |
| Rheumatoid Factor | 350 IU/mL |
| Robitussin® | 1:5000 Dilution |
| Triglycerides | 10 mg/mL |
| Tylenol® | 1:5000 Dilution |

PRECISION AND REPRODUCIBILITY STUDY

Samples were prepared in fresh EDTA whole blood with recombinant MxA and CRP proteins. Eight samples, consisting of a combination of C5 and C95 concentrations of the analytes namely, MxA and CRP were tested. A total of 960 determinations were performed by a combination of laboratory technicians, nurses, and clinicians at three different sites over five contiguous days during a two-week period. The study demonstrates overall reproducibility among three lots of material, among three separate sites, and among six separate users.

INTERFERING SUBSTANCES

The analytical specificity of the FebrIDx test was determined by evaluating a series of interfering substances mixed with samples with and without MxA and CRP antigens at their C95 (LoD) and C5 concentrations. Positive and negative interference of the following substances was examined. The list includes typical medications that febrile patients may be taking and the proteins and other substances normally found in blood.

The normal reference range for Rheumatoid Factor (RF) is less than 15 IU/mL. At a RF concentration of 350 IU/mL, positive interference in the presence of a C5 concentration was observed for MxA and CRP test lines. At a RF concentration of 150 IU/mL, positive interference in the presence of a C5 concentration was exhibited for CRP, but not for the MxA test line. No interference was observed for any test lines at a RF concentration of 116 IU/mL.

FEBRIDx PERFORMANCE DATA

Clinical Study N = 371 patients enrolled within 72 hours of a reported fever

- 165 Asymptomatic patients
- 205 Symptomatic URI patients
 - 38% confirmed infectious by gold standards
 - 12% Bacterial
 - 26% Viral
 - 62% Microbiologically Unconfirmed Respiratory Illness (MURI)
 - Two invalid tests occurred while testing asymptomatic patients
 - One URI patient had no cultures or blood work performed so this patient data was excluded
- **Bacterial infection**
 - Positive Agreement = 80% (20/25), 95% CI [58.7-92.4]
 - Negative Agreement = 93% (168/180), 95% CI [88.4-96.4]
 - Positive Predictive Value = 62% (20/32), 95% CI [43.7-78.3]
 - Negative Predictive Value = 97% (168/173), 95% CI [93.0-98.9]
- **Viral infection**
 - Positive Agreement = 86% (56/65), 95% CI [74.8-93.1]
 - Negative Agreement = 89%* (124/140), 95% CI [89.7-84.6]
 - Positive Predictive Value = 78% (56/72), 95% CI [66.2-86.4]
 - Negative Predictive Value = 93% (124/133), 95% CI [88.5-97.0]

*Bacterial colonization, localized infections, or periodic viral shedding without an associated systemic response was not detected. The presence of elevated PCT and/or WBC in association with culture growth was required to differentiate bacterial colonization from true systemic infection. Since rhinovirus and coronavirus are frequent colonizers of the respiratory tract and only cause a clinically significant infection in approximately 10% of patients, these two viruses were only considered true systemic infections if their presence was associated with elevated MxA; and therefore are not specifically called out in the intended use.

Rhinovirus was confirmed present by PCR in 52 subjects; however, only 8/52 patients demonstrated an elevation in MxA. Of those patients with confirmed rhinovirus and elevated MxA, FebrIDx correctly identified 5/8 patients with rhinovirus. Coronavirus was confirmed present by PCR in 6 subjects; however, only 1/6 patients demonstrated an elevation in MxA. FebrIDx correctly identified the 1 patient with confirmed coronavirus and elevated MxA.

USO PREVISTO

FebrIDx es un inmunoensayo rápido para la detección visual y cualitativa in vitro de niveles altos de MxA (Myxovirus resistance protein A) y CRP (C-reactive protein) directamente a partir de sangre completa obtenida mediante una punción dactilar. La prueba mide una respuesta inmunitaria clínicamente significativa a una presunta infección vírica o bacteriana en pacientes de más de 2 años de edad que acudan a solicitar atención médica en los 3 días posteriores a la presentación de una fiebre de comienzo agudo (exhibida o informada) y en los 7 días posteriores de la aparición de síntomas respiratorios de nuevo comienzo indicativos de una infección de las vías respiratorias altas de adquisición comunitaria.

La prueba FebrIDx facilita la identificación clínica de pacientes con una infección vírica invasiva subyacente por gripe A/B, adenovirus, virus respiratorio sincial (VRS), metaneumovirus, virus paragripal o virus de Epstein-Barr (VEB), y de pacientes con una respuesta inmunitaria clínicamente significativa indicativa de una infección bacteriana subyacente.

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

Los resultados negativos no excluyen la presencia de una infección respiratoria (p. ej., por rinovirus o coronavirus) 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.

Las infecciones respiratorias agudas 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. Más del 50 % de los antibióticos prescritos para infecciones respiratorias agudas son innecesarios, pues la gran mayoría de estas infecciones están causadas por virus y, por tanto, los antibióticos no aportan ningún beneficio clínico al paciente.

BIOMARCADORES

MxA

La proteína MxA aumenta en presencia de una infección vírica aguda, pero esto no es específico de un tipo particular de virus. 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 hace un marcador ideal de infección vírica.¹ 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.¹⁶

CRP

La proteína C reactiva (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.^{7,8} Algunas infecciones víricas pueden provocar la elevación de la CRP.^{5,10} La administración de antibióticos provoca una rápida disminución de los niveles de CRP.^{11,12}

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 solamente y no es sensible a la presencia de 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 identificar mejor a los pacientes que padecen una infección respiratoria aguda clínicamente significativa, así como para diferenciar la etiología infecciosa vírica de la bacteriana.

PRINCIPIOS DE LA PRUEBA

La prueba FebrIDx es un inmunoensayo de flujo lateral. La tira reactiva, que se encuentra dentro de una carcasa de plástico integral que incorpora una lanceta retráctil integrada, tubo de recogida y transferencia de sangre, y mecanismo de activación del botón de liberación del tampón, utiliza anticuerpos monoclonales anti-MxA y anti-CRP para crear una línea de control y dos líneas de resultados (MxA y CRP). El valor umbral de MxA es de 40 ng/mL y el de CRP es de 20 mg/L de equivalente en suero.

Si las muestras de sangre de punción dactilar contienen niveles altos de MxA o CRP por encima de sus niveles umbrales respectivos, la línea correspondiente de la prueba aparecerá en la ventana de resultado. FebrIDx es una prueba rápida desechable que tarda 10 minutos en proporcionar un resultado.

Materiales suministrados

- 25 pruebas para un solo uso
- 1 prospecto

Materiales no suministrados

- Temporizador
- Alcohol
- Gasa
- Apósito estéril

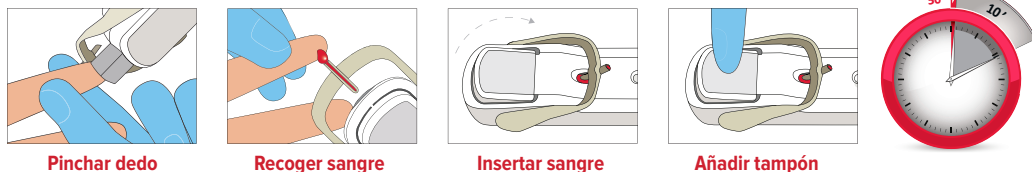
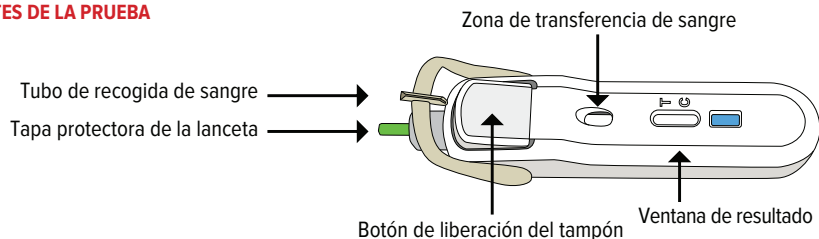
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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.
3. No utilice la prueba FebriDx después de su fecha de caducidad.
4. Tome las precauciones habituales al recoger y manipular muestras de sangre.
5. Todas las muestras deben considerarse potencialmente peligrosas y manipularse del mismo modo que un agente infeccioso.
6. Utilice guantes desechables mientras manipula las muestras y lávese las manos después de finalizar la prueba.
7. La lanceta es estéril hasta que se le quite 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 25 °C (77 °F) y 4 °C (39 °F). La prueba FebriDx es estable hasta la fecha de caducidad impresa en su envase.

COMPONENTES DE LA PRUEBA



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 y saque la prueba.

Recogida y transferencia de la muestra de sangre de punción dactilar

Nota: Tome las precauciones habituales al recoger y manipular muestras de sangre.

2. Limpie la yema del dedo con una toallita empapada con alcohol y déjela secar al aire.
3. Localice la lanceta y quite la **tapa protectora**. Presione firmemente la lanceta para realizar una punción cutánea. Con una gasa, limpie la primera gota de sangre y masajee la piel suavemente hacia el lugar de la punción para estimular el flujo de sangre.
4. Coloque el **tubo de recogida de sangre** inclinado un ángulo unos 45 grados debajo de la muestra de sangre de la punción dactilar para establecer contacto entre la sangre y el tubo. Llene completamente el **tubo de recogida de sangre** tocando la sangre con la punta del **tubo**. Si el **tubo de recogida de sangre** no está lleno, apriete suavemente el dedo y añada más sangre.

Nota: La acción capilar aspirará automáticamente la cantidad requerida (5 µl) de la muestra de sangre al interior del tubo de recogida de sangre.

5. Una vez que el **tubo de recogida de sangre** esté lleno de sangre, gírelo sobre la **zona de transferencia de sangre** para someterlo a la prueba. El **tubo de recogida de sangre** quedará fijo en esta posición. Espere a que la mayoría de la sangre se transfiera a la tira reactiva (~5 a 10 segundos) antes de pasar al paso 6 y activar la prueba.

Nota: Si la sangre no empieza a transferirse inmediatamente a la tira reactiva, gire el **tubo de recogida de sangre** de nuevo a su posición original. Tendrá que vencer cierta resistencia para hacer esto. Añada más sangre de la punción dactilar al **tubo de recogida de sangre** para garantizar que el tubo esté completamente lleno antes de girarlo de vuelta a la tira reactiva.

6. 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 2 minutos después de transferir la muestra de sangre. Si no se ve ningún líquido en 25 a 30 segundos, vuelva a presionar firmemente el botón de liberación del tampón. Deje la prueba sobre una superficie plana durante 10 minutos. Los resultados aparecerán en la **ventana de resultado**.



CONTROL DE CALIDAD

Controles procedimentales

La prueba FebriDx contiene los siguientes controles procedimentales integrados. Para un control de calidad diario, Lumos Diagnostics recomienda documentar que estos controles procedimentales internos se comprueban con la primera muestra analizada de cada día.

Prueba sin usar

Una prueba FebriDx sin usar tiene unas líneas de color **naranja** tenue en la **ventana de resultado**, lo que indica el aspecto potencial de las líneas de control y de resultado.

Onda de líquido

Una onda de sangre se desplazará hacia arriba en la **ventana de resultado** y desaparecerá gradualmente conforme la prueba avanza. Es posible que se vean débiles trazos de sangre a lo largo de los lados de la **ventana de resultado**; estos son aceptables a efectos de la lectura.

RESULTADOS DE LA PRUEBA

Los resultados deben interpretarse en la marca de 10 minutos. No lea los resultados de la prueba después de 1 hora.

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

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 a 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).

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.

Notas:

- Una onda de sangre se desplazará hacia arriba en la **ventana de resultado** y desaparecerá gradualmente conforme la prueba avanza.
- Es posible que se vean débiles trazos de sangre a lo largo de los lados de la **ventana de resultado**; estos son aceptables a efectos de la lectura.
- 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.
- Los resultados de la prueba FebriDx son estables durante un máximo de una (1) hora. No interprete los resultados de la prueba después de este periodo de tiempo.

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.

Controles externos

Se pueden utilizar controles externos para demostrar que los reactivos y el ensayo funcionan correctamente. Se pueden solicitar controles externos de FebriDx directamente a Lumos Diagnostics. Los controles externos de FebriDx constan de un (1) control positivo y un (1) control negativo.

Para solicitar controles externos, consulte el apartado Información de contacto y para pedidos de este prospecto. Consulte el prospecto de los controles externos de FebriDx para las instrucciones sobre cómo analizar los controles externos. Los controles externos tendrán una fecha de caducidad individual impresa en cada envase. No utilice controles externos caducados.

LIMITACIONES

1. Para hacer un uso óptimo de la prueba FebrIDx, esta debe utilizarse en los tres (3) días posteriores a la fiebre de comienzo agudo y en los siete (7) días posteriores a los síntomas respiratorios de nuevo comienzo.
2. La prueba FebrIDx debe realizarse utilizando sangre capilar (obtenida mediante punción dactilar) reciente.
3. Para que la prueba se ejecute correctamente, deben aplicarse cinco (5) µl de sangre a la tira reactiva. 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
5. Se sabe que muchas bacterias, tales como especies de Streptococcus, Staphylococcus, Hemophilus y enterobacterias, colonizan las vías respiratorias, pero se desconoce su repercusión. El rinovirus y el coronavirus normalmente provocan una infección localizada no invasiva sin una respuesta del huésped sistémica invasiva; mientras que el herpes simple, el virus de Epstein-Barr y el citomegalovirus tiene una frecuencia elevada de propagación de ADN. FebrIDx no identificará la colonización bacteriana, las infecciones localizadas ni la propagación vírica periódica sin una respuesta del huésped sistémica asociada.

VALORES ESPERADOS

La prevalencia de infecciones respiratorias agudas varía durante el año y de región a región, con brotes que se producen normalmente durante el otoño y el invierno. En los países desarrollados, un 30 % de todas las consultas de pacientes y el 25 % de todos los ingresos pediátricos se deben a infecciones respiratorias agudas.¹³ Además, se ha demostrado que la fiebre constituye el motivo de hasta un 30 % de todas las visitas a consultas pediátricas, lo que la convierte en el signo de presentación de enfermedad más frecuente.^{14,15} Las infecciones respiratorias agudas son la primera causa de morbilidad, y representan: el 20 % de las consultas médicas, el 30 % del absentismo y el 75 % de todas las prescripciones de antibióticos.¹⁶

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

FebrIDx se sometió a dos ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos y a ciegas realizados con operadores formados y sin formación para determinar la concordancia en positivos y en negativos de la prueba FebrIDx en la identificación de una respuesta inmunitaria clínicamente significativa para diagnosticar y diferenciar infecciones respiratorias de vías altas (rinofaringitis) febriles agudas víricas o bacterianas de adquisición comunitaria, en comparación con la evaluación por revisores clínicos expertos de pruebas clínicas microbiológicas y de laboratorio normalizadas. El estudio se realizó en pacientes de más de 1 año de edad que acudieron a consultas de atención primaria y de atención urgente y a salas de urgencia en los 3 días posteriores a la aparición de una fiebre de comienzo agudo y en los 7 días posteriores a la aparición de síntomas respiratorios de nuevo comienzo indicativos de una infección respiratoria febril aguda de adquisición comunitaria.

Pruebas víricas:

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) FilmArray: gripe A y B, adenovirus, virus respiratorio sincicial 1-2, virus paragripal 1-4, metaneumovirus, coronavirus y rinovirus*
- PCR en tiempo real suplementaria para virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple y citomegalovirus**

Pruebas bacterianas:

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

Pruebas de laboratorio:

- Procalcitonina (PCT) y recuento de leucocitos

La colonización bacteriana faríngea se diferenció de las infecciones sistémicas auténticas si la proliferación observada en el cultivo celular se produjo asociada a un alto nivel de PCT. Los pacientes con infección respiratoria sin confirmación microbiológica y con un nivel normal de PCT se consideraron negativos para infección clínicamente significativa.

