

Ulotka dołączona do opakowania

Uwaga: Dodatkowe egzemplarze ulotki z opakowania FebriDx można uzyskać na stronie pobierania pod adresem: FebriDx.com

PRZEZNACZENIE

FebriDx to szybki test immunologiczny do wzrokowego, jakościowego wykrywania *in vitro* podwyższonych poziomów **MxA** i **CRP** bezpośrednio w pełnej krwi obwodowej. Test mierzy klinicznie istotną odpowiedź immunologiczną na podejrzaną inwazyjną infekcję wirusową i/lub bakteryjną u pacjentów w wieku powyżej 2 lat, u których w przebiegu 3 dni wystąpiła ostra gorączka (stwierdzona lub zgłoszona) oraz w przebiegu 7 dni pojawiły się objawy oddechowe zgodne z pozaszpitalną infekcją górnych dróg oddechowych.

Test FebriDx pomaga w klinicznym zidentyfikowaniu pacjentów, u których występuje inwazyjna infekcja wirusowa spowodowana wirusem grypy A/B, adenowirusem, wirusem RSV, metapneumowirusem, wirusem paragrypy lub wirusem Epsteina-Barra; i/lub pacjentów, u których klinicznie istotna odpowiedź immunologiczna odpowiada istniejącej infekcji bakteryjnej.

Test jest przeznaczony do profesjonalnego użytku w warunkach ambulatoryjnych i powinien być używany w połączeniu z innymi danymi klinicznymi, w tym wynikami badań laboratoryjnych, radiograficznych oraz informacjami epidemiologicznymi.

Wyniki ujemne nie wykluczają infekcji dróg oddechowych (np. rinowirus, koronawirus) i nie powinny być wykorzystywane jako jedyna podstawa rozpoznania, leczenia ani innych decyzji klinicznych i dotyczących opieki nad pacjentem. Do potwierdzenia obecności konkretnego patogenu oddechowego oprócz wykorzystania danych radiograficznych i klinicznych jako pomoc w diagnozie, można użyć dodatkowych testów laboratoryjnych (np. hodowla bakterii i wirusów, immunofluorescencja oraz łańcuchowa reakcja polimerazy [PCR]).

STRESZCZENIE I OBJAŚNIENIE TESTU

Ostre wirusowe i bakteryjne infekcje oddechowe są bardzo zakaźne i stanowią istotną przyczynę zachorowań, śmiertelności oraz kosztów opieki medycznej. Ze względu na znaczące pokrywanie się objawów i oznak, kliniczne różnicowanie etiologii tych infekcji jest trudne, i często prowadzi do częstego i zbędnego stosowania antybiotyków.

Jest to szczególnie widoczne w warunkach ambulatoryjnych, kiedy dostęp do diagnostyki laboratoryjnej jest drogi, czasochłonny, a na wynik trzeba oczekiwać kilka dni. Posiewy bakteryjne są zazwyczaj wykonywane tylko w przypadkach poważnych infekcji, takich jak zapalenie płuc, albo wtedy, kiedy nieprawidłowe rozpoznanie może doprowadzić do poważnych powikłań, jak w przypadku paciorkowcowego zapalenia gardła. Nowe panele wirusowe do badań przesiewowych PCR są użyteczne, ale kosztowne, a także nie dostarczają istotnych klinicznie informacji w miejscu kontaktu lekarza z pacjentem.

Test FebriDx to szybki test immunologiczny, wykonywany w miejscu kontaktu lekarza z pacjentem, działający na zasadzie bocznego przepływu, wykorzystujący próbkę krwi z palca do identyfikacji i różnicowania klinicznie istotnej odpowiedzi immunologicznej na ostrą wirusową i/lub bakteryjną gorączkową infekcję oddechową.

BIOMARKERY

MxA

Białko A związane z opornością na myksowirusy (MxA) jest pochodną interferonów alfa/beta, a jego poziom ulega podwyższeniu w obecności ostrej infekcji wirusowej, jednak reakcja ta nie jest specyficzna dla konkretnego rodzaju wirusa. Białko MxA charakteryzuje się niskim stężeniem podstawowym, poniżej 50 ng/ml, krótkim czasem indukcji, 1–2 godziny, a także długim okresem półtrwania, wynoszącym 2,3 dnia, dzięki czemu jest idealnym markerem infekcji wirusowych.^{1,2} Poziom MxA jest najwyższy po 16 godzinach i pozostaje podwyższony w obecności dużych ilości interferonu.³ Infekcje wirusowe powodują podwyższenie poziomu MxA, natomiast jedynie w niewielkim stopniu podwyższają poziom CRP.⁴⁻⁷ Wykazano, że ekspresja białka MxA w krwi obwodowej jest czułym i specyficznym markerem infekcji wirusowych.⁸⁻¹³

