

FebriDx[®]



DE Weitere Exemplare der FebriDx[®]-Packungsbeilage sind auf der Download-Seite unter FebriDx.com verfügbar.

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 virale und/oder bakterielle Infektion bei Patienten im Alter von über 1 Jahr, die innerhalb von 7 Tagen nach neu einsetzenden Atemsymptomen, die dem Erscheinungsbild einer ambulant erworbenen akuten Atemwegsinfektion entsprechen, vorstellig werden. Symptomatische Patienten mit Verdacht auf Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) können über 7 Tage hinaus getestet werden. Bei Verdacht auf COVID-19 kann FebriDx[®] schnell helfen, Patienten zu identifizieren, die isoliert werden müssen, um eine genaue Kohortenbildung zu ermöglichen und die Ausbreitung der Infektion zu begrenzen.

Der FebriDx[®]-Test unterstützt die klinische Identifikation von Patienten mit einer zugrunde liegenden viralen Infektion durch Influenzavirus A/B, Adenovirus, respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Metapneumovirus, Parainfluenzavirus, Epstein-Barr-Virus (EBV), Herpes-simplex-Virus (HSV), SARS-CoV-2 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 bestimmt und sollte zusammen mit anderen klinischen Anzeichen wie Laborwerten, Röntgenaufnahmen und epidemiologischen Informationen verwendet werden.

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

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG:

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

Die langen Durchlaufzeiten der molekularen SARS-CoV-2-Tests führen zu Verzögerungen bei der Identifizierung von COVID-19-positiven und -negativen Patienten, was wiederum zu einer möglichen Ausbreitung der Infektion führt.^{3,4} Die Fähigkeit, verdächtige COVID-19-Patienten schnell zu identifizieren, um eine effektive Kohortenbildung zu ermöglichen und die Ausbreitung der Infektion zu verhindern, ist eine entscheidende Komponente bei der Bekämpfung der Pandemie. Durch die Differenzierung von viruspositiven und virusnegativen Patienten ermöglicht FebriDx[®], Entscheidungen zur Patientenisolierung zu optimieren und eine genaue Kohortenbildung vorzunehmen.

BIOMARKER

MxA (Myxovirusresistenz-Protein A)

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

CRP (C-reaktives Protein)

CRP ist ein unspezifisches Akute-Phase-Protein, das bei einem entzündlichen Prozess zunimmt, insbesondere nach einer schweren Infektion. Eine bakterielle Infektion ist ein starker Stimulus für einen deutlich erhöhten CRP-Spiegel, der innerhalb von 4–6 Stunden nach der Infektion auftritt und nach 36 Stunden sein Maximum erreicht.^{11,12} Manche virale Infektionen, darunter Influenza, Adenovirus und SARS-CoV-2, verursachen eventuell einen erhöhten CRP-Spiegel.^{3,13,14,21}

Multiplex-Ergebnismuster

Für sich alleine ist weder MxA noch CRP sensitiv oder spezifisch genug für eine Unterscheidung von viralen und bakteriellen Infektionen. Ein niedriger CRP-Spiegel ist sehr sensitiv, aber unspezifisch zur Bestätigung einer bakteriellen Infektion. In hohen Konzentration ist CRP sehr spezifisch für eine bakterielle Infektion, hat aber eine niedrige Sensitivität. MxA ist nur für 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 um virale und bakterielle Infektionsätiologie voneinander zu unterscheiden.^{4,15-17}