Un algoritmo de prueba de referencia combinado con un examen detenido por un grupo de médicos expertos sirvió como patrón de referencia. Cada paciente fue sometido a las 6 pruebas diagnósticas siguientes: (1) cultivo bacteriano de exudado faríngeo; (2) reacción múltiple en cadena de la polimerasa (PCR múltiple) de una muestra nasofaríngea y orofaríngea (NP/OP) combinada con el Filmarray® Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Étoile, Francia); (3) PCR con transcriptasa inversa en tiempo real de una muestra NP/OP para el virus de Epstein-Barr (EBV); (4) Anticuerpo sérico anti-IgM EBV 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; Waltham, MA, EE. UU.); (6) recuento de leucocitos con porcentaje diferencial de bandas, y (7) prueba ELISA de la proteína MxA e inmunoensayo enzimático de alta sensibilidad de la proteína C reactiva (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. diphtheria, 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 NP/OP 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.

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 NP/OP con PCR positiva para gripe A o B, adenovirus, virus respiratorio sincicial (RSV), metaneumovirus humano, virus paragripales 1-4, citomegalovirus y virus del herpes simple; (2) muestra de NP/OP 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 bandas leucocitarias más ningún patógeno identificado. De lo contrario, se caracterizó a los pacientes como portadores de infección vírica. El algoritmos de la prueba de referencia clasificó a los pacientes que no cumplieron ninguno de estos criterios de infección bacteriana o vírica como negativos.

| Concentración de analitos | | Número leído como positivo | | Pruebas totales | % leídas como positivas | |
|---------------------------|----------|----------------------------|-----|-----------------|-------------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Sustancia | Concentración |
|------------------------|-----------------|
| Ácido ascórbico | 175 mg/dL |
| Ácido acetilsalicílico | 0,065 mg/mL |
| Bilirrubina conjugada | 40 mg/dL |
| Dayquil® | Dilución 1:5000 |
| Bilirrubina libre | 40 mg/dL |
| Glutación | 300 µM |
| Hemoglobina | 20 gdL |
| IL-6 | 1000 µg/L |
| IL-8 | 1000 µg/L |
| Interferón | 40 ng/mL |
| Isoniazida | 300 µM |
| L-dopa | 300 µM |
| Oxaloacetato | 300 µM |
| Procalcitonina | 1000 µg/L |
| Factor reumatoide | 350 IU/mL |
| Robitussin® | Dilución 1:5000 |
| Triglicéridos | 10 mg/mL |
| Tylenol® | Dilución 1:5000 |

DATOS DE RENDIMIENTO DE LA PRUEBA FEBRIDX

Estudio clínico N = 371 pacientes se inscribieron en las 72 horas siguientes a un fiebre notificada

- 165 pacientes asintomáticos
- 205 pacientes sintomáticos con infección de las vías respiratorias altas
 - 38 % confirmado infeccioso por métodos de referencia
 - 12 % bacteriana
 - 26 % vírica
 - 62 % con enfermedad respiratoria no confirmada microbiológicamente (MURI)
 - Durante los análisis de los pacientes asintomáticos, dos pruebas fueron no válidas. A uno de los pacientes con infección de las vías respiratorias altas no se le realizaron cultivos ni análisis de sangre, por lo que sus datos se excluyeron del estudio.

• Infección bacteriana

- Concordancia en positivos = 80 % (20/25) IC del 95 % [de 58,7 a 92,4]
- Concordancia en negativos = 93 % (168/180), IC del 95 % [de 88,4 a 96,4]
- Valor predictivo positivo = 62 % (20/32), IC del 95 % [de 43,7 a 78,3]
- Valor predictivo negativo = 97 % (168/173), IC del 95 % [de 93,0 a 98,9]

• Infección vírica

- Concordancia en positivos = 86 % (56/65) IC del 95 % [de 74,8 a 93,1]
- Concordancia en negativos = 89 %* (124/140) IC del 95 % [de 89,7 a 84,6]
- Valor predictivo positivo = 78 % (56/72), IC del 95 % [de 66,2 a 86,4]
- Valor predictivo negativo = 93 % (124/133), IC del 95 % [de 88,5 a 97,0]

*No se detectó colonización bacteriana, infecciones localizadas ni propagación vírica periódica sin una respuesta sistémica asociada. Para diferenciar la colonización bacteriana de la infección sistémica auténtica se requirió la presencia de un nivel alto de PCT o de un alto recuento de leucocitos asociada a proliferación en cultivo. Como el rinovirus y el coronavirus son colonizadores frecuentes de las vías respiratorias y solamente causan una infección clínicamente significativa en aproximadamente un 10 % de los pacientes, estos dos virus solo se consideraron infecciones sistémicas auténticas si su presencia estuvo asociada a altos niveles de MxA; y, por lo tanto, no se mencionan específicamente en las indicaciones.

La presencia de rinovirus se confirmó mediante PCR en 52 sujetos; no obstante, solamente 8 de los 52 pacientes mostraron un aumento del nivel de MxA. De estos pacientes con confirmación de rinovirus y alto nivel de MxA, la prueba FebrIDx identificó correctamente a 5/8 sin rinovirus. La presencia de coronavirus se confirmó mediante PCR en 6 sujetos; no obstante, solamente 1 de los 6 pacientes mostró un aumento del nivel de MxA. FebrIDx identificó correctamente el único paciente con coronavirus confirmado y alto nivel de MxA.

ESTUDIO DE PRECISIÓN Y REPRODUCIBILIDAD

Las muestras se prepararon en sangre completa reciente conservada en EDTA, con proteínas MxA y CRP recombinantes. Se analizaron ocho muestras, consistentes en una combinación de concentraciones C5 y C95 de los analitos, esto es, MxA y CRP. Una combinación de técnicos de laboratorio, personal de enfermería y médicos realizó un total de 960 determinaciones en tres centros diferentes en cinco días consecutivos durante un periodo de dos semanas. El estudio demuestra la reproducibilidad global entre tres lotes de material, entre tres centros independientes y entre seis usuarios independientes.

SUSTANCIAS INTERFERENTES

La especificidad analítica de la prueba FebriDx se determinó evaluando una serie de sustancias interferentes mezcladas con muestras con y sin antígenos de MxA y CRP a sus concentraciones C95 (límite de detección) y C5. Se examinó la interferencia positiva y negativa de las sustancias siguientes. La lista incluye medicamentos típicos que pueden estar tomando los pacientes febriles, así como las proteínas y otras sustancias presentes normalmente en la sangre.

El nivel de referencia normal para el factor reumatoide (FR) es menos de 15 IU/mL. A una concentración de FR de 350 IU/mL, se observó interferencia positiva en presencia de una concentración C5 para las líneas MxA y CRP de la prueba. A una concentración de FR de 150 IU/mL, se observó interferencia positiva en presencia de una concentración C5 para la línea de CRP, pero no para la de MxA. No se observó interferencia para ninguna de las líneas de la prueba a una concentración de FR de 116 IU/mL.

FebriDx NL Extra exemplaren van de bijsluiters van FebriDx zijn verkrijgbaar via de downloadpagina op FebriDx.com

BEOOGD GEBRUIK

FebriDx is een snelle immunoassay voor de rechtstreekse visuele, kwalitatieve in-vitro-detectie van verhoogde concentraties MxA (myxovirus resistance protein A) en CRP (C-reactive protein) in volbloed verkregen via een vingerprik. De test meet een klinisch significante immuunrespons op een vermoede invasieve virale en/of bacteriële infectie bij patiënten ouder dan 2 jaar die de arts raadplegen binnen 3 dagen na plotseling optredende (nog aanwezige of gemelde) koorts en binnen 7 dagen na beginnende luchtwegklachten passend bij een 'community-acquired' (in de leefomgeving verworven) bovensteluchtweginfectie (BLWI).

De FebriDx-test helpt bij de klinische identificatie van patiënten met een onderliggende invasieve virale infectie met influenzavirus A/B, adenovirus, respiratoir syncytieel virus, metapneumovirus, parainfluenzavirus of Epstein-Barr-virus, en/of patiënten met een klinisch significante immuunrespons passend bij een onderliggende bacteriële infectie.

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

Negatieve resultaten sluiten een luchtweginfectie (bv. rhinovirus, coronavirus) niet uit en mogen niet de enige basis vormen voor diagnose, behandeling of andere klinische en behandelingsgerelateerde beslissingen. Naast het beschouwen van de radiologische en klinische presentatie bij het stellen van de diagnose, kunnen aanvullende laboratoriumtests (bv. bacterie- en viruskweek, immunofluorescentie en polymerasekettingreactie [PCR]) worden uitgevoerd om na te gaan of er een specifiek luchtwegpathogeen aanwezig is.

Jaarlijks wordt 20% van de bevolking getroffen door een acute luchtweginfectie (ALWI). Door de aanzienlijke overlap in het klinische beeld is het voor artsen lastig om een virale en een bacteriële infectie van elkaar te onderscheiden en om vast te stellen welke patiënten met antibiotica moeten worden behandeld. Meer dan 50% van de antibiotica die worden voorgeschreven voor ALWI's zijn onnodig, omdat verreweg de meeste infecties worden veroorzaakt door virussen en de patiënten in die gevallen geen klinisch voordeel hebben van antibiotica. De FebriDx-test is een snelle laterale-flow-immunoassay die wordt uitgevoerd met een vingerprikbloedmonster. De test dient als hulpmiddel om onderscheid te maken tussen een virale en een bacteriële klinisch significante acute febriële luchtweginfectie.

BIOMARKERS

MxA

De MxA-spiegel stijgt in aanwezigheid van een acute virale infectie, maar deze stijging is niet specifiek voor een bepaald type virus. MxA heeft een lage basale concentratie van minder dan 15 ng/mL, een snelle inductietijd van 1-2 uur en een lange halfwaardetijd van 2,3 dagen, wat het tot een ideale marker voor virusinfectie maakt.¹ In talrijke klinische onderzoeken is aangetoond dat de MxA-eiwitexpressie in perifere bloed een gevoelige en specifieke marker voor virale infectie is.¹⁻⁶

CRP

C-reef 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 veroorzaker van een duidelijke CRP-verhoging, die binnen 4-6 uur na infectie optreedt en een piek bereikt na 36 uur.^{7,8} Ook sommige virale infecties kunnen een verhoging van CRP veroorzaken.^{5,10} Wanneer antibiotica worden toegediend, daalt de CRP-spiegel snel.^{11,12}

Multiplex resultatenpatroon

Noch MxA noch CRP is op zichzelf voldoende gevoelig of voldoende specifiek om een virale infectie te onderscheiden van een bacteriële. 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 ongevoelig voor de aanwezigheid van een bacteriële infectie. De FebriDx-test geeft een multiplex resultatenpatroon doordat verhoogde MxA- en CRP-spiegels tegelijkertijd worden gedetecteerd, waardoor de test kan helpen bij het identificeren van patiënten die een klinisch significante acute luchtweginfectie hebben en bij het vaststellen of een infectie een virale of bacteriële oorzaak heeft.

PRINCIPES VAN DE TEST

De FebriDx-test is een laterale-flow-immunoassay. De teststrip bevindt zich in een all-in-one plastic houder die tevens is voorzien van een ingebouwd intrekbaar lancet, een buisje voor het afnemen en overbrengen van bloed, en een activeringsmechanisme met een knop voor buffervrijgave. De teststrip maakt gebruik van monoklonale antiMxA- en anti-CRP-antilichamen en kan een controlelijn en twee resultaatlijnen (MxA en CRP) te zien geven. De afkapwaarde voor MxA is 40 ng/mL en de afkapwaarde voor CRP is 20 mg/L serumequivalent.

Als de MxA- of CRP-spiegel in een vingerprikbloedmonster hoger is dan de betreffende afkapwaarde, zal de overeenkomstige testlijn in het resultaatvenster verschijnen. FebriDx is een snelle wegwerptest die na 10 minuten een resultaat laat zien.

Inbegrepen materialen

- 25 tests voor eenmalig gebruik
- 1 bijsluiters

Niet-inbegrepen materialen

- Timer
- Alcohol
- Gaasjes
- Steriel verband

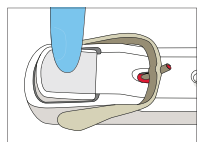
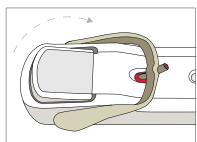
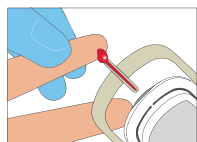
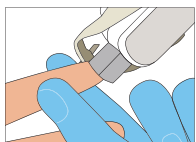
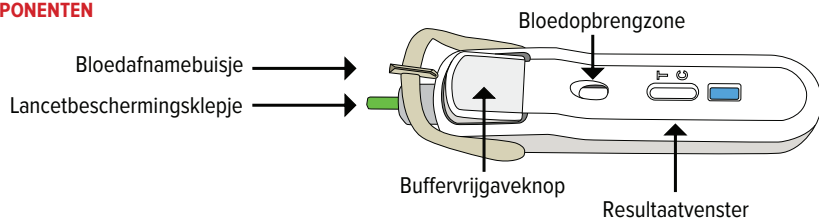
WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

1. Uitsluitend voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.
2. Haal de FebrIDx-test pas vlak vóór gebruik uit de afgesloten foliezak.
3. Gebruik de FebrIDx-test niet meer na de vervaldatum.
4. Neem bij het afnemen en hanteren van bloedmonsters de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht.
5. Alle monsters moeten als potentieel gevaarlijk worden beschouwd en als besmettelijk materiaal worden behandeld.
6. Draag wegwerphandschoenen bij het hanteren van de monsters en was na afloop van de test uw handen.
7. Het lancet is steriel tot het beschermingsklepje wordt verwijderd. Gebruik het lancet niet als het beschermingsklepje niet goed vastzit.
8. De FebrIDx-test is ontworpen om stapsgewijs te worden uitgevoerd en is voorzien van vergrendelingsmechanismen om te voorkomen dat een stap wordt overgeslagen.
9. De FebrIDx-test is een artikel 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. De resultaten van de FebrIDx-test moeten 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 een temperatuur tussen 25 °C/77 °F en 4 °C/39 °F. De FebrIDx-test is stabiel tot de op de verpakking vermelde vervaldatum.

TESTCOMPONENTEN



TESTPROCEDURE - Controleer de vervaldatum op alle verpakkingen.

1. Scheur het foliezakje open bij de aangeduide perforatie en neem de test eruit.

Een vingerprikbloedmonster afnemen en overbrengen

NB: Neem bij het afnemen en hanteren van bloedmonsters de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht.

2. Reinig de vingertop met een alcoholgaasje en laat hem drogen aan de lucht.

3. Lokaliseer het lancet en verwijder het **lancetbeschermingsklepje**. Duw stevig op het lancet om door de huid te prikken. Veeg de eerste druppel bloed weg met een gaasje en masseer de vinger voorzichtig in de richting van de prikplaats om de bloedstroming te stimuleren.

