

## 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.<sup>1</sup> MxA-Proteinexpression im peripheren Blut ist zahlreichen klinischen Studien zufolge ein sensitiver und spezifischer Marker für eine virale Infektion.<sup>1,6</sup>

### 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.<sup>7,8</sup> Manche virale Infektionen verursachen eventuell einen erhöhten CRP-Spiegel.<sup>5,10</sup> Nach Verabreichung von Antibiotika sinkt der CRP-Spiegel rapide ab.<sup>11,12</sup>

## 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

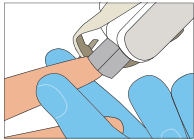
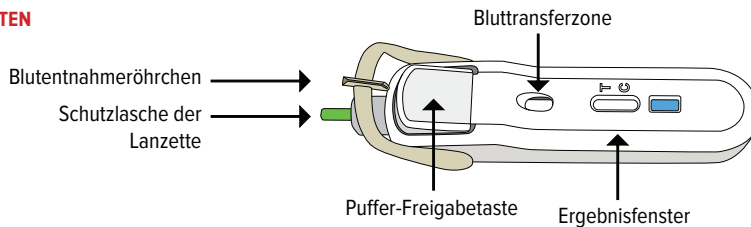
## WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Nur für den Einsatz in der *In-vitro*-Diagnostik.
2. Den FeбриDx-Test erst unmittelbar vor der Verwendung aus dem versiegelten Folienbeutel nehmen.
3. Den FeбриDx-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 FeбриDx Test ist für den Ablauf in einer festgelegten Reihenfolge ausgelegt und verfügt über Sperrmechanismen, die ein Überspringen des vorherigen Schrittes ausschließen.
9. Der FeбриDx 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 FeбриDx 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.

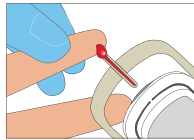
## AUFBEWAHRUNG UND STABILITÄT

Den FeбриDx-Test zwischen 25 °C (77 °F) und 4 °C (39 °F) aufbewahren. Der FeбриDx-Test ist bis zu dem auf der Verpackung aufgedruckten Verfallsdatum stabil.

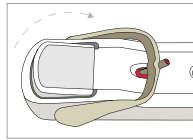
## TEST KOMPONENTEN



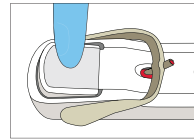
Fingerpunktion vornehmen



Blut entnehmen



Blut abgeben



Puffer abgeben



## 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.

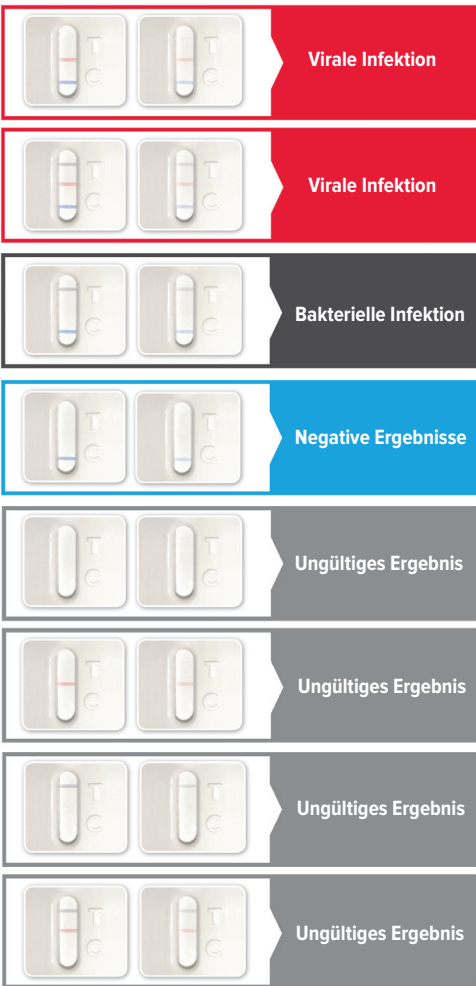
2. Die Fingerbeere mit einem Alkoholtupfer reinigen und an der Luft trocknen lassen.
3. Die Lanzette ausfindig machen und die **Schutzlasche der Lanzette** abnehmen. Die Lanzette fest aufdrücken, um die Haut zu punktieren. Den ersten Blutropfen mit Verbandmull wegwischen und den Finger sanft auf die 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**.