TESTPRINZIP

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

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

Mitgelieferte Materialien

- 25 Tests zum einmaligen Gebrauch
- 1 Packungsbeilage

Nicht mitgelieferte Materialien

- Kurzzeitmesser
- Alkohol
- Verbandmüll
- Steriler Verband

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

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

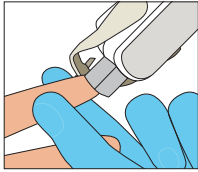
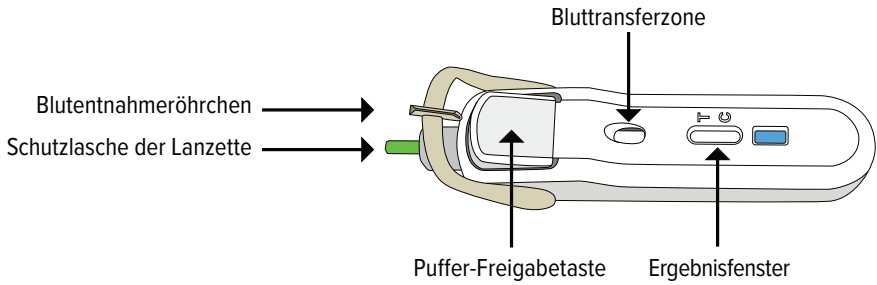
AUFBEWAHRUNG UND STABILITÄT

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

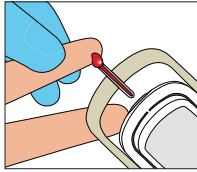
HÖHE ÜBER NORMAL-NULL

Der FebrIDx®-Test zeigte bei Tests in Höhen von 0–2000 Metern über Normal-Null akzeptable Ergebnisse.

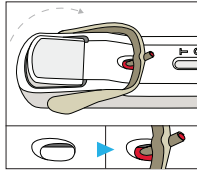
TESTKOMPONENTEN



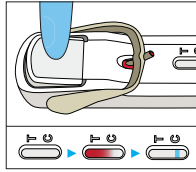
Fingerpunktion
vornehmen



Blut entnehmen



Blut abgeben



Puffer abgeben



10 min.

TESTVERFAHREN - Das Verfallsdatum auf allen Verpackungen prüfen.

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

Entnahme und Transfer der Blutprobe aus der Fingerbeere

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

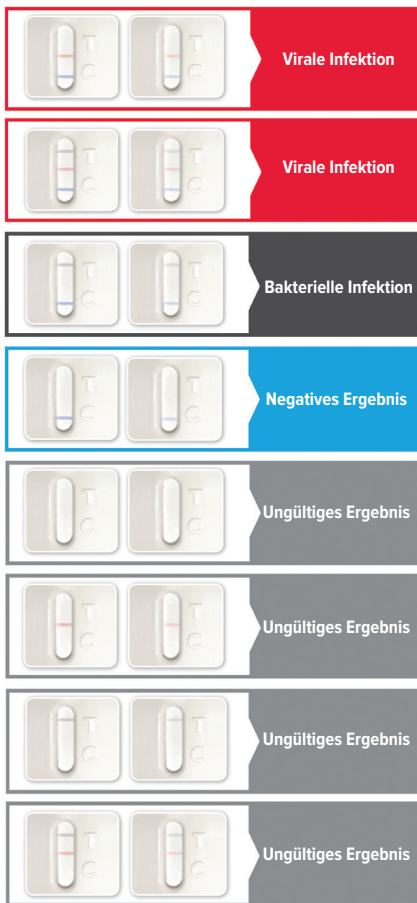
2. Die Fingerbeere nach gängiger Praxis reinigen und an der Luft trocknen lassen.
3. Die Lanzette ausfindig machen und die **Schutzglasche der Lanzette** abnehmen. Die Lanzette fest aufdrücken, um die Haut zu punktieren. Den ersten Blutropfen mit Verbandmull wegwischen und den Finger von der Fingerbasis sanft auf die Punktionsstelle zu massieren, um den Blutfluss anzuregen.
4. Das **Blutentnahmeröhrchen** in einem Winkel von etwa 45° unter dem Blutstropfen platzieren und dabei vermeiden, den Finger mit dem Entnahmeröhrchen zu berühren. 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 auf eine ebene Fläche legen. 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 bis 30 Sekunden keine Flüssigkeit zu sehen ist, die **Puffer-Freigabetaste** erneut drücken. 10 Minuten warten. Die Ergebnisse erscheinen im **Ergebnisfenster**.
7. Den Test in den dafür vorgesehenen Behältern für biologische Gefahrenstoffe entsorgen. Nach den Tests die Handschuhe ausziehen, die Hände reinigen und ein neues Paar saubere Handschuhe überziehen, bevor jeder Patient getestet wird.