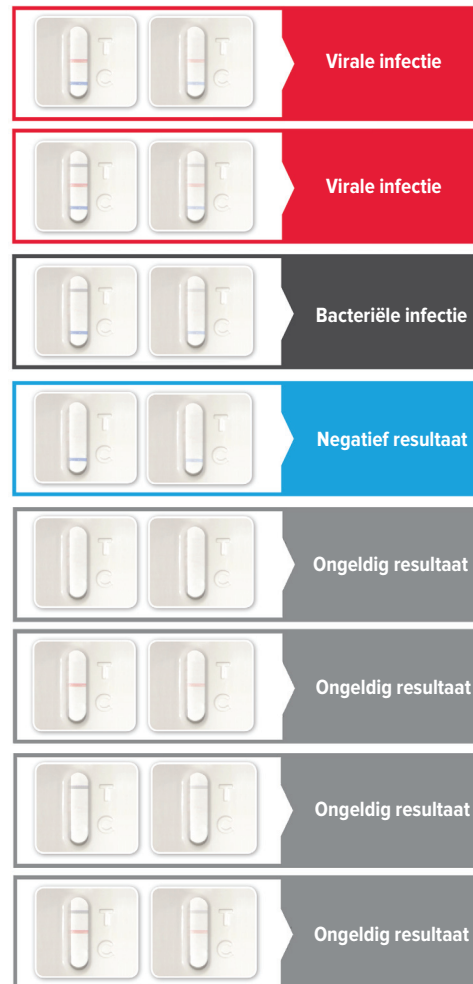
4. Houd het **bloedafnamebuisje** onder een hoek van 45 graden onder de vinger, om bij het maken van contact een bloedmonster te verkrijgen. Vul het hele **bloedafnamebuisje** door het bloed aan te raken met de tip van het **bloedafnamebuisje**. Als het **bloedafnamebuisje** niet vol is, knijp dan voorzichtig in de vinger en voeg meer bloed toe.

NB: Door de capillaire werking wordt de benodigde hoeveelheid bloed (5 µl) vanzelf in het bloedafnamebuisje 'gezogen'.

5. Nadat het **bloedafnamebuisje** is gevuld met bloed, klapt u het om naar de **bloedopbrengzone** om het bloed te gebruiken voor de test. Het **bloedafnamebuisje** wordt op zijn plaats vergrendeld. Wacht tot het **grootste deel van het bloed is overgebracht** op de teststrip (~5-10 seconden) en ga dan verder naar stap 6 om de test te activeren.

NB: Als het bloed niet direct op de teststrip vloeit, klap dan het **bloedafnamebuisje** terug naar zijn oorspronkelijke stand. U zult hierbij enige weerstand ondervinden. Voeg meer vingerprikbloed toe aan het **bloedafnamebuisje** om ervoor te zorgen dat het buisje volledig gevuld is, en klap het buisje vervolgens terug op de teststrip.

6. Activeer de test door de **buffervrijgaveknop** stevig en volledig in te drukken om de buffer toe te dienen. De **buffervrijgaveknop** moet binnen 2 minuten na het overbrengen van het bloedmonster worden ingedrukt. Als er binnen 25-30 seconden geen vloeistof zichtbaar is, druk dan nogmaals stevig op de buffervrijgaveknop. Leg de test op een vlak oppervlak en wacht 10 minuten. De resultaten verschijnen in het **resultaatvenster**.



TEST RESULTATEN

De resultaten moeten geïnterpreteerd worden bij het 10-minutenstreepje. Na 1 uur mogen de testresultaten niet meer worden afgelezen.

Op een ongebruikte test of een test die nog niet geactiveerd is door het indrukken van de **buffervrijgaveknop** zijn drie lichte **oranje** lijnen te zien in het **resultaatvenster**.

De test is alleen geldig wanneer 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.

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 weggegooid en moet de patiënt opnieuw worden getest met een nieuwe FebrIDx-test. Kies bij het hertesten van de patiënt een prikplaats op een andere vinger.

Opmerkingen:

- Tijdens de ontwikkeling van de test zal er een bloedvloeistofgolf door het **resultaatvenster** migreren, die geleidelijk zal verdwijnen.
- Langs de randen van het **resultaatvenster** kunnen vage bloedstrepen te zien zijn, die verder geen beletsel vormen voor het aflezen.
- Als de achtergrond van het **resultaatvenster** na 30 minuten niet voldoende is opgehelderd om de resultaten te kunnen interpreteren, moet de test worden weggegooid en moet de patiënt opnieuw worden getest met een nieuwe FebrIDx-test.
- FebrIDx-testresultaten zijn stabiel gedurende maximaal één (1) uur. Na die periode mogen de testresultaten niet meer geïnterpreteerd worden.

KWALITEITSCONTROLE

Procedurele controles

De FebrIDx-test bevat de volgende ingebouwde procedurele controles. Voor de dagelijkse kwaliteitscontrole adviseert Lumos Diagnostics bij te houden of deze interne procedurele controles elke dag voor het eerste geteste monster zijn uitgevoerd.

Ongebruikte test

Op een ongebruikte FebrIDx-test zijn in het **resultaatvenster** lichte **oranje** lijnen te zien, wat aangeeft dat er potentieel controle- en resultaatlijnen kunnen verschijnen.

Vloeistofgolf

Tijdens de ontwikkeling van de test zal er een bloedvloeistofgolf

door het **resultaatvenster** migreren, die geleidelijk zal verdwijnen. Langs de randen van het **resultaatvenster** kunnen vage bloedstrepen te zien zijn, die verder geen beletsel vormen voor het aflezen.

Controlelijn

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

Externe controles

Er kunnen externe controles worden gebruikt om aan te tonen dat de reagentia en de assay goed werken. Externe controles voor FebrIDx zijn rechtstreeks verkrijgbaar via Lumos Diagnostics. De externe controles voor FebrIDx bestaan uit één (1) positieve controle en één (1) negatieve controle.

Raadpleeg voor het bestellen van externe controles het gedeelte ‘Bestelinformatie en contactgegevens’ in deze bijsluiters. Raadpleeg voor aanwijzingen voor het gebruik van de externe controles de bijsluiters van de FebriDx externe controles. Op elke verpakking van externe controles wordt een specifieke vervaldatum vermeld. Gebruik externe controles niet meer na de vervaldatum.

BEPERKINGEN

- De FebriDx-test moet bij voorkeur worden gebruikt binnen drie (3) dagen na plotseling optredende koorts en binnen zeven (7) dagen na beginnende luchtwegklachten.
- De FebriDx-test moet worden uitgevoerd met vers capillair bloed (vingerprikbloed).
- Voor een correcte uitvoering van de test moet vijf (5) µl bloed op de teststrip worden aangebracht. Opbrengen van een te kleine hoeveelheid bloed op de test kan een foutief resultaat opleveren.
- 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 multipole sclerose, hiv-infectie, hepatitis B/C-infectie)
 - Immunisatie met levend virus in de afgelopen 30 dagen
 - Ernstig trauma, een grote operatie of ernstige brandwonden in de afgelopen 30 dagen
 - Chronische koorts die langer dan 7 dagen aanhoudt
- Van een groot aantal bacteriën – waaronder Streptococcus-, Staphylococcus-, Hemophilus- en Enterobacter-species – is bekend dat zij aanwezig zijn in de luchtwegen (kolonisatie), maar de significantie hiervan is onbekend. Rhinovirus en coronavirus veroorzaken doorgaans een non-invasieve gelokaliseerde infectie zonder een invasieve systemische respons bij de gastheer uit te lokken, terwijl herpes-simplexvirus, Epstein-Barr-virus en cytomegalovirus een hoge frequentie van DNA-shedding vertonen. Bacteriële kolonisatie, gelokaliseerde infecties en periodieke virale shedding zonder een daarmee gepaard gaande systemische respons van de gastheer kunnen niet geïdentificeerd worden met FebriDx.

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. In ontwikkelingslanden is 30% van alle patiëntconsulten en 25% van alle ziekenhuisopnames van kinderen het gevolg van een ALWI.¹³ Daarnaast is aangetoond dat koorts in tot 30% van de gevallen de reden is waarom kinderen bij de dokter komen, wat het tot het meest voorkomende ziekteverschijnsel maakt.^{14,15} ALWI's zijn de voornaamste oorzaak van morbiditeit en zijn verantwoordelijk voor 20% van de medische consulten, 30% van het arbeidsverzuim en 75% van alle antibioticumrecepten.¹⁶

PRESTATIEKENMERKEN

FebriDx is onderworpen aan twee prospectieve, multicentrische, geblindeerde klinische onderzoeken met getrainde en ongetrainde gebruikers ter bepaling van de positieve en negatieve overeenstemming van de FebriDx-test bij het identificeren van een klinisch significante immuunrespons om virale en/of bacteriële ‘community-acquired’ acute febriële bovensteluchtweginfecties te diagnosticeren en van elkaar te onderscheiden, in vergelijking met een door deskundige klinische beoordelaars uitgevoerde evaluatie van klinische gestandaardiseerde microbiologische en laboratoriumtests. Het onderzoek werd uitgevoerd bij patiënten ouder dan 1 jaar die zich binnen 3 dagen na plotseling optredende koorts en binnen 7 dagen na beginnende luchtwegklachten passend bij een ‘community-acquired’ acute febriële luchtweginfectie meldden bij een extramurale eerstelijnszorg- of spoedzorgdienst of de spoedeisende hulp.

Virustests:

- FilmArray-polymerasekettingreactie (PCR): Influenzavirus A/B, adenovirus, respiratoir syncytieel virus 1-2, parainfluenzavirus 1-4, metapneumovirus, coronavirus en rhinovirus*
- Aanvullende realtime-PCR voor Epstein-Barr-virus, herpes-simplexvirus en cytomegalovirus**

Bacterietests:

- FilmArray-PCR voor atypische bacteriën: Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Bordetella pertussis, Fusobacterium necrophorum, Neisseria gonorrhoea***
- Orofaryngeale kweken (bloedagar-, chocoladeagar- en MacConkey-platen)

Laboratoriumtests:

- Procalcitonine (PCT) en aantal witte bloedcellen (WBC)

Faryngeale bacteriële kolonisatie werd onderscheiden van een werkelijke systemische bacteriële infectie als er in de celweek groei optrad en er tevens sprake was van een verhoogde PCT-spiegel. Patiënten met een microbiologisch onbevestigde luchtweginfectie en een normale PCT-spiegel werden geacht geen klinisch significante infectie te hebben.

Een referentietestalgoritme in combinatie met een controlebeoordeling door een panel van deskundige artsen diende als de referentiestandaard. Elke patiënt onderging de volgende 7 diagnostische tests: (1) bacteriekweek van een keeluitstrijkje; (2) multiplex-polymerasekettingreactie (PCR) van een gecombineerd nasofaryngeaal en orofaryngeaal (NP/OP) monster gebruikmakend van het FilmArray® Respiratory Panel (Biomerieux, Inc., Marcy-L'Etoile, Frankrijk); (3) realtime reverse-transcriptase-PCR van een NP/OP-monster voor de detectie van Epstein-Barr-virus (EBV); (4) detectie van anti-EBV-IgM-antilichamen in serum met de Immunosimplicity® IS-EBV-VCA IgM-testkit (Diamedix Co, Miami Lakes, FL, USA); (5) bepaling van de serum-PCT-concentratie met het Brahms PCT Kryptor-analyseapparaat (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA); (6) bepaling van het aantal witte bloedcellen (WBC) en het percentage bandneutrofielen; en (7) ELISA-test voor de detectie van MxA-eiwit en een hoge-sensitiviteit-massacommunicatie voor de detectie

van C-reactief proteïne (Biocheck; Foster City, CA, USA). De referentietests werden uitgevoerd in een centraal laboratorium, waarbij de patiënten, behandelend artsen en de onderzoeksmedewerkers die de FebriDx-tests uitvoerden geblindeerd waren voor de testresultaten.

Het referentietestalgoritme klassificeerde patiënten als ‘bacteriële infectie’ indien zij voldeden aan één of meer van de volgende 5 criteria: (1) keelkweek positief voor een bacterie die doorgaans faryngitis veroorzaakt (β-hemolytische streptokokken van groep A en C, N. gonorrhoeae, C. diphtheria, A. haemolyticum) én PCT ≥ 0,1 ng/mL; (2) keelkweek positief voor één of meer andere bacteriën én PCT ≥ 0,15 ng/mL; (3) NP/OP-monster PCR-positief voor atypische bacteriën (M. pneumoniae, C. pneumoniae, B. pertussis) én PCT ≥ 0,1 ng/mL; (4) PCT ≥ 0,25 ng/mL én geen geïdentificeerd pathogeen; (5) PCT ≥ 0,15 ng/mL én WBC ≥ 15.000 cellen/µl of aanwezigheid van bandneutrofielen én geen geïdentificeerd pathogeen.

Het referentietestalgoritme klassificeerde patiënten als ‘virale infectie’ indien zij voldeden aan één of meer van de volgende 3 criteria: (1) NP/OP-monster PCR-positief voor influenzavirus A of B, adenovirus, respiratoir syncytieel virus (RSV), humaan metapneumovirus, parainfluenzavirussen 1-4, cytomegalovirus, en herpes-simplexvirus; (2) NP/OP-monster PCR-positief voor EBV én serum positief voor anti-EBV-IgM; (3) PCT tussen 0,15 ng/mL en 0,25 ng/mL én WBC < 15.000 cellen/µl én afwezigheid van bandneutrofielen én geen geïdentificeerd pathogeen. Anders worden de patiënten gekarakteriseerd als ‘virale infectie’. Patiënten die aan geen van deze criteria voor bacteriële of virale infectie voldeden, werden door het referentietestalgoritme als ‘negatief’ geklassificeerd.

| Analiet-concentratie | | Aantal afgelezen als positief | | Totaal aantal tests | % afgelezen als positief | |
|----------------------|----------|-------------------------------|-----|---------------------|--------------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Stof | Concentratie |
|--------------------|-------------------|
| Ascorbinezuur | 175 mg/dL |
| Aspirine | 0.065 mg/mL |
| Geconj. bilirubine | 40 mg/dL |
| Dayquil® | 1:5000 verdunning |
| Vrij bilirubine | 40 mg/dL |
| Glutathion | 300 µM |
| Hemoglobine | 20 g/dL |
| IL-6 | 1000 µg/L |
| IL-8 | 1000 µg/L |
| Interferon | 40 ng/mL |
| Isoniazide | 300 µM |
| L-Dopa | 300 µM |
| Oxaalacetaat | 300 µM |
| Procalcitonine | 1000 µg/L |
| Reumafactor | 350 IU/mL |
| Robitussin® | 1:5000 verdunning |
| Triglyceriden | 10 mg/mL |
| Tylenol® | 1:5000 verdunning |

GEGEVENS OVER DE PRESTATIES VAN FEBRIDX

Klinisch onderzoek N = 371 patiënten die binnen 72 uur na gemelde koorts werden ingeschreven

- 165 asymptomatische patiënten
- 205 symptomatische BLWI-patiënten
 - 38% met bevestigde infectie (bevestigd d.m.v. van ‘gouden standaard’-methoden)
 - 12% bacterieel
 - 26% viraal
 - 62% microbiologisch onbevestigde luchtwegziekte
 - Bij het testen van de asymptomatische patiënten waren twee tests ongeldig. Voor één BLWI-patiënt waren geen kweken en bloedtests gedaan, waardoor de resultaten voor deze patiënt buiten beschouwing werden gelaten
- Bacteriële infectie**
 - Positieve overeenstemming = 80% (20/25), 95% CI [58,7-92,4]
 - Negatieve overeenstemming = 93% (168/180), 95% CI [88,4-96,4]
 - Positief voorspellende waarde = 62% (20/32), 95% CI [43,7-78,3]
 - Negatief voorspellende waarde = 97% (168/173), 95% CI [93,0-98,9]
- Virale infectie**
 - Positieve overeenstemming = 86% (56/65), 95% CI [74,8-93,1]
 - Negatieve overeenstemming = 89%* (124/140), 95% CI [89,7-84,6]
 - Positief voorspellende waarde = 78% (56/72), 95% CI [66,2-86,4]
 - Negatief voorspellende waarde = 93% (124/133), 95% CI [88,5-97,0]

*Bacteriële kolonisatie, gelokaliseerde infecties en periodieke virale shedding zonder een daarmee gepaard gaande systemische respons werden niet gedetecteerd. De aanwezigheid van verhoogde PCT en/of WBC in combinatie met groei in kweek was vereist om een werkelijke systemische infectie te onderscheiden van bacteriële kolonisatie. Aangezien rhinovirus en coronavirus veelvuldig voorkomen in de luchtweg en slechts bij ongeveer 10% van de patiënten een klinisch significante infectie veroorzaken, werd bij deze twee virussen alleen van een werkelijke systemische infectie gesproken als hun aanwezigheid gepaard ging met een verhoogde MxA-spiegel. Om deze reden worden ze niet specifiek genoemd onder het beoogde gebruik.