## 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.

## 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.

### **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

1. Der FebriDx-Test wird am besten innerhalb von drei (3) Tagen nach akut einsetzendem Fieber und sieben (7) Tagen nach neu einsetzenden Atemsymptomen verwendet.
2. Frisches Kapillarblut (aus einem Stich in die Fingerbeere) muss für den FebriDx-Test eingesetzt werden.
3. 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.
4. Unter den folgenden Bedingungen sind falsche Ergebnisse möglich:
  - Aktueller eingeschränkter Immunstatus oder Einsatz von Immunsuppressiva
  - Aktueller Einsatz von Antinfektiva
  - Aktueller Einsatz einer Interferontherapie (z. B. bei multipler Sklerose, HIV, Hepatitis B/C)
  - Impfung mit Lebendviren innerhalb der vorherigen 30 Tage
  - Schweres Trauma, umfangreicher chirurgischer Eingriff oder schwere Verbrennungen innerhalb der vorherigen 30 Tage
  - Chronisches, mehr als 7 Tage andauerndes Fieber
5. 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.<sup>13</sup> Darüber hinaus ist Fieber Untersuchungen zufolge für bis zu 30 % aller Besuche in Kinderarztpraxen verantwortlich und ist demnach das häufigste Krankheitsanzeichen.<sup>14,15</sup> ARI sind die häufigste Morbiditätsursache mit einem Anteil von 20 % aller Arztbesuche, 30 % aller Arbeitsausfalltage und 75 % aller Antibiotikaverordnungen.<sup>16</sup>

## LEISTUNGSCHEMATA

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, labordiagnostischer 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 Infektion 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 Konzentrations 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 ( $\beta$ -hemolytische Streptococci

der Gruppen A und C, N. gonorrhoeae, C. diphtheriae, A. haemolyticum) mit PCT  $\geq$  0,1 ng/mL; (2) Rachenkultur positiv für jegliche andere Bakterien mit PCT  $\geq$  0,15 ng/mL; (3) NP/OP-Probe mittels PCR positiv für atypische Bakterien (M. pneumoniae, C. pneumoniae, B. pertussis) mit PCT  $\geq$  0,1 ng/mL; (4) PCT  $\geq$  0,25 ng/mL ohne identifizierten Erreger; (5) PCT  $\geq$  0,15 ng/mL mit Leukozytenzahl  $\geq$  15,000 Zellen/ $\mu$ l 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/ $\mu$ l 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

## 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 weder 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.

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 $\mu$ M
Hämoglobin	20 gdL
IL-6	1000 $\mu$ g/L
IL-8	1000 $\mu$ g/L
Interferon	40 ng/mL
Isoniazid	300 $\mu$ M
L-Dopa	300 $\mu$ M
Oxaloacetat	300 $\mu$ M
Procalcitonin	1000 $\mu$ g/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.

## **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**

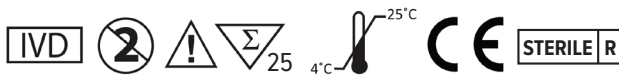
Die analytische Spezifität des FebriDx-Tests wurde durch Bewertung einer Reihe von Störsubstanzen, die mit Proben mit und ohne MxA- und CRP-Antigenen bei der jeweiligen C95(LoD)- und C5-Konzentration vermischt wurden, ermittelt. Die positive und negative Störwirkung der folgenden Substanzen wurde untersucht. Die Liste umfasst typische Wirkstoffe, die fieberige 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.

## 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