TESTERGEBNISSE

Nach 10 Minuten sollten die Ergebnisse ausgewertet werden. Den Test nach Ablauf von 1 Stunde 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 integrierten 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 über Lumos Diagnostics erhältlich und bestehen aus einer (1) Positivkontrolle und einer (1) Negativkontrolle. Hinweise zur Verwendung sind der Packungsbeilage der FebrIDx®-externen Kontrollen zu entnehmen. Wenn die FebrIDx®-externen Kontrollen nicht wie erwartet funktionieren, den Test wiederholen. Wenn die externen Kontrollen bei Wiederholungstests versagen, keine Tests an Patienten durchführen und den technischen Support von Lumos Diagnostics kontaktieren.

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

KLINISCHE EVIDENZ

FebrIDx® wurde in mehreren prospektiven, multizentrischen, verblindeten klinischen Studien mit ungeschulten Anwendern evaluiert, um die diagnostischen Leistungsmerkmale des FebrIDx®-Tests zur Identifizierung einer Immunantwort des Wirts und zur Differenzierung von viralen oder bakteriellen, ambulant erworbenen febrilen akuten Atemwegsinfektionen im Vergleich zum Referenzstandard (standardisierte mikrobiologische und Labortests, die von klinischen Experten beurteilt werden) zu bestimmen.^{10,15,16} Patienten im Alter von 1 Jahr und älter, die sich innerhalb von 3 Tagen nach akutem Fieberbeginn und innerhalb von 7 Tagen mit neu auftretenden Atemsymptomen, die auf eine ambulant erworbene akute Atemwegsinfektion hindeuten, in einer Hausarztpraxis, einer Notfallambulanz oder einer Notaufnahme vorstellten, wurden in die Studie aufgenommen.

Virustests:

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

Bakterientests:

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

Labortests:

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

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

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

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

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

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

LEISTUNGSDATEN DES FEBRIDX[®]-TESTS

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

- Kontrollen¹⁵
 - 165 asymptomatische Kontrollen ohne Zeichen oder Symptome einer Infektion und \geq 1 Jahr.
 - 2 Patienten hatten ungültige Testergebnisse und wurden vor der Analyse ausgeschlossen.
 - 163 Patienten wurden in die Analyse einbezogen.
 - Es wurden MxA-ELISA und CRP-Enzymimmunoassays durchgeführt. Die Spezifität (Richtig-Negativ-Rate) und die Falsch-Positiv-Rate für FebriDx[®] wurden berechnet.
 - Ergebnisse:

	n	% (95%-KI)
Spezifität (Richtig-Negativ-Rate)	161/163	99 % (96–100 %)
Falsch-Positiv-Rate	2/163	1,2 % (0,1–4,4 %)

- ARI-Kohorte^{15,16}
 - 428 Patienten mit akuter Atemwegsinfektion, die innerhalb von 7 Tagen symptomatisch und innerhalb von 3 Tagen nach der Vorstellung fieberhaft waren und die \geq 1 Jahr alt waren, wurden für die ambulante Behandlung aufgenommen.
 - 3 Patienten wurden vor der Analyse ausgeschlossen (2 hatten unzureichende Referenzstandardtests zur Bestimmung der endgültigen Diagnose und 1 hatte einen ungültigen FebriDx[®]-Test)
 - 425 symptomatische akute Atemwegsinfektionen wurden in die Analysen einbezogen (Studie 1: 205¹⁶; Studie 2: 220¹⁵)
 - Ergebnisse
 - 15 % (66/425) bakteriell
 - 46 % (196/425) viral
 - 38 % (163/425) nicht-infektiös
 - 13 % (26/205) wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme Fieber auf¹⁶
 - 55 % (121/220) wiesen zum Zeitpunkt der Aufnahme Fieber auf¹⁵