Door middel van PCR werd bevestigd dat rhinovirus bij 52 proefpersonen aanwezig was, maar slechts 8/52 patiënten had een verhoogde MxA-spiegel. Van de patiënten met bevestigde aanwezigheid van rhinovirus en verhoogde MxA, identificeerde FebriDx correct 5/8 patiënten met rhinovirus. Door middel van PCR werd bevestigd dat coronavirus bij 6 proefpersonen aanwezig was, maar slechts 1/6 patiënten had een verhoogde MxA-spiegel. Deze ene patiënt met bevestigde aanwezigheid van coronavirus en verhoogde MxA werd correct geïdentificeerd door FebriDx.

PRECISIE- EN REPRODUCEERBAARHEIDSONDERZOEK

Monsters met recombinant MxA- en CRP-eiwit werden bereid in vers EDTA-volbloed. Acht monsters, bestaande uit een combinatie van C5- en C95-concentraties van de analieten MxA en CRP werden getest. In totaal werden 960 bepalingen uitgevoerd door een combinatie van laboranten, verpleegkundigen en klinici in drie verschillende centra op vijf opeenvolgende dagen binnen een periode van twee weken. Het onderzoek laat de algehele reproduceerbaarheid zien tussen drie materiaalbatches, drie verschillende centra en zes verschillende gebruikers.

INTERFERERENDE STOFFEN

De analytische specificiteit van de FebriDx-test werd bepaald door evaluatie van een reeks interfererende stoffen die werden gemengd met monsters met en zonder MxA- en CRP-antigenen in hun C95- (LoD) en C5-concentraties. De positieve en negatieve interferentie van de volgende stoffen werden onderzocht. Deze lijst bevat geneesmiddelen die patiënten met koorts vaak gebruiken alsook eiwitten en andere stoffen die normaliter in bloed aanwezig zijn.

Het normale referentiebereik voor reumafactor (RF) is lager dan 15 IU/mL. Bij een RF-concentratie van 350 IU/mL werd in aanwezigheid van een C5-concentratie positieve interferentie waargenomen voor de MxA- en CRP-testreeks. Bij een RF-concentratie van 150 IU/mL werd in aanwezigheid van een C5-concentratie positieve interferentie waargenomen voor CRP, maar niet voor de MxA-testreeks. Bij een RF-concentratie van 116 IU/mL werd voor geen van de testreeksen interferentie waargenomen.

UTILISATION

Le test FebriDx est une immunoanalyse rapide pour la détection in vitro, visuelle et qualitative de taux élevés de MxA et de CRP directement dans du sang total obtenu par piqûre au bout du doigt. Le test mesure une réponse immunitaire cliniquement significative à une infection invasive virale et/ou bactérienne suspectée chez des patients âgés de plus de 2 ans qui consultent dans les 3 jours suivant l'apparition d'une fièvre aiguë (encore présente ou signalée) et dans les 7 jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires pertinents avec une infection communautaire des voies respiratoires supérieures.

Le test FebriDx contribue à l'identification clinique des patients atteints d'une infection virale invasive sous-jacente par le virus influenza A ou B, l'adénovirus, le virus syncytial respiratoire, le métapneumovirus, le virus parainfluenza ou le virus Epstein-Barr et/ou des patients présentant une réponse immunitaire cliniquement significative avec une infection bactérienne sous-jacente.

Le test est destiné à une utilisation professionnelle dans un cadre ambulatoire. 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 (par le rhinovirus ou le coronavirus, par exemple) 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.

Les infections respiratoires aiguës (IRA) touchent 20 % de la population par an. 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. Plus de 50 % des antibiotiques prescrits pour des IRA sont inutiles car la vaste majorité des infections sont virales, pour lesquelles les antibiotiques n'apportent aucun bénéfice clinique au patient. Le test FebriDx est une immunoanalyse rapide, à flux latéral qui utilise un échantillon de sang obtenu par piqûre au bout du doigt pour aider à faire la distinction entre l'origine virale et bactérienne d'une infection respiratoire fébrile aiguë cliniquement significative.

BIOMARQUEURS

MxA

Le taux de MxA est élevé en présence d'une infection virale aiguë, mais la protéine n'est pas spécifique à un type particulier de virus. 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.¹ 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^{1,6}.

CRP

La protéine C-réactive (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 de l'élévation marquée de la CRP, qui se produit dans les 4 à 6 heures suivant l'infection et culmine après 36 heures^{7,8}. Certaines infections virales peuvent entraîner une élévation de la CRP^{9,10}. L'administration d'antibiotiques fait rapidement chuter les taux de CRP^{11,12}.

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 uniquement des infections virales et elle ne réagit pas en présence d'une infection bactérienne. Le test FebriDx produit un schéma multiplexe de résultats en détectant simultanément des taux élevés de MxA et de CRP. Il aide à identifier les patients présentant une infection respiratoire aiguë cliniquement significative et à faire la distinction entre l'étiologie infectieuse virale et bactérienne.

PRINCIPES DU TEST

Le test FebriDx est une immunoanalyse à flux latéral. La bandelette de test, qui se situe à l'intérieur d'un boîtier en plastique tout-en-un comprenant une lancette rétractable intégrée, un tube de recueil et de dépôt du sang et un mécanisme activant l'évacuation du tampon par un bouton, utilise des anticorps monoclonaux anti-MxA et anti-CRP pour créer une ligne de contrôle et deux lignes de résultats (MxA et CRP). La valeur seuil pour la MxA est de 40 ng/mL et celle pour la CRP est de 20 mg/L d'équivalent sérum.

Si les échantillons de sang obtenus par piqûre au bout du doigt contiennent des taux élevés de MxA ou de CRP, supérieurs à leurs niveaux respectifs de seuil, la ligne appropriée du test apparaît dans la fenêtre de résultat. FebriDx est un test rapide et jetable qui produit un résultat en 10 minutes.

Matériel fourni

- 25 tests à usage unique
- 1 notice

Matériel non fourni

- Chronomètre
- Alcool
- Gaze
- Pansement stérile

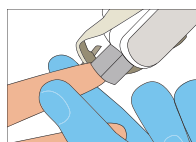
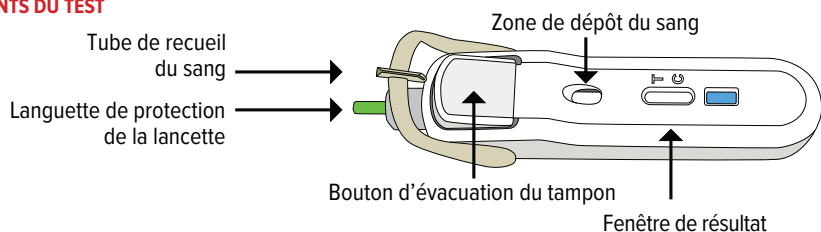
AVERTISSEMENTS ET MISES EN GARDE

1. Exclusivement pour usage diagnostique *in vitro*.
2. Conserver le test FebrIDx dans le sachet scellé en aluminium jusqu'au moment de l'utiliser.
3. Ne pas utiliser le test FebrIDx au-delà de la date de péremption.
4. Employer les précautions habituelles pour le recueil et la manipulation d'un échantillon de sang.
5. Tous les prélèvements doivent être considérés comme potentiellement dangereux et manipulés comme un agent infectieux.
6. Porter des gants jetables lors de la manipulation des échantillons et se laver les mains après avoir terminé le test.
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.

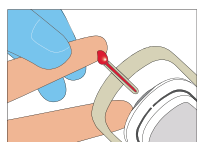
CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le test FebrIDx entre 25 °C/77 °F et 4 °C/39 °F. Le test FebrIDx est stable jusqu'aux dates de péremption imprimées sur l'emballage.

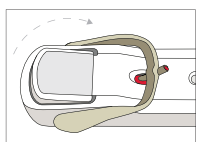
COMPOSANTS DU TEST



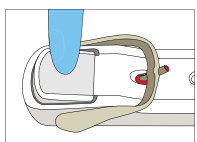
Piquer le doigt



Recueillir le sang



Déverser le sang



Déverser le tampon



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.

Recueil et dépôt de l'échantillon de sang obtenu par piqûre au bout du doigt

Remarque: employer les précautions habituelles pour le recueil et la manipulation d'un échantillon de sang.

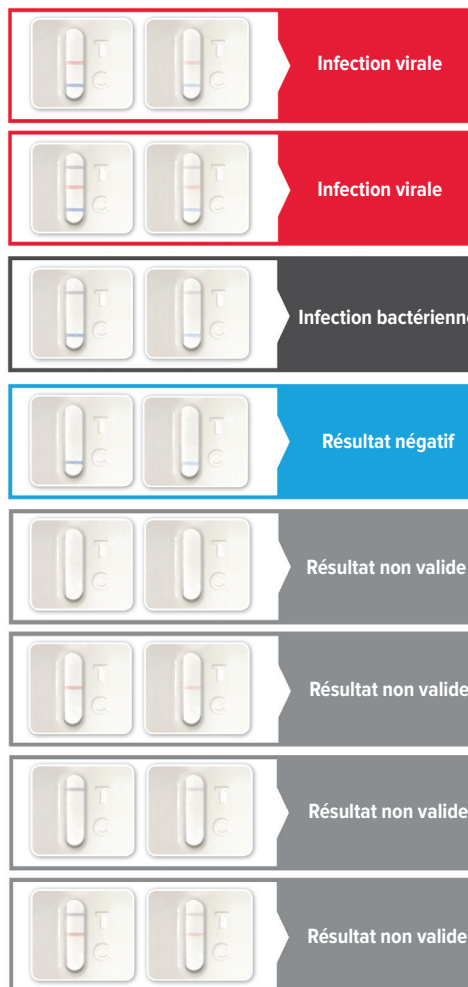
2. Nettoyer le bout du doigt avec un tampon d'alcool et le laisser sécher à l'air.
3. Localiser la lancette et retirer la **languette de protection de la lancette**. Appuyer fermement sur la lancette pour percer la peau. Essuyer la première goutte de sang avec de la gaze et masser doucement vers le site de piqûre pour favoriser l'écoulement du sang.
4. Placer le **tube de recueil du sang** à un angle d'environ 45° sous l'échantillon de sang du doigt lorsque le contact est établi. Remplir complètement le **tube de recueil du sang** en touchant le sang avec l'extrémité du **tube de recueil du sang**. Si le **tube de recueil du sang** n'est pas plein, presser doucement le doigt et ajouter du sang.

Remarque: l'effet capillaire attire automatiquement le volume requis (5 µl) d'échantillon de sang dans le **tube de recueil du sang**.

5. Une fois que le **tube de recueil du sang** est rempli de sang, le retourner au-dessus de la zone de dépôt du sang pour le déverser sur le test. Le **tube de recueil du sang** se verrouille en position. Attendre jusqu'à ce que **la plus grande partie du sang soit déposée** sur la bandelette de test (5 à 10 secondes) avant de passer à l'étape n° 6 et d'activer le test.

Remarque: si le sang ne commence pas immédiatement à se déposer sur la bandelette de test, retourner le **tube de recueil du sang** pour le remettre dans sa position d'origine. Une certaine résistance est rencontrée lors de cette opération. Rajouter du sang obtenu par piqûre au bout du doigt dans le **tube de recueil du sang** pour que le tube soit complètement rempli avant de le retourner de nouveau sur la bandelette de test.

6. Activer le test en appuyant fermement et complètement sur le **bouton d'évacuation du tampon** pour déverser le tampon. Appuyer sur le **bouton d'évacuation du tampon** dans les 2 minutes qui suivent le dépôt de l'échantillon de sang. Si le liquide n'est pas visible au bout de 25 à 30 secondes, réappuyer fermement sur le bouton d'évacuation du tampon. Laisser le test sur une surface plane et attendre 10 minutes. Les résultats apparaissent dans la **fenêtre de résultat**.



RÉSULTATS DU TEST

Les résultats doivent être interprétés au bout de 10 minutes. Ne pas lire les résultats du test après 1 heure.

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 pâles de couleur **orange** dans la **fenêtre de résultat**.

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.

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 ponction sur un autre doigt pour retester le patient.

Remarques:

- Une vague de liquide sanguin passera par la **fenêtre de résultat** et disparaîtra progressivement à mesure que le test se développe.
- Des traînées pâles de sang peuvent être visibles le long des bords de la **fenêtre de résultat** et elles sont acceptables aux fins de lecture.
- 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.
- Les résultats du test FebrIDx sont stables pendant un maximum de une (1) heure. Ne pas interpréter les résultats de test au-delà de cette durée.

CONTRÔLE QUALITÉ

Contrôles procéduraux

Le test FebrIDx contient les contrôles procéduraux intégrés suivants. Pour le contrôle qualité quotidien, Lumos Diagnostics recommande de consigner chaque jour la vérification de ces contrôles procéduraux internes pour le premier échantillon testé.

Test inutilisé

Un test FebrIDx inutilisé comporte des lignes pâles de couleur **orange** dans la **fenêtre de résultat**, et indique l'apparition potentielle des lignes de contrôle et de résultat.

Vague de liquide

Une vague de liquide sanguin passera par la **fenêtre de résultat** et disparaîtra progressivement à mesure que le test se développe. Des traînées pâles de sang peuvent être visibles le long des bords de la **fenêtre de résultat** et elles sont acceptables aux fins de lecture.

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.

Contrôles externes

Il est possible d'utiliser des contrôles externes pour démontrer que les réactifs et le test fonctionnent correctement. Des contrôles externes FebrIDx sont disponibles directement auprès de Lumos Diagnostics. Les contrôles externes FebrIDx se composent d'un (1) contrôle positif et d'un (1) contrôle négatif.

Pour commander des contrôles externes, consulter la section INFORMATIONS DE COMMANDE ET COORDONNÉES dans cette notice. Consulter la notice des contrôles externes FebrIDx pour obtenir des instructions sur la manière d'utiliser les contrôles externes. Les contrôles externes ont une date de péremption individuelle indiquée sur chaque emballage. Ne plus utiliser les contrôles externes s'ils sont périmés.

LIMITATIONS

1. Le test FebrIDx doit être utilisé de préférence dans les trois (3) jours suivant l'apparition de la fièvre aiguë et dans les sept (7) jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires.
2. Le test FebrIDx requiert l'utilisation de sang capillaire frais (piqûre au bout du doigt).
3. Un volume de cinq (5) µl de sang doit être appliqué sur la bandelette 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
 - Fièvre chronique durant plus de 7 jours
5. De nombreuses bactéries, notamment *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus* et les espèces d'*Enterobacter*, sont connues pour coloniser les voies respiratoires et leur signification est inconnue. Les rhinovirus et les coronavirus causent généralement une infection localisée non invasive sans réponse systémique invasive de l'hôte, et le virus herpès simplex, le virus Epstein-Barr et le cytomégalovirus excrètent fréquemment de l'ADN. Le test FebrIDx n'identifie pas une colonisation bactérienne, des infections localisées ou des excrétions virales périodiques non associées à une réponse systémique de l'hôte.