CRP

Białko C-reaktywne (CRP) jest niespecyficznym wskaźnikiem obecności ostrego stanu zapalnego, a jego poziom jest podwyższony w obecności infekcji bakteryjnej. CRP to białko ostrej fazy, którego normalne stężenie w osoczu jest niższe niż 3 mg/l;¹⁴ stężenie to wzrasta w obecności procesów zapalnych, szczególnie wynikających z poważnych infekcji.¹⁵ W obecności poważnej infekcji lub stanu zapalnego poziom CRP może się podnieść powyżej 500 mg/l.¹⁶ Infekcja bakteryjna jest silnym czynnikiem stymulującym znaczący wzrost CRP,⁴ który następuje w ciągu 4–6 godzin po stymulacji, przy czym najwyższe stężenie jest osiągnięte po 36 godzinach.¹⁴ Podawanie antybiotyków powoduje szybkie obniżenie poziomu CRP.^{17,18}

Złożony wzorzec wyników

Osobno ani MxA ani CRP nie ma czułości ani specyficzności wystarczającej do odróżnienia infekcji wirusowych od bakteryjnych. Jednak wykorzystując jednocześnie badanie niskiego i wysokiego poziomu CRP w połączeniu z obecnością podwyższonego poziomu MxA można sklasyfikować pacjentów pod względem wirusowej lub bakteryjnej etiologii infekcji.

W wyniku zastosowania testu FebrIDx uzyskuje się złożony wzorzec wyników, polegający na określeniu klinicznie istotnych granicznych poziomów niskiego CRP, wysokiego CRP oraz MxA, które razem zapewniają czułą i specyficzną metodę zidentyfikowania pacjentów, u których występuje klinicznie istotna odpowiedź immunologiczna odpowiadająca infekcji dróg oddechowych, wśród pacjentów z niepotwierdzoną mikrobiologicznie chorobą dróg oddechowych. Test jako taki pomaga również w różnicowaniu wirusowych i/lub bakteryjnych ostrych gorączkowych infekcji dróg oddechowych.

ZASADA DZIAŁANIA TESTU

Test FebrIDx test immunologiczny działający na zasadzie bocznego przepływu, wykorzystujący technologię mikrofiltracji z bezpośrednim próbkowaniem. Test wykorzystuje dwa paski testowe z bocznym przepływem, znajdujące się w tej samej plastikowej obudowie, a także monoklonalne przeciwciała anti-MxA i anti-CRP. Jeden pasek testowy zawiera linię kontrolną oraz dwie linie wyników (MxA i niskie CRP). Wartość graniczna dla MxA to 40 ng/ml, natomiast wartość graniczna niskiego CRP to 20 mg/l równoważnika osocza. Drugi pasek testowy zawiera linię kontrolną oraz pojedynczą linię wyniku (wysokie CRP). Wartość graniczna dla wysokiego CRP to 65 mg/l równoważnika osocza.

Jeżeli w próbkach krwi z palca występuje podwyższenie MxA, niskie CRP lub wysokie CRP, powyżej odpowiadających im wartości granicznych, w okienku wyników pojawi się odpowiednia linia testowa. FebrIDx jest jednorazowym, szybkim testem wymagającym co najmniej 15 minut do otrzymania wyniku.

Dostarczone materiały

- 20 kart testowych
- 22 zestawy akcesoriów (1 lancet, 2 pipety)
- 22 ampułki z roztworem buforowym
- 1 ulotka dołączona do opakowania
- 1 skrócona instrukcja

Niedostarczone materiały

- Czasomierz
- Rękawice
- Chusteczka nasączona alkoholem
- Gaza

OSTRZEŻENIA I PRZESTROGI

1. Wyłącznie do diagnostycznego użytku *in vitro*.
2. Kartę testową FebrIDx należy przechowywać w zamkniętym woreczku foliowym aż do czasu bezpośrednio poprzedzającego jej użycie.
3. Nie należy używać karty testowej FebrIDx ani roztworu buforowego po upływie daty ważności.
4. Przy pobieraniu próbki krwi oraz obchodzeniu się z nią należy zastosować standardowe środki ostrożności.
5. Wszystkie próbki powinny być uznane za potencjalnie niebezpieczne i być