Zusammenfassung der diagnostischen Leistung des FebriDx [®] (bakterielle vs. virale Atemwegsinfektionen)						
Studie (Stichprobenumfang)	Fieber (manifestiert oder berichtet)	Diagnose	PPA [95%-KI]	NPA [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁵	Manifestiert bei der Aufnahme (55 %)	Bakteriell	95 % [77–100]	94 % [88–98]	76 % [59–87]	99 % [93–100]
Shapiro (n = 220) ¹⁵	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Bakteriell	85 % [69–95]	93 % [89–96]	69 % [56–79]	97 % [94–99]
Selbst (n = 205) ¹⁶	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Bakteriell	80 % [59–93]	93 % [90–97]	63 % [45–79]	97 % [94–99]

Studie (Stichprobenumfang)	Fieber (manifestiert oder berichtet)	Diagnose	PPA [95%-KI]	NPA [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
Shapiro (n = 121/220) ¹⁵	Manifestiert bei der Aufnahme (55 %)	Viral	90 % [81–96]	78 % [62–89]	89 % [82–93]	80 % [67–89]
Shapiro (n = 220) ¹⁵	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Viral	90 % [83–94]	76 % [66–84]	83 % [77–87]	85 % [77–90]
Selbst (n = 205) ¹⁶	Berichtet innerhalb von 3 Tagen	Viral	87 % [75–95]	83 % [77–89]	64 % [53–75]	95 % [90–98]

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

DIAGNOSTISCHE LEISTUNG DES FEBRIDX® IN PROSPEKTIVEN KLINISCHEN STUDIEN:

Virusinfektion bei Patienten mit Verdacht auf COVID-19

Während der ersten Welle (März-April 2020) der COVID-19-Pandemie wurden zwei Beobachtungsstudien aus dem klinischen Alltag zur Bewertung von Febridix® bei hospitalisierten Patienten mit Verdacht auf COVID-19 durchgeführt.^{3,4} Die Berechnung der Messgrößen für die Diagnosegenauigkeit erfolgte auf der Grundlage der Febridix®-Ergebnisse im Vergleich zum Referenzstandard (i) der SARS-CoV-2-PCR für kombinierte Nasen- und Rachenabstriche³ und/oder des SARS-CoV-2-Serumantikörpertests⁴ sowie der wahrscheinlichen Falldefinition für COVID-19 des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) und der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (jede Person, die die klinischen Kriterien mit einem epidemiologischen Zusammenhang erfüllt, oder jede Person, die die diagnostischen Kriterien erfüllt [radiologischer Nachweis vereinbar mit COVID-19]).^{18,19}

- 248 symptomatische Patienten mit Verdacht auf COVID-19 wurden in der Notaufnahme und im stationären Bereich aufgenommen.³
 - o 48 % (118/248) der Kohorte hatten SARS-CoV-2 mittels PCR bestätigt (ECDC/CDC-Definition für bestätigte COVID-19).
 - o 50 % (125/248) der Kohorte erfüllten die ECDC/CDC-Falldefinition für wahrscheinliche (n = 7) oder bestätigte (n = 118) COVID-19.
 - o Zeit bis zum Ergebnis
 - Ergebniszeit für Febridix®: 10 Minuten
 - Ergebniszeit für Labor-PCR: 23 Stunden
- 48 symptomatische Patienten mit Verdacht auf COVID-19 wurden in der Notaufnahme und im stationären Bereich aufgenommen.⁴
 - o 64 % (31/48) hatten SARS-CoV-2 mittels PCR bestätigt.
 - o Bei 73 % (35/48) lag eine COVID-19-Diagnose vor (n = 31 mittels PCR bestätigt; n = 3 erfüllten die wahrscheinliche ECDC/CDC-Falldefinition für COVID-19 in Verbindung mit Antikörpern; n = 1 erfüllten die ECDC/CDC-Falldefinition).
 - Ergebniszeit für Febridix®: 10 Minuten
 - Ergebniszeit für Labor-PCR: 48–96 Stunden