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. Dans les pays en développement, 30 % de toutes les consultations de patients et 25 % de toutes les admissions pédiatriques sont dues à des IRA¹³. De plus, il a été montré que la fièvre représente jusqu'à 30 % de toutes les causes de consultations pédiatriques en cabinet médical, ce qui en fait le signe de maladie le plus fréquent^{14,15}. Les IRA constituent la principale cause de morbidité, représentant : 20 % des consultations médicales, 30 % de l'absentéisme et 75 % de toutes les prescriptions d'antibiotiques¹⁶.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCE

Le test FebrIDx a fait l'objet de deux essais cliniques prospectifs, multicentriques, en aveugle, réalisés par des opérateurs formés et non formés, visant à déterminer la concordance positive et négative du test FebrIDx pour l'identification d'une réponse immunitaire cliniquement significative afin de diagnostiquer et de différencier les infections des voies respiratoires supérieures fébriles aiguës communautaires virales et/ou bactériennes par rapport à l'évaluation d'analyses microbiologiques et biologiques cliniques standardisées par des examinateurs cliniques spécialisés. L'étude a été menée auprès de patients âgés de plus d'un an qui ont consulté un médecin généraliste, un centre ambulatoire de soins d'urgence ou un service des urgences dans les 3 jours suivant l'apparition d'une fièvre aiguë et dans les 7 jours suivant l'apparition de nouveaux symptômes respiratoires pertinents avec une infection respiratoire fébrile aiguë communautaire.

Analyse virale:

- Réaction en chaîne de la polymérase (PCR) FilmArray : virus influenza A et B, adénovirus, virus syncytial respiratoire 1-2, virus parainfluenza 1-4, métapneumovirus, coronavirus et rhinovirus*
- PCR en temps réel supplémentaire pour le virus Epstein-Barr, le virus herpès simplex et le cytomégalovirus**

Analyse bactérienne:

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

Analyse biologique:

- Procalcitonine (PCT) et numération des leucocytes

Une colonisation bactérienne pharyngée était distinguée d'une réelle infection bactérienne systémique si la croissance de la culture cellulaire était associée à un taux élevé de PCT. Les patients présentant une infection respiratoire non confirmée au niveau microbiologique et avec un taux normal de PCT étaient considérés négatifs pour une infection cliniquement significative.

Un algorithme d'analyse de référence associé à une lecture de confirmation par un groupe de médecins spécialisés servait de norme de référence. Chaque patient a fait l'objet des 7 tests de diagnostic suivants : (1) culture bactérienne de gorge sur écouvillon ; (2) réaction en chaîne de la polymérase (PCR) multiplexe d'un échantillon combiné nasopharyngé et oropharyngé (NP/OP) utilisant le panel respiratoire FilmArray® (bioMérieux, Inc. ; MarcyL'Étoile, France) ; (3) PCR en temps réel couplée à la transcriptase inverse d'un échantillon NP/OP pour recherche de virus Epstein-Barr (EBV) ; (4) test de détection des 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 Kryptor (Thermo Fisher ; Waltham, Massachusetts, États-Unis) ; (6) numération des leucocytes avec pourcentage différentiel des cellules non matures et (7) dosage par ELISA de la protéine MxA et immunoanalyse enzymatique de haute sensibilité de la protéine C-réactive (Biocheck ; Foster City, Californie, 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 ≥ 0,1 ng/mL ; (2) culture de gorge positive pour une quelconque autre bactérie plus PCT ≥ 0,15 ng/mL ; (3) échantillon NP/OP positif à la PCR pour des bactéries atypiques (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis*) plus PCT ≥ 0,1 ng/mL ; (4) PCT ≥ 0,25 ng/mL plus absence de pathogène identifié ; (5) PCT ≥ 0,15 ng/mL plus numération des leucocytes ≥ 15 000 cellules/µl ou présence de leucocytes immatures plus absence de pathogène identifié.

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 virus syncytial respiratoire (RSV), le métapneumovirus humain, les virus parainfluenza 1-4, le cytomégalovirus et le virus herpès simplex ; (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/µl plus absence de leucocytes immatures plus absence de pathogène identifié. Sinon, les patients seront caractérisés comme étant atteints d'une infection virale. L'algorithme de l'analyse de référence classait les patients qui ne remplissaient aucun de ces critères d'infection bactérienne ou virale comme étant négatifs.

| Concentration en analyte | | Nombre de lectures positives | | Nombre total de tests | % de lectures positives | |
|--------------------------|----------|------------------------------|-----|-----------------------|-------------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Substance | Concentration |
|----------------------|---------------------|
| Acide ascorbique | 175 mg/dL |
| Aspirine | 0.065 mg/mL |
| Bilirubine conjuguée | 40 mg/dL |
| Dayquil® | Dilution au 1/5000e |
| Bilirubine libre | 40 mg/dL |
| Glutathion | 300 µM |
| Hémoglobine | 20 g/dL |
| IL-6 | 1 000 µg/L |
| IL-8 | 1 000 µg/L |
| Interféron | 40 ng/mL |
| Isoniazide | 300 µM |
| L-Dopamine | 300 µM |
| Oxaloacétate | 300 µM |
| Procalcitonine | 1 000 µg/L |
| Facteur rhumatoïde | 350 IU/mL |
| Robitussin® | Dilution au 1/5000e |
| Triglycérides | 10 mg/mL |
| Tylenol® | Dilution au 1/5000e |

DONNÉES DE PERFORMANCE DU TEST FEBRIDX

Étude clinique N = 371 patients recrutés dans les 72 heures suivant le signalement d'une fièvre

- 165 patients asymptomatiques
- 205 patients IVRS symptomatiques
 - 38 % confirmés infectieux selon les normes de référence
 - 12 % infections bactériennes
 - 26 % infections virales
 - 62 % maladies respiratoires non confirmées sur le plan microbiologique
 - Deux tests non valides se sont produits lors de l'analyse des patients asymptomatiques. Un patient IVRS n'avait pas de culture ou le sang s'est comporté de telle manière que les données de ce patient ont été exclues
- **Infection bactérienne**
 - Concordance positive = 80 % (20/25), IC à 95 % [58,7-92,4]
 - Concordance négative = 93 % (168/180), IC à 95 % [88,4-96,4]
 - Valeur prédictive positive = 62 % (20/32), IC à 95 % [43,7-78,3]
 - Valeur prédictive négative = 97 % (168/173), IC à 95 % [93,0-98,9]
- **Infection virale**
 - Concordance positive = 86 % (56/65), IC à 95 % [74,8-93,1]
 - Concordance négative = 89 %* (124/140), IC à 95 % [89,7-84,6]
 - Valeur prédictive positive = 78 % (56/72), IC à 95 % [66,2-86,4]
 - Valeur prédictive négative = 93 % (124/133), IC à 95 % [88,5-97,0]

*La colonisation bactérienne, les infections localisées et l'excrétion virale périodique sans réponse systémique associée n'étaient pas détectées. La présence d'un taux élevé de PCT et/ou de leucocytes, associée à la croissance de la culture était requise pour distinguer une colonisation bactérienne d'une réelle infection systémique. Le rhinovirus et le coronavirus sont des colonisateurs fréquents des voies respiratoires et ils ne causent une infection cliniquement significative que chez environ 10 % des patients. Par conséquent ces deux virus étaient considérés comme de réelles infections systémiques uniquement si leur présence était associée à un taux élevé de MxA. Ils ne sont donc pas spécifiquement cités dans l'utilisation prévue.

La présence du rhinovirus a été confirmée par PCR chez 52 patients. Toutefois seuls 8 patients sur 52 présentaient une élévation de la MxA. De MxA, le test FebrIDx a identifié correctement 5 patients infectés par un rhinovirus sur 8. La présence du coronavirus a été confirmée par PCR chez 6 patients. Toutefois un seul patient sur 6 a démontré une élévation de la MxA. Le test FebrIDx a identifié correctement le patient présentant un coronavirus confirmé et une élévation de la MxA.

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. Huit échantillons, composés d'une association de concentrations C5 et C95 en analytes MxA et CRP, ont été testés. Au total, 960 déterminations ont été réalisées par une association de techniciens de laboratoire, d'infirmières et de cliniciens dans trois centres différents sur cinq jours consécutifs pendant une période de deux semaines. L'étude démontre la reproductibilité globale entre les trois lots de produits, les trois centres et les six utilisateurs différents.

SUBSTANCES INTERFÉRENTES

La spécificité analytique du test FebriDx a été déterminée en évaluant une série de substances interférentes mélangées à des échantillons avec ou sans antigène MxA et CRP à leurs concentrations C95 (LDD) et C5. L'interférence positive et négative des substances suivantes a été examinée. La liste comprend des médicaments typiques pouvant être pris par des patients fébriles ainsi que des protéines et d'autres substances naturellement présentes dans le sang.

La plage normale de référence du facteur rhumatoïde (FR) est inférieure à 15 UI/mL. À une concentration en FR de 350 UI/mL, une interférence positive en présence d'une concentration C5 a été observée sur les lignes de test MxA et CRP. À une concentration en FR de 150 UI/mL, une interférence positive en présence d'une concentration C5 a été observée sur la ligne de test CRP, mais pas sur celle de MxA. Aucune interférence n'a été observée sur aucune ligne de test à une concentration en FR de 116 UI/mL.

VERWENDUNGSZWECK

FebriDx ist ein Immunassay-Schnelltest für den visuellen, qualitativen In-vitro-Nachweis von erhöhten MxA- und CRP-Spiegeln direkt aus Vollblut aus der Fingerbeere. Der Test misst eine klinisch signifikante Immunantwort auf eine vermutete invasive virale und/oder bakterielle Infektion bei Patienten im Alter von über 2 Jahren, die innerhalb von 3 Tagen nach akut einsetzendem Fieber (noch andauernd oder berichtet) sowie innerhalb von 7 Tagen nach neu einsetzenden Atemsymptomen, die dem Erscheinungsbild einer ambulant erworbenen Infektion der oberen Atemwege entsprechen, vorstellig werden.

Der FebriDx-Test unterstützt die klinische Identifikation von Patienten mit einer zugrunde liegenden invasiven viralen Infektion durch Influenzavirus A/B, Adenovirus, Respiratory-Syncytial-Virus, Metapneumovirus, Parainfluenzavirus oder Epstein-Barr-Virus und/oder von Patienten mit einer klinisch signifikanten Immunantwort, die dem Erscheinungsbild einer zugrunde liegenden bakteriellen Infektion entspricht.

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

Negative Ergebnisse schließen eine Atemwegsinfektion nicht aus (z. B. durch Rhinovirus, Coronavirus) 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 (z. B. Bakterien- und Virenkultur, Immunfluoreszenz und Polymerase-Kettenreaktion [PCR]) verwendet werden.

Von akuten Atemwegsinfektionen (Acute Respiratory Infections, ARIs) 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. Mehr als 50 % der für ARI verschriebenen Antibiotika sind unnötig, da die ganz überwiegende Mehrzahl von Viren verursacht wird, bei denen Antibiotika dem Patienten keinen klinischen Nutzen bieten. Der FebriDx-Test ist ein schneller Lateral-Flow-Immunassay, der anhand einer mittels Lanzettenstich aus der Fingerbeere entnommenen Blutprobe zur Differenzierung einer klinisch signifikanten viralen von einer bakteriellen, akuten, fiebrigen Atemwegsinfektion beiträgt.

BIOMARKER

MxA

Akute virale Infektionen führen zu einem erhöhten MxA-Spiegel, der aber nicht für einen bestimmten Virustyp spezifisch ist. 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.¹ MxA-Proteinexpression im peripheren Blut ist zahlreichen klinischen Studien zufolge ein sensitiver und spezifischer Marker für eine virale Infektion.^{1,6}

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.^{7,8} Manche virale Infektionen verursachen eventuell einen erhöhten CRP-Spiegel.^{5,10} Nach Verabreichung von Antibiotika sinkt der CRP-Spiegel rapide ab.^{11,12}

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 Konzentrationen ist CRP sehr spezifisch für eine bakterielle Infektion, hat aber eine niedrige Sensitivität. MxA ist nur für eine virale Infektion spezifisch und für das Vorliegen einer bakteriellen Infektion nicht sensitiv. Der FebriDx Test erzeugt ein Multiplex-Ergebnismuster, indem er erhöhte MxA- und CRP-Spiegel simultan nachweist, um die Identifikation von Patienten zu unterstützen, die an einer klinisch signifikanten akuten Atemwegsinfektion leiden, sowie virale und bakterielle Infektionsätiologie voneinander zu unterscheiden.

TESTPRINZIP

Der FebriDx-Test ist ein Lateral-Flow-Immunassay. Der Teststreifen, der sich in einem einteiligen Kunststoffgehäuse mit eingebauter einziehbarer Lanzette, Blutentnahme- und Transferröhrchen sowie einem tastenbetätigten Puffer-Aktivierungsmechanismus befindet, verwendet monoklonale Anti-MxA- und Anti-CRP-Antikörper, um eine Kontrolllinie und zwei Ergebnislinien (MxA und CRP) zu erzeugen. Der Grenzwert für MxA beträgt 40 ng/mL und der Grenzwert für CRP beträgt 20 mg/L Serumäquivalent.

Wenn in den Blutproben aus der Fingerbeere ein erhöhter MxA- oder CRP-Spiegel enthalten ist (über dem jeweiligen Grenzwert), erscheint die entsprechende Testlinie im Ergebnisfenster. FebriDx ist ein Einweg-Schnelltest, der nach 10 Minuten ein Ergebnis anzeigt.

Mitgelieferte Materialien

- 25 Tests zum einmaligen Gebrauch
- 1 Packungsbeilage

Nicht mitgelieferte Materialien

- Kurzzeitmesser
- Alkohol
- Verbandmull
- Steriler Verband

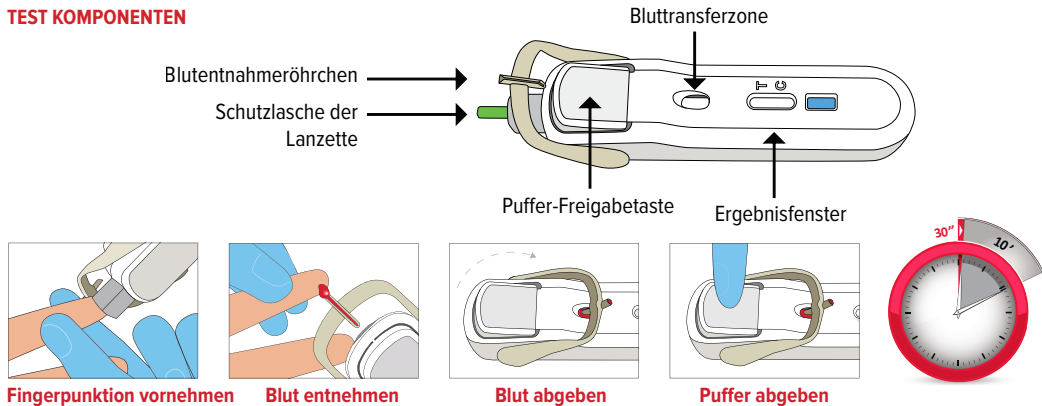
WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Nur für den Einsatz in der *In-vitro*-Diagnostik.
2. Den FebrIDx-Test erst unmittelbar vor der Verwendung aus dem versiegelten Folienbeutel nehmen.
3. Den FebrIDx-Test nach dem Verfallsdatum nicht mehr verwenden.
4. Bei Entnahme und Handhabung der Blutproben die üblichen Vorsichtsmaßnahmen befolgen.
5. Alle Proben sind als potenziell gefährlich zu betrachten und wie eine infektiöse Substanz zu handhaben.
6. Bei der Handhabung der Proben Einweghandschuhe tragen und nach Beendigung des Tests die Hände waschen.
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 Einwegartikel 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 zwischen 25 °C (77 °F) und 4 °C (39 °F) aufbewahren. Der FebrIDx-Test ist bis zu dem auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

TEST KOMPONENTEN



TESTVERFAHREN - Das Verfallsdatum auf allen Verpackungen prüfen.

1. Den Folienbeutel an der angegebenen Perforationsstelle aufreißen und den Test entnehmen.

Entnahme und Transfer der Blutprobe aus der Fingerbeere

Hinweis: Bei Entnahme und Handhabung der Blutproben die üblichen Vorsichtsmaßnahmen befolgen.

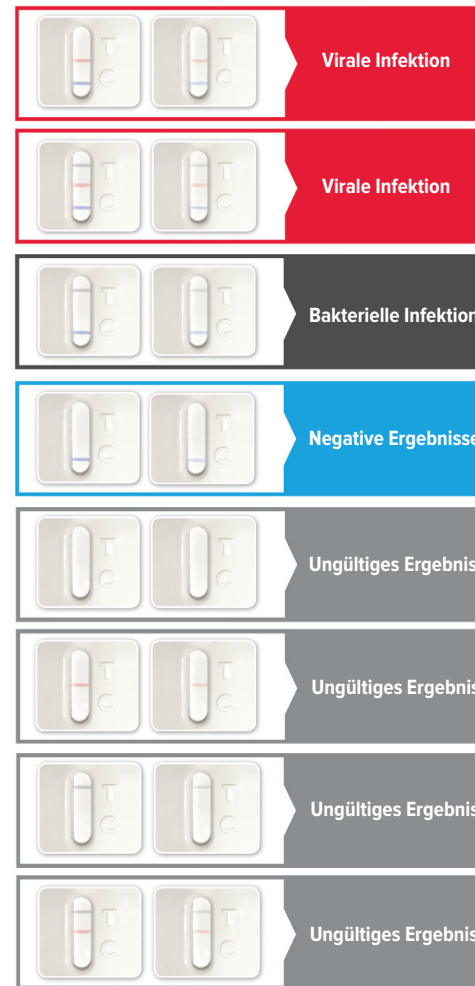
2. Die Fingerbeere mit einem Alkoholtupfer reinigen und an der Luft trocknen lassen.
3. Die Lanzette ausfindig machen und die **Schutzlasche der Lanzette** abnehmen. Die Lanzette fest aufdrücken, um die Haut zu punktieren. Den ersten Blutropfen mit Verbandmull wegwischen und den Finger sanft auf die Punktion zu massieren, um den Blutfluss anzuregen.
4. Das **Blutentnahmeröhrchen** beim Kontakt in einem Winkel von 45 Grad von unten an die Blutprobe am Finger halten. Das **Blutentnahmeröhrchen** vollständig füllen, indem der Blutropfen mit der Spitze des **Blutentnahmeröhrchens** berührt wird. Falls das **Blutentnahmeröhrchen** nicht voll ist, den Finger sanft drücken und mehr Blut aufnehmen.

Hinweis: Die Kapillarwirkung saugt automatisch die benötigte Menge (5 µl) der Blutprobe in das **Blutentnahmeröhrchen**.

5. Sobald sich das Blutentnahmeröhrchen mit Blut gefüllt hat, dieses über die Bluttransferzone schwenken, um das Blut an den Test abzugeben. Das Blutentnahmeröhrchen rastet ein. Abwarten, bis das Blut größtenteils an den Teststreifen abgegeben wurde (~5-10 Sekunden), bevor mit Schritt 6 fortgefahren und der Test aktiviert wird.

Hinweis: Falls das Blut nicht sofort an den Teststreifen abgegeben wird, das **Blutentnahmeröhrchen** wieder in die ursprüngliche Position schwenken. Dabei ist ein gewisser Widerstand spürbar. Weiteres Blut aus der Punktionsstelle in das **Blutentnahmeröhrchen** aufnehmen, um sicherzustellen, dass das Röhrchen vollständig gefüllt ist, bevor es wieder auf den Teststreifen geschwenkt wird.

6. Den Test aktivieren, indem die **Puffer-Freigabetaste** fest und vollständig gedrückt wird, um den Puffer abzugeben. Die **Puffer-Freigabetaste** sollte innerhalb von 2 Minuten nach dem Transfer der Blutprobe gedrückt werden. Falls innerhalb von 25-30 Sekunden keine Flüssigkeit sichtbar ist, die Puffer-Freigabetaste erneut fest drücken. Den Test auf einer flachen Oberfläche ablegen und 10 Minuten abwarten. Die Ergebnisse erscheinen im **Ergebnisfenster**.



QUALITÄTSKONTROLLE

Verfahrenskontrollen

Der FebrIDx-Test enthält die folgenden eingebauten Verfahrenskontrollen. Für die tägliche Qualitätskontrolle empfiehlt Lumos Diagnostics die Aufzeichnung, dass diese internen Verfahrenskontrollen jeden Tag für die erste getestete Probe überprüft werden.

Unbenutzter Test

Ein unbenutzter FebrIDx-Test weist schwache **orange** Linien im Ergebnisfenster auf, die die Lage der potenziell erscheinenden Kontroll- und Ergebnislinien markieren.

Flüssigkeitswelle

Während der Entwicklung des Tests wandert eine Welle aus Blutflüssigkeit im Ergebnisfenster hoch und verschwindet allmählich. An den Seiten des Ergebnisfensters können schwache Blutspuren sichtbar sein; dies ist für die Ablesung akzeptabel.

TESTERGEBNISSE

Die Ergebnisse sollten nach Ablauf von 10 Minuten ausgewertet werden. Den Test nach Ablauf von 1 Stunden nicht mehr ablesen.

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.

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.

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.

Hinweise:

- Während der Entwicklung des Tests wandert eine Welle aus Blutflüssigkeit im **Ergebnisfenster** hoch und verschwindet allmählich.
- An den Seiten des **Ergebnisfensters** können schwache Blutspuren sichtbar sein; dies ist für die Ablesung akzeptabel.
- 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.
- Die FebrIDx-Testergebnisse sind bis zu einer (1) Stunde lang stabil. Nach dieser Zeitspanne keine Testergebnisse mehr ablesen.

Kontrolllinie

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

Externe Kontrollen

Externe Kontrollen können verwendet werden, um die korrekte Funktion der Reagenzien und des Assays zu bestätigen. FebrIDx externe Kontrollen sind direkt bei Lumos Diagnostics erhältlich. FebrIDx externe Kontrollen bestehen aus einer (1) Positivkontrolle und einer (1) Negativkontrolle.

Zur Bestellung von externen Kontrollen siehe Abschnitt "Bestell- und Kontaktinformationen" in dieser Packungsbeilage. Anweisungen zur Analyse der externen Kontrollen gehen aus der Packungsbeilage der FebrIDx externen Kontrollen hervor. Auf jeder Verpackung der externen Kontrollen ist ein individuelles Verfallsdatum aufgedruckt. Die externen Kontrollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr verwenden.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Der FebriDx-Test wird am besten innerhalb von drei (3) Tagen nach akut einsetzendem Fieber und sieben (7) Tagen nach neu einsetzenden Atemsymptomen verwendet.
- Frisches Kapillarblut (aus einem Stich in die Fingerbeere) muss für den FebriDx-Test eingesetzt werden.
- Fünf (5) µl Blut müssen auf den Teststreifen aufgebracht werden, damit der Test ordnungsgemäß ablaufen kann. Wenn nicht genügend Blutprobenvolumen auf den Test aufgebracht wird, sind falsche Ergebnisse möglich.
- 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, mehr als 7 Tage andauerndes Fieber
- Zahlreiche Bakterien – darunter die Spezies Streptococcus, Staphylococcus, Hemophilus und Enterobacter – besiedeln bekanntermaßen die Atemwege, ihre Signifikanz ist jedoch unbekannt. Rhinovirus und Coronavirus verursachen typischerweise eine nicht invasive, lokalisierte Infektion ohne eine invasive systemische Antwort des Wirts; bei Herpes-simplex-Virus, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalovirus wird hingegen häufig DNA ausgeschieden. FebriDx kann bakterielle Besiedlungen, lokalisierte Infektionen oder periodische Virusausscheidungen ohne zugehörige systemische Antwort des Wirts nicht identifizieren.

ERWARTETE WERTE

Die Prävalenz von ARI schwankt im Jahresverlauf und je nach Region, wobei ein Ausbruch typischerweise im Herbst und Winter erfolgt. In den Entwicklungsländern sind ARI für 30 % aller Arztbesuche und 25 % aller Einweisungen von Kindern verantwortlich.¹³ Darüber hinaus ist Fieber Untersuchungen zufolge für bis zu 30 % aller Besuche in Kinderarztpraxen verantwortlich und ist demnach das häufigste Krankheitsanzeichen.^{14,15} ARI sind die häufigste Morbiditätsursache mit einem Anteil von 20 % aller Arztbesuche, 30 % aller Arbeitsausfalltage und 75 % aller Antibiotikaverordnungen.¹⁶

LEISTUNGSSCHARAKTERISTIKA

FebriDx wurde in zwei prospektiven, multizentrischen, verblindeten klinischen Studien untersucht, die mit geschulten und ungeschulten Bedienpersonen durchgeführt wurden und in denen die positive und negative Übereinstimmung des FebriDx-Tests bei der Identifikation einer klinisch signifikanten Immunantwort zur Diagnose und Unterscheidung von viralen und/oder bakteriellen, ambulant erworbenen, akuten fiebrigen Infektionen der oberen Atemwege im Vergleich zur Beurteilung klinischer standardisierter mikrobiologischer, labor diagnostischer Tests durch klinisches Fachpersonal ermittelt werden sollte. Die Studie wurde bei Patienten im Alter von über 1 Jahr durchgeführt, die innerhalb von 3 Tagen nach akut einsetzendem Fieber sowie innerhalb von 7 Tagen nach neu einsetzenden Atemsymptomen, die dem Erscheinungsbild einer ambulant erworbenen akuten fiebrigen Atemwegsinfektion entsprachen, in ambulanten Hausarzt- und Notfallpraxen sowie in Notaufnahmen von Krankenhäusern vorstellig wurden.

Virustests:

- FilmArray-Polymerase-Kettenreaktion (PCR): Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory-Syncytial-Virus 1-2, Parainfluenzavirus 1-4, Metapneumovirus, Coronavirus und Rhinovirus*
- Ergänzende Echtzeit-PCR auf Epstein-Barr-Virus, Herpes-simplex-Virus und Cytomegalovirus**

Bakterientests:

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

Labortests:

- Procalcitonin-Spiegel (PCT) und Leukozytenzahl (WBC)

Eine bakterielle Besiedlung des Rachens wurde von einer echten systemischen bakteriellen Infektionen unterschieden, wenn bei erhöhtem PCT-Spiegel ein Wachstum der Zellkultur vorlag. Patienten mit mikrobiologisch unbestätigter Atemwegsinfektion und normalem PCT-Spiegel galten als negativ für eine klinisch signifikante Infektion.

Als Referenzstandard diente ein Referenztestalgorithmus in Verbindung mit einer Zweitauswertung durch ein Facharztpanel. An allen Patienten wurden die folgenden 7 Diagnostiktests durchgeführt: (1) Bakterienkultur aus einem Rachenabstrich; (2) Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) an einer kombinierten Nasen-Rachen- und Mund-Rachen-Probe (NP/OP-Probe) mit dem FilmArray® Respiratory Panel (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, Frankreich); (3) Echtzeit-Reverse-Transkriptase-PCR an einer NP/OP-Probe auf Epstein-Barr-Virus (EBV); (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 Analysegerät (Thermo Fisher; Waltham, MA, USA); (6) Leukozytenzählung mit Prozentsatz der Stabkernigen im Differenzialblutbild und (7) MxA-Protein-ELISA und Enzymimmunoassay auf C-reaktives Protein mit hoher Sensitivität (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-hämolysierende Streptococci

der Gruppen A und C, N. gonorrhoeae, C. diphtheriae, A. haemolyticum) mit PCT ≥ 0,1 ng/mL; (2) Rachenkultur positiv für jegliche andere Bakterien mit PCT ≥ 0,15 ng/mL; (3) NP/OP-Probe mittels PCR positiv für atypische Bakterien (M. pneumoniae, C. pneumoniae, B. pertussis) mit PCT ≥ 0,1 ng/mL; (4) PCT ≥ 0,25 ng/mL ohne identifizierten Erreger; (5) PCT ≥ 0,15 ng/mL mit Leukozytenzahl ≥ 15.000 Zellen/µl oder Vorliegen von Stabkernigen ohne identifizierten Erreger.

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, Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Humanes Metapneumovirus, Parainfluenza-Viren 1-4, Cytomegalovirus und Herpes-simplex-Virus; (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/µl ohne Stabkernige und ohne identifizierten Erreger. Andernfalls wurde ein Patient als von einer viralen Infektion betroffen eingestuft. Patienten, die keines dieser Kriterien für eine bakterielle oder virale Infektion erfüllten, wurden als negativ mittels Referenztestalgorithmus eingestuft.

| Analytkonzentration | | Anzahl der als positiv abgelesenen | | Tests insgesamt | % der als positiv abgelesenen | |
|---------------------|----------|------------------------------------|-----|-----------------|-------------------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Substanz | Konzentration |
|------------------|-------------------|
| Ascorbinsäure | 175 mg/dL |
| Aspirin | 0,065 mg/mL |
| Konj. Bilirubin | 40 mg/dL |
| Dayquil® | Verdünnung 1:5000 |
| Freies Bilirubin | 40 mg/dL |
| Glutathion | 300 µM |
| Hämoglobin | 20 gdL |
| IL-6 | 1000 µg/L |
| IL-8 | 1000 µg/L |
| Interferon | 40 ng/mL |
| Isoniazid | 300 µM |
| L-Dopa | 300 µM |
| Oxaloacetat | 300 µM |
| Procalcitonin | 1000 µg/L |
| Rheumafaktor | 350 IU/mL |
| Robitussin® | Verdünnung 1:5000 |
| Triglyceride | 10 mg/mL |
| Tylenol® | Verdünnung 1:5000 |

Rhinovirus wurde mittels PCR bei 52 Teilnehmern nachgewiesen, jedoch war bei nur 8 von 52 Patienten ein erhöhter MxA-Spiegel nachweisbar. Unter den Patienten mit bestätigtem Rhinovirus und erhöhtem MxA-Spiegel konnte der FebriDx-Test 5 von 8 Patienten mit Rhinovirus korrekt identifizieren. Coronavirus wurde mittels PCR bei 6 Teilnehmern nachgewiesen, jedoch war bei nur 1 von 6 Patienten ein erhöhter MxA-Spiegel nachweisbar. Der FebriDx-Test konnte den 1 Patienten mit bestätigtem Coronavirus und erhöhtem MxA-Spiegel korrekt identifizieren.