ERGEBNISSE

	n	Sensitivität [95%-KI]	Spezifität [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
Febridix® vs. SARS-CoV-2-PCR	248	93 % 110–118 [87–97]	86 % 112/130 [79–92]	86 % 110/128 [79–91]	93 % 112/120 [87–97]
Febridix® vs. wahrscheinliche Falldefinition (ECDC/CDC) ^{25,26}	248	93,6 % 117/125 [87,8–97,2]	91,1 % 112/123 [84,5–95,5]	91,4 % 112/120 [84,5–95,5]	93,3 % 117/128 [88,7–96,8]
SARS-CoV-2-PCR, positiver Antikörpertest oder wahrscheinliche Falldefinition (ECDC/CDC) ^{25,26}	48	100 % 35/35 [87,4–100]	100 % 14/14 [64,2–99,6]	100 % 35/35 [83,4–100]	100 % 13/13 [71,7–100]
Febridix® vs. bakterielle Infektion	48	100 % 8/8 [59,8–100]	92,9 % 13/14 [64,2–99,6]	72,7 % 8/11 [39,3–92,3]	100 % 37/37 [88,3–100]

UNTERSUCHUNGEN ZUR PRÄZISION UND REPRODUZIERBARKEIT

Die Proben wurden in frischem EDTA-Vollblut mit rekombinanten MxA- und CRP-Proteinen angesetzt. Sechs (6) Proben, bestehend aus einer Kombination aus keinem Analyten, C5- und C95-Konzentrationen von MxA und CRP, wurden getestet.²⁰ Insgesamt wurden 1080 Bestimmungen von ungeschulten Anwendern in drei (3) verschiedenen Einrichtungen an fünf (5) zusammenhängenden Tagen innerhalb eines zweiwöchigen Zeitraums durchgeführt. Die Studie konnte die Gesamtreproduzierbarkeit über drei (3) Materialchargen, drei (3) getrennte Einrichtungen und sechs (6) verschiedene Anwender hinweg nachweisen.

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

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

STÖRSUBSTANZEN

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

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

Testsubstanz	Konzentration
Acetaminophen	15,6 mg/dl
Acetylsalicylsäure	3 mg/dl
Alkohol	789 mg/dl
Azithromycin	1,11 mg/dl
Biotin	3500 ng/ml
Celecoxib	0,879 mg/dl
Cetirizin-HCl	0,435 mg/dl
Coffein	10 mg/dl
Dextromethorphan	1,56 µg/dl
Doxycyclin	1,8 mg/dl
Furosemid	1,59 mg/dl
HAMA	8000 ng/ml
Hämoglobin	1000 mg/dl
Ibuprofen	21,9 mg/dl
Imipenem	18 mg/dl

Testsubstanz	Konzentration
Konjugiertes Bilirubin	40 mg/dl
Levofloxacin	3,6 mg/dl
Loratadin	0,5 mg/dl
Nicotin	0,097 mg/dl
Oxymetazolin-HCl	0,09 mg/dl
Phenylephrin	0,003 mg/dl
Prednisolon	0,120 mg/dl
Protein (Gesamt)	9 g/dl
Rheumafaktor (RF)	50 IE/ml
Salmeterol	6,03 µg/dl
Tiotropium	4,80 ng/dl
Triglyceride	1500 mg/dl
Unkonjugiertes Bilirubin	0,400 mg/dl
Vancomycin	12 mg/dl