LEISTUNGSDATEN DES FEBRIDX-TESTS

Klinische Studie N = 371 Patienten wurden innerhalb von 72 Stunden nach berichtetem Fieber aufgenommen

- 165 asymptomatische Patienten
- 205 symptomatische Patienten mit Infektionen der oberen Atemwege (Upper Respiratory Infection, URI)
 - 38 % mit Goldstandard-Methoden als infektiös bestätigt
 - 12 % bakteriell
 - 26 % viral
 - 62 % mikrobiologisch unbestätigte Atemwegsinfektionen (MURI)
 - Beim Testen von asymptomatischen Patienten kam es zu zwei ungültigen Tests. Bei einem URI-Patienten wurden zwei Kulturen noch Blutanalysen durchgeführt, weshalb die Daten dieses Patienten ausgeschlossen wurden

Bakterielle Infektion

- Positive Übereinstimmung = 80 % (20/25), 95%-KI [58,7-92,4]
- Negative Übereinstimmung = 93 % (168/180), 95%-KI [88,4-96,4]
- Positiver prädiktiver Wert = 62 % (20/32), 95%-KI [43,7-78,3]
- Negativer prädiktiver Wert = 97 % (168/173), 95%-KI [93,0-98,9]

Virale Infektion

- Positive Übereinstimmung = 86 % (56/65), 95%-KI [74,8-93,1]
- Negative Übereinstimmung = 89 %* (124/140), 95%-KI [89,7-84,6]
- Positiver prädiktiver Wert = 78 % (56/72), 95%-KI [66,2-86,4]
- Negativer prädiktiver Wert = 93 % (124/133), 95%-KI [88,5-97,0]

*Bakterielle Besiedlungen, lokalisierte Infektionen oder periodische Virusausscheidungen ohne zugehörige systemische Antwort wurden nicht nachgewiesen. Zur Unterscheidung einer bakteriellen Besiedlung von einer echten systemischen Infektion war das Vorhandensein eines erhöhten PCT-Spiegels und/oder einer erhöhten Leukozytenzahl (WBC) zusammen mit Kulturwachstum erforderlich. Da Rhinovirus und Coronavirus häufig die Atemwege besiedeln und nur bei ungefähr 10 % der Patienten eine klinisch signifikante Infektion verursachen, wurden diese beiden Viren nur als echte systemische Infektionen angesehen, wenn zusätzlich ein erhöhter MxA-Spiegel vorlag; sie werden daher nicht ausdrücklich im Verwendungszweck erwähnt.

UNTERSUCHUNGEN ZUR PRÄZISION UND REPRODUZIERBARKEIT

Die Proben wurden in frischem EDTA-Vollblut mit rekombinanten MxA- und CRP-Proteinen angesetzt. Acht Proben, die aus einer Kombination aus C5- und C95-Konzentrationen der Analyten MxA und CRP bestanden, wurden getestet. Insgesamt 960 Bestimmungen wurden von Laboranten, Pflegekräften und Ärzten an drei verschiedenen Standorten an fünf aufeinanderfolgenden Tagen im Verlauf von zwei Wochen durchgeführt. Die Studie konnte die Gesamtreproduzierbarkeit über drei Materialchargen, drei getrennte Standorte und sechs verschiedene Benutzer hinweg nachweisen.

STÖRSUBSTANZEN

Die analytische Spezifität des FebriDx-Tests wurde durch Bewertung einer Reihe von Störsubstanzen, die mit Proben mit und ohne MxA- und CRP-Antigenen bei der jeweiligen C95(LoD)- und C5-Konzentration vermischt wurden, ermittelt. Die positive und negative Störwirkung der folgenden Substanzen wurde untersucht. Die Liste umfasst typische Wirkstoffe, die fiebrige Patienten eventuell einnehmen, sowie die normalerweise im Blut vorkommenden Proteine und sonstigen Substanzen.

Der normale Referenzbereich für den Rheumafaktor (RF) ist weniger als 15 IE/mL. Bei einer RF-Konzentration von 350 IE/mL wurde für die MxA- und CRP-Testlinien eine positive Interferenz bei Vorliegen einer C5-Konzentration beobachtet. Bei einer RF-Konzentration von 150 IE/mL wurde für die CRP-Testlinie, jedoch nicht für die MxA-Testlinie, eine positive Interferenz bei Vorliegen einer C5-Konzentration beobachtet. Bei einer RF-Konzentration von 116 IE/mL wurde für keine der Testlinien eine Interferenz beobachtet.

USO PREVISTO

FebriDx è un immunodosaggio rapido per il rilevamento qualitativo visivo in vitro di livelli elevati di MxA e CRP direttamente dal sangue intero prelevato dal polpastrello. Il test misura la presenza di una risposta immunitaria clinicamente significativa a una sospetta infezione virale e/o batterica invasiva in pazienti di età superiore a 2 anni che presentano, da non più di 3 giorni, esordio di febbre acuta (all'evidenza o su segnalazione) e, da non più di 7 giorni, esordio di nuovi sintomi respiratori correlati a un'infezione del tratto respiratorio superiore contratta in comunità.

Il test FebriDx è di ausilio nell'identificazione clinica dei pazienti con infezione virale invasiva latente da virus dell'influenza A/B, Adenovirus, virus respiratorio sinciziale, Metapneumovirus, virus parainfluenzale o virus di Epstein-Barr; e/o dei pazienti con risposta immunitaria clinicamente significativa correlata a un'infezione batterica latente.

Il test è destinato all'uso professionale in ambiente ambulatoriale ospedaliero 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 (ad es., rhinovirus, coronavirus) 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]).

Ogni anno, le infezioni respiratorie acute (IRA) colpiscono il 20% della popolazione. 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. Oltre il 50% degli antibiotici prescritti per le IRA sono inutili, poiché la stragrande maggioranza delle IRA è causata da virus, e in tal caso gli antibiotici non forniscono alcun beneficio clinico al paziente.

BIOMARCATORI

MxA

La concentrazione di MxA aumenta in presenza di un'infezione virale acuta, senza però essere specifica per un particolare tipo di virus. La MxA ha una bassa concentrazione basale inferiore a 15 ng/mL, un rapido tempo di induzione di 1-2 ore e una lunga emivita di 2,3 giorni, il che la rende un marcatore ideale per le infezioni virali.¹ Numerosi studi clinici indicano che l'espressione della proteina MxA nel sangue periferico si è dimostrata essere un marcatore sensibile e specifico per le infezioni virali.¹⁻⁶

CRP

La proteina c-reattiva (CRP) è una proteina aspecifica, di fase acuta, che aumenta durante un processo infiammatorio, soprattutto in seguito a una grave infezione. L'infezione batterica è un potente stimolo per un considerevole innalzamento della CRP, che si verifica entro 4-6 ore dall'infezione e raggiunge il picco dopo 36 ore.^{7,8} Alcune infezioni virali possono causare l'innalzamento della CRP.^{5,10} La somministrazione di un trattamento a base di antibiotici determina una rapida diminuzione dei livelli della CRP.^{11,12}

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. La MxA è specifica soltanto per l'infezione virale e non è sensibile alla presenza di 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 infezione respiratoria acuta clinicamente significativa e differenziano l'eziologia virale da quella batterica infettiva.

PRINCIPI DEL TEST

Il test FebriDx è un immunodosaggio a flusso laterale. La striscia reattiva, situata all'interno di un alloggiamento omnicomprensivo in plastica che contiene una lancetta retrattile, una provetta per la raccolta e per il trasferimento del sangue e un pulsante di rilascio del meccanismo di attivazione con tampone, utilizza anticorpi monoclonali anti MxA e anti CRP per creare una linea di controllo e due linee di risultati (MxA e CRP). Il valore di cut-off per la MxA è di 40 ng/mL e il valore di cut-off per la CRP è di 20 mg/L siero equivalente. Se i campioni ematici prelevati dal polpastrello contengono elevati livelli di MxA o CRP, al di sopra dei rispettivi livelli di cut-off, nella finestra dei risultati comparirà la relativa linea del test. FebriDx è un test rapido monouso, che necessita di 10 minuti per fornire i risultati.

Materiali in dotazione

- 25 test monouso
- 1 foglietto illustrativo

Materiali non forniti

- Timer
- Alcol
- Garza
- Medicazione sterile

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

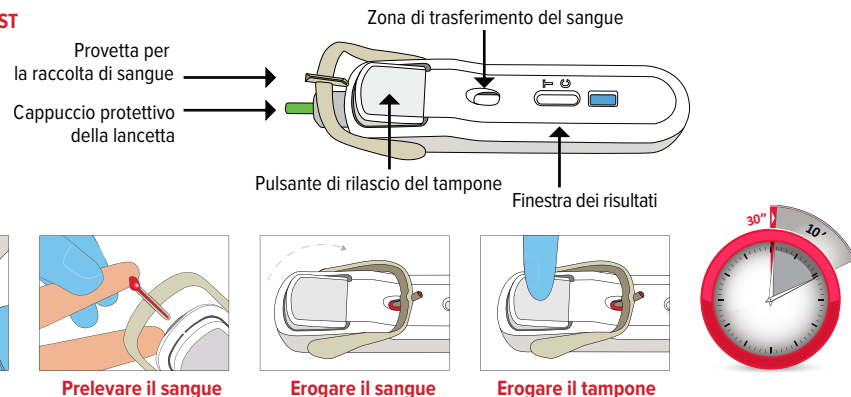
1. Solo per uso diagnostico in vitro.
2. Conservare il test FebriDx nella busta in alluminio sigillata fino al momento dell'utilizzo.

- Non utilizzare il test FebrIDx oltre la data di scadenza.
- Utilizzare le precauzioni standard per il prelievo e la manipolazione dei campioni ematici.
- Tutti i campioni devono essere considerati potenzialmente pericolosi e trattati come agenti infettivi.
- Indossare guanti monouso durante la manipolazione dei campioni e lavarsi le mani dopo il completamento del test.
- 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.
- Il test FebrIDx è concepito per procedere in ordine sequenziale ed esistono meccanismi di blocco per evitare di saltare il passaggio precedente.
- Il test FebrIDx è monouso e senza componenti riutilizzabili. Per le procedure di manipolazione e smaltimento, attenersi alle normative locali, regionali e nazionali.
- Il test FebrIDx necessita di lettura visiva. I risultati del test non devono essere interpretati da persone affette da daltonismo.
- Si raccomanda di interpretare i risultati dei test in un ambiente ben illuminato.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare il test FebrIDx a una temperatura compresa tra 4 °C e 25 °C (39 °F e 77 °F). Il test FebrIDx è stabile fino alla data di scadenza stampata sulla confezione.

COMPONENTI DEL TEST



PROCEDURA DI ANALISI - Controllare la data di scadenza su tutte le confezioni.

- Strappare la busta in alluminio in corrispondenza della perforazione indicata ed estrarre il test.

Prelievo e trasferimento del campione di sangue prelevato dal polpastrello

Nota: Utilizzare le precauzioni standard per il prelievo e la manipolazione dei campioni ematici.

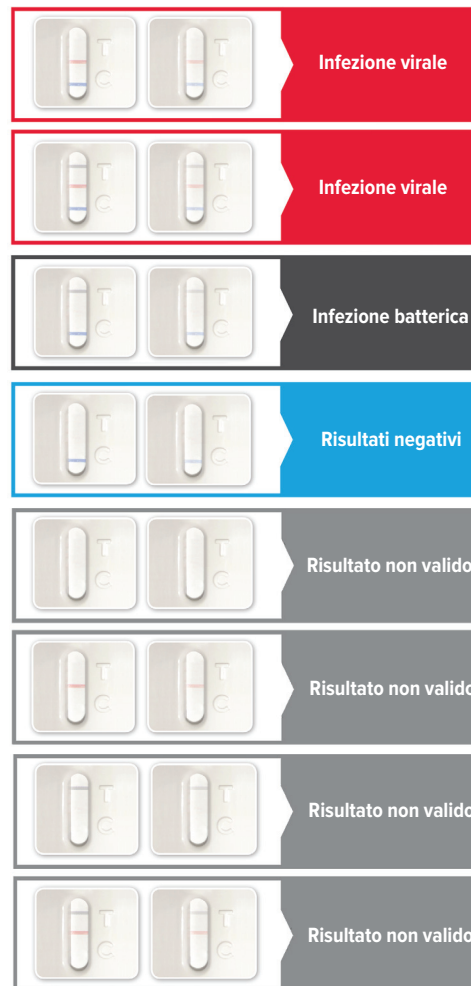
- Disinfettare il polpastrello con una compressa imbevuta d'alcol e lasciarlo asciugare all'aria.
- Prendere il dispositivo e rimuovere il **cappuccio protettivo della lancetta**. Premere con decisione la lancetta per pungere la cute. Assorbire la prima goccia di sangue con una garza ed eseguire un leggero massaggio verso il sito di puntura per favorire la fuoriuscita di sangue.
- Posizionare la **provetta per la raccolta di sangue** a un angolo di circa 45° al di sotto del campione di sangue prelevato dal polpastrello, quando quest'ultimo e la provetta vengono a contatto. Riempire completamente la **provetta per la raccolta di sangue** facendo in modo che il sangue tocchi la punta della **provetta per la raccolta di sangue**. Se la **provetta per la raccolta di sangue** non è piena, premere delicatamente il dito e aggiungere altro sangue.

Nota: Il campione ematico verrà aspirato automaticamente per capillarità all'interno della provetta per la raccolta di sangue nella quantità necessaria (5 µl).

- Una volta che la **provetta per la raccolta di sangue** è stata riempita di sangue, ruotarla sulla **zona di trasferimento del sangue** per sottoporla al test. La **provetta per la raccolta di sangue** si blocca in posizione. Attendere che la maggior parte del sangue venga trasferita sulla striscia reattiva (~5-10 secondi) prima di procedere al passaggio n. 6 e attivare il test.

Nota: Se il trasferimento di sangue sulla striscia reattiva non inizia immediatamente, girare in senso inverso la **provetta per la raccolta di sangue** riportandola nella posizione originale. Durante questa operazione si incontrerà una certa resistenza. Aggiungere altro sangue prelevato dal polpastrello nella **provetta per la raccolta di sangue** in modo che la provetta sia completamente piena prima di girarla in senso inverso sulla striscia reattiva.

- 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 2 minuti dal trasferimento del campione di sangue. Se entro 25-30 secondi, non è visibile alcun fluido, premere di nuovo con decisione il pulsante di rilascio del tampone. Lasciare il test su una superficie a livello e attendere 10 minuti. I risultati appariranno nella **finestra dei risultati**.



RISULTATI DEL TEST

I risultati devono essere interpretati dopo esattamente 10 minuti. Non leggere i risultati del test dopo 1 ore.

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.

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

Risultato positivo

Le linee del risultato positivo appaiono nella **finestra dei risultati** come linee **rosse** o **nere**. 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.

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

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.

Note:

- Una piccola onda di sangue si sposterà nella **finestra dei risultati** e scomparirà gradualmente man mano che si sviluppa il test.
- Strisce di sangue di colore molto chiaro possono essere visibili lungo i lati della **finestra dei risultati** e sono accettabili a scopo di lettura.
- Se lo sfondo della **finestra dei risultati** non risulta sufficientemente chiaro per l'interpretazione dei risultati dopo 30 minuti, eliminare il test e sottoporre il paziente ad un nuovo test FebrIDx.
- I risultati del test FebrIDx sono stabili fino a uno (1) ore. Non interpretare i risultati dopo questo periodo di tempo.

CONTROLLO QUALITÀ

Controlli procedurali

Il test FebrIDx contiene i seguenti controlli procedurali integrati. Per i controlli qualità quotidiani, Lumos Diagnostics consiglia di documentare che questi controlli procedurali interni siano verificati per il primo campione analizzato di ciascuna giornata.

Test inutilizzato

Un test FebrIDx inutilizzato presenta nella **finestra dei risultati** delle linee di colore **arancione** molto chiaro ad indicare la possibile comparsa della linea di controllo e della linea del risultato.

Piccola onda di fluido

Una piccola onda di sangue si sposterà nella **finestra dei risultati** e scomparirà gradualmente man mano che si sviluppa il test. Strisce di sangue di colore molto chiaro possono essere visibili lungo i lati della **finestra dei risultati** e sono accettabili a scopo di lettura.

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.

Controlli esterni

Per dimostrare che le prestazioni dei reagenti e del saggio sono corrette, è possibile utilizzare controlli esterni. I controlli esterni FebrIDx possono essere acquistati direttamente da Lumos Diagnostics. I controlli esterni FebrIDx sono costituiti da un (1) controllo positivo e un (1) controllo negativo.

Per ordinare i controlli esterni, fare riferimento alla sezione di questo foglietto illustrativo "Informazioni per gli ordini e contatti". Per istruzioni su come analizzare i controlli esterni FebrIDx, fare riferimento al relativo foglietto illustrativo. Su ogni confezione dei controlli esterni è impressa la relativa data di scadenza. Interrompere l'uso se i controlli esterni sono scaduti.

LIMITAZIONI

- 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.
- Con il test FebrIDx è necessario utilizzare sangue fresco capillare (prelevato dal polpastrello).
- Per poter eseguire il test in maniera corretta, è necessario applicare 5 µl di sangue sulla striscia reattiva. Se il campione ematico applicato per il test è insufficiente, potrebbe verificarsi un risultato errato.
- Risultati errati possono verificarsi nelle seguenti condizioni:
 - Attuale stato di immunosoppressione o uso di farmaci immunosoppressori
 - Attuale uso di farmaci antifettivi orali
 - Attuale uso di terapia a base di interferone (ad es., per sclerosi multipla, HIV, epatite B/C)
 - Immunizzazione con virus attenuati negli ultimi 30 giorni
 - Trauma importante, intervento chirurgico importante e gravi ustioni nei 30 giorni precedenti
 - Febbre cronica di durata superiore a 7 giorni
- È noto che molti batteri, incluse le specie *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Hemophilus* ed enterobacteriaceae, colonizzano il tratto respiratorio e il loro significato non è noto. Rhinovirus e coronavirus causano, in genere, un'infezione localizzata non invasiva senza una risposta invasiva sistemica dell'ospite; mentre il virus Herpes Simplex, il virus Epstein-Barr e il Citomegalovirus hanno un'alta frequenza di propagazione del DNA. FebrIDx non identificherà la colonizzazione batterica, le infezioni localizzate o la propagazione virale periodica senza una risposta sistemica dell'ospite associata.

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. Nei Paesi in via di sviluppo, il 30% di tutte le consultazioni dei pazienti e il 25% di tutte le ammissioni pediatriche sono dovute alle IRA.¹³ Inoltre, è stato osservato che la febbre rappresenta fino al 30% di tutte le visite negli ambulatori pediatrici, il che la rende il sintomo di malattia più comune.^{14,15} Le IRA sono la principale causa di morbidità e rappresentano: il 20% dei consulti medici, il 30% di assenteismo e il 75% di tutte le prescrizioni di antibiotici.¹⁶

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

FebrIDx è stato sottoposto a due studi clinici multicentrici, prospettici, in cieco, eseguiti con operatori addestrati e non, per determinare la concordanza positiva e negativa del test FebrIDx nell'identificazione di una risposta immunitaria clinicamente significativa per diagnosticare e differenziare le infezioni del tratto respiratorio superiore febbrili acute virali e/o batteriche contratte in comunità rispetto alla valutazione dei revisori clinici esperti e ai risultati degli esami clinici microbiologici, di laboratorio e/o standardizzati. Lo studio è stato eseguito su pazienti di età superiore a 1 anno che presentavano, da non più di 3 giorni, esordio di febbre acuta e, da non più di 7 giorni, esordio di nuovi sintomi respiratori correlati a un'infezione respiratoria febbrile acuta contratta in comunità negli ambulatori ospedalieri per cure primarie e cure urgenti nonché nei reparti di emergenza.

Esami virologici:

- FilmArray PCR (Reazione a catena della polimerasi): Influenza A/B, Adenovirus, virus respiratorio sinciziale 1-2, virus parainfluenzale 1-4, Metapneumovirus, Coronavirus e Rhinovirus*
- PCR in tempo reale aggiuntiva per il virus di Epstein-Barr, virus dell'Herpes Simplex e Cytomegalovirus**

Esami batteriologici:

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

Esami di laboratorio:

- Procalcitonina (PCT) e formula leucocitaria (white blood cell, WBC)

La colonizzazione batterica faringea è stata differenziata dalla vera infezione batterica sistemica se la crescita della coltura cellulare si è verificata in associazione a un livello elevato di PCT. I pazienti con infezione respiratoria non confermata microbiologicamente e PCT nella norma sono stati ritenuti negativi per un'infezione clinicamente significativa.

Un algoritmo di controllo del riferimento combinato con la lettura multipla da parte di un gruppo di medici esperti è servito come standard di riferimento. Ciascun paziente è stato sottoposto ai seguenti 6 test diagnostici: (1) coltura batterica con tampone faringeo; (2) reazione a catena della polimerasi (PCR) multiplex di un campione combinato nasofaringeo e orofaringeo (NP/OP) utilizzando il pannello respiratorio Filmarray® (Biomerieux, Inc.; Marcy-L'Etoile, Francia); (3) PCR con trascritti inversa in tempo reale di un campione NP/OP per virus di Epstein-Barr (EBV); (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 Kryptor Brahms PCT (Thermo Fisher; Waltham, MA, USA); (6) conteggio dei globuli bianchi con percentuale differenziale delle bande e (7) ELISA con proteina MxA e immunodosaggio enzimatico con proteina c-reattiva ad alta sensibilità (Biocheck, Foster City, CA, USA). I test di riferimento sono stati completati 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 di test di riferimento ha classificato i pazienti come affetti da un'infezione batterica se almeno uno dei seguenti 5 criteri è stato soddisfatto: (1) coltura faringea positiva a un batterio che causa comunemente faringite (streptococchi β-emolitici di gruppo A e C, N. gonorrhoeae, C. difterite, A. haemolyticum) più PCT ≥0,1 ng/mL; (2) coltura faringea positiva a qualsiasi altro batterio più PCT ≥0,15 ng/mL; (3) campione PCR NP/OP positivo a batteri atipici (M. pneumoniae, C. pneumoniae, B. pertussis) più PCT ≥0,1 ng/mL; (4) PCT ≥ 0,25 ng/mL più nessun patogeno identificato; (5) PCT ≥0,15 ng/mL più globuli bianchi ≥15.000 cellule/mcl o presenza di bande di globuli bianchi più nessun patogeno identificato.

L'algoritmo del 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 all'influenza A o B, Adenovirus, virus respiratorio sinciziale (RSV), Metapneumovirus umano, Virus parainfluenzali 1-4, Citomegalovirus e virus dell'Herpes simplex; (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 agente patogeno identificato. In caso contrario, i pazienti sono stati classificati come affetti da un'infezione virale. I pazienti che non hanno soddisfatto nessuno di questi criteri per l'infezione batterica o virale sono stati classificati come negativi dall'algoritmo del test di riferimento.

| Concentrazione dell'analita | | Numero letto come positivo | | Test totali | % letta come positivo | |
|-----------------------------|----------|----------------------------|-----|-------------|-----------------------|-----|
| MxA ng/mL | CRP mg/L | MxA | CRP | | MxA | CRP |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 0 | 0 |
| 22 | 3 | 1 | 0 | 120 | 1 | 0 |
| 89 | 28 | 109 | 109 | 120 | 91 | 91 |
| 266 | 84 | 120 | 120 | 120 | 100 | 100 |
| 0 | 13 | 0 | 36 | 120 | 0 | 30 |
| 0 | 60 | 2 | 120 | 120 | 2 | 100 |
| 0 | 180 | 0 | 120 | 120 | 0 | 100 |
| 0 | 42 | 0 | 118 | 120 | 0 | 98 |

| Sostanza | Concentrazione |
|----------------------|-------------------|
| Acido ascorbico | 175 mg/dL |
| Aspirina | 0,065 mg/mL |
| Bilirubina coniugata | 40 mg/dL |
| Dayquil® | Diluizione 1:5000 |
| Bilirubina libera | 40 mg/dL |
| Glutazione | 300 µM |
| Emoglobina | 20 g/dL |
| IL-6 | 1000 µg/L |
| IL-8 | 1000 µg/L |
| Interferone | 40 ng/mL |
| Isoniazide | 300 µM |
| L-Dopa | 300 µM |
| Ossalacetato | 300 µM |
| Procalcitonina | 1000 µg/L |
| Fattore reumatoide | 350 IU/mL |
| Robitussin® | Diluizione 1:5000 |
| Trigliceridi | 10 mg/mL |
| Tylenol® | Diluizione 1:5000 |

PRECISIONE E STUDIO DI RIPRODUCIBILITÀ

I campioni sono stati preparati in sangue intero EDTA fresco con proteine MxA e CRP ricombinanti. Sono stati analizzati otto campioni, costituiti da una combinazione di concentrazioni C5 e C95 degli analiti, vale a dire, MxA e CRP. Complessivamente sono state eseguite 960 determinazioni da vari operatori, ossia medici, infermieri e tecnici di laboratorio, in tre centri differenti nell'arco di cinque giorni contigui in un periodo di due settimane. Lo studio ha dimostrato la riproducibilità complessiva fra tre lotti di materiale, tre centri diversi e sei operatori diversi.

SOSTANZE INTERFERENTI

La specificità analitica del test FebrIDx è stata determinata valutando una serie di sostanze interferenti mescolate ai campioni con e senza antigeni MxA e CRP alle loro concentrazioni C95 (LoD) e C5. È stata esaminata l'interferenza positiva e negativa delle seguenti sostanze. L'elenco include i farmaci che generalmente possono essere assunti dai pazienti con infezione febbrile, oltre alle proteine e alle altre sostanze che si ritrovano normalmente nel sangue.

Il normale intervallo di riferimento del fattore reumatoide (RF) è inferiore a 15 IU/mL. A una concentrazione di RF di 350 IU/mL, è stata osservata un'interferenza positiva in presenza di una concentrazione C5 per le linee di test MxA e CRP. A una concentrazione di RF di 150 IU/mL, l'interferenza positiva in presenza di una concentrazione C5 è stata esibita per CRP, ma non per la linea di test MxA. Nessuna interferenza è stata osservata per linee di test a una concentrazione di RF di 116 IU/mL.

DATI SULLE PRESTAZIONI DI FEBRIDX

Studio clinico N = 371 pazienti arruolati entro 72 ore dalla comparsa di febbre

- 165 pazienti asintomatici
- 205 pazienti sintomatici con infezione del tratto respiratorio superiore (IRS)
 - 38% con infezione confermata con esami gold standard
 - 12% infezione batterica
 - 26% infezione virale
 - 62% con malattie respiratorie microbiologicamente non confermate (MURI)
 - Due test sono risultati non validi durante l'esame dei pazienti asintomatici. Un paziente IRS è stato escluso perché su tale paziente non sono stati eseguiti né esami del sangue né colture
- Infezione batterica**
 - Concordanza positiva = 80% (20/25), IC al 95% [da 58,7 a 92,4]
 - Concordanza negativa = 93% (168/180), IC al 95% [da 88,4 a 96,4]
 - Valore predittivo positivo = 62% (20/32), IC al 95% [da 43,7 a 78,3]
 - Valore predittivo negativo = 97% (168/173), IC al 95% [da 93,0 a 98,9]
- Infezione virale**
 - Concordanza positiva = 86% (56/65), IC al 95% [da 74,8 a 93,1]
 - Concordanza negativa = 89%* (124/140), IC al 95% [da 84,6 a 89,7]
 - Valore predittivo positivo = 78% (56/72), IC al 95% [da 66,2 a 86,4]
 - Valore predittivo negativo = 93% (124/133), IC al 95% [da 88,5 a 97,0]

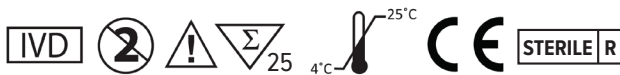
*Non è stata rilevata la colonizzazione batterica, le infezioni localizzate o la propagazione virale periodica senza una risposta sistemica associata. Per differenziare la colonizzazione batterica dalla vera infezione sistemica era richiesta la presenza di PCT e/o WBC elevate associate alla crescita culturale. Poiché il rhinovirus e il coronavirus sono frequenti colonizzatori delle vie respiratorie e causano solo in circa il 10% dei pazienti un'infezione clinicamente significativa, questi due virus sono stati considerati vere infezioni sistemiche solo se la loro presenza era associata a MxA elevata; e quindi non sono specificatamente indicati nell'uso previsto.

È stata confermata mediante PCR la presenza di rhinovirus in 52 soggetti; tuttavia, solo 8/52 pazienti hanno effettivamente mostrato un innalzamento della MxA. Di quei pazienti con conferma di rhinovirus e MxA elevata, FebrIDx ha identificato correttamente 5/8 pazienti con rhinovirus. La presenza di coronavirus è stata confermata mediante PCR in 6 soggetti; tuttavia, solo 1/6 pazienti ha dimostrato un aumento della MxA. FebrIDx ha identificato correttamente 1 paziente con coronavirus e MxA elevata.

REFERENCES

1. Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, et al. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr Res* 2006;60(6):770-74.
2. Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy*. 2001;56(9):895-98.
3. Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, et al. MxA protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatr* 1996;85(2):163-67.
4. Engelmann I, Dubos F, Lobert PE, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance A (MxA). *Pediatrics* 2015;135:e985-93.
5. Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, et al. Expression of MxA protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatr Res* 1997;41(5):647-50.
6. 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. *Eur Clin Res J* 2015;10;2:28245.
7. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, et al. Procalcitonin and c-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *Ped Infect Dis J* 2007;26(8):672-77.
8. Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and c-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
9. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: Systematic review of diagnostic accuracy studies. *Fam Pract*. 2009;26(1):10-21.
10. Salonen EM, Vaheiri A. C-reactive protein in acute viral infections. *J Med Virol* 1981;8(3):161-7.
11. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest*. 1995;107(4):1028-31.
12. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108(5):1288-91.
13. Jain N, Lodha R and Kabra Sk. Upper respiratory tract infections. *Indian J Pediatr*. 2001;68:1135-1138.
14. Wright P, Thompson J, McKee K, et al. Patterns of illness in the highly febrile young child: epidemiologic, clinical and laboratory correlates. *Pediatrics* 1981;67:694-700.
15. Eskerud J, Laerum E, Fagerthun H, et al. Fever in general practice: I. Frequency and diagnoses. *Fam Pract* 1992;263-69.
16. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bulletin of the World Health Organization. 1998;76(1):101-107.

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



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

European Representative / Representante europeo / Europees Gemachtigde /
Mandataire pour l'Europe / Bevollmächtigter in der EU / Rappresentante
per l'Europa



7227 Delainey Court, Sarasota, FL 34240 USA
t: +1.941.556.1850 f: +1.941.556.1851
RPSdetectors.com



Altenhofstr. 80, D-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 PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. is a wholly owned subsidiary of Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. / Lumos Diagnostics es un nombre comercial de Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. es una filial de titularidad exclusiva de Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. / Lumos Diagnostics is een handelsnaam van Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. is een volle dochteronderneming van Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. / Lumos Diagnostics est une marque commerciale de Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. est une filiale en propriété exclusive de Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. / Lumos Diagnostics ist eine Handelsbezeichnung von Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. ist ein Tochterunternehmen von Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. / Lumos Diagnostics è un nome commerciale di Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD. Rapid Pathogen Screening, Inc. è una consociata interamente controllata da Lumos Diagnostics Holdings PTY LTD.

©2020 Lumos Diagnostics. All rights reserved / Reservados todos los derechos. / Alle rechten voorbehouden / Tous droits réservés. / Alle Rechte vorbehalten / Tutti i diritti riservati