LITERATUR

1. Harris AM, Hicks LA, Gaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Annals of Internal Medicine* 2016;164:425-34.
2. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: Review on antimicrobial resistance; 2016.
3. Clark TW, Brendish NJ, Poole S, et al. Diagnostic accuracy of the FebrileDx host response point-of-care test in patients hospitalised with suspected COVID-19. *Journal of Infection* 2020.
4. Karim N, Ashraf MZ, Naem M, et al. Utility of the FebrileDx point-of-care test for rapid triage and identification of possible coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Clin Pract*. 2020.
5. Nakabayashi M, Adachi Y, Itazawa T, et al. Mxα-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatric research* 2006;60:770-4.
6. Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid Mxα expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy* 2001;56:895-8.
7. Forster J, Schweizer M, Schumacher RF, Kaufmehl K, Lob S. Mxα protein in infants and children with respiratory tract infection. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway : 1992) 1996;85:163-7.
8. Engelmann I, Dubos F, Lobert P-E, et al. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (Mxα). *Pediatrics* 2015;135:e985-e93.
9. Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, Ruuskanen O, Simell O, Makela MJ. Expression of Mxα protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatric research* 1997;41:647-50.
10. Sambursky R, Shapiro N. Evaluation of a combined Mxα and CRP point-of-care immunosay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *European clinical respiratory journal* 2015;2:28245.
11. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26:672-7.
12. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2004;39:206-17.
13. Halminen M, Ilonen J, Julkunen I, Ruuskanen O, Simell O, Mäkelä MJ. Expression of Mxα protein in blood lymphocytes discriminates between viral and bacterial infections in febrile children. *Pediatric research* 1997;41:647.
14. Salonen EM, Vaheeri A. C-reactive protein in acute viral infections. *Journal of medical virology* 1981;8:161-7.
15. Shapiro NI, Self WH, Rosen J, et al. A prospective, multi-centre US clinical trial to determine accuracy of FebrileDx point-of-care testing for acute upper respiratory infections with and without a confirmed fever. *Annals of medicine* 2018;50:420-9.
16. Self WH, Rosen J, Sharp SC, et al. Diagnostic accuracy of FebrileDx: a rapid test to detect immune responses to viral and bacterial upper respiratory infections. *Journal of clinical medicine* 2017;6:94.
17. Davidson M. FebrileDx Point-of-Care Testing to Guide Antibiotic Therapy for Acute Respiratory Tract Infection in UK Primary Care: A Retrospective Outcome Analysis. *J Infect Dis Preve Med* 2017;5:165.
18. The Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Case definition for coronavirus disease 2019 (COVID-19), as of 29 May 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/case-definition2020>.
19. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): 2020 Interim Case Definition, Approved April 5, 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/coronavirus-disease-2019-covid-19/case-definition/2020/>
20. Food and Drug Administration (FDA). Assay Migration Studies for In Vitro Diagnostic Devices: Guidance for Industry and FDA Staff. April 25, 2013:1-47. Available at: <https://www.fda.gov/media/73669/download>.
21. Chew, Keng Sheng. "What's new in Emergencies Trauma and Shock? C-reactive protein as a potential clinical biomarker for influenza infection: More questions than answers." *Journal of emergencies, trauma, and shock* 5.2 (2012):115.

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 / ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ



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 / Κατασκευαστής και αντιπρόσωπος για τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής

 **Rapid Pathogen Screening, Inc.**

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

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

 **MT Promedt Consulting GmbH**

Altenhofstr. 80, D-66386 St. Ingbert, Deutschland
t: +49.6894.581020 f: +49.6894.581021
Mt-procons.com

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

©2021 Rapid Pathogen Screening, Inc. All rights reserved / Reservados todos los derechos. / Alle rechten voorbehouden / Tous droits réservés. / Alle Rechte vorbehalten / Tutti i diritti riservati / Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος

AP0453.0 MAR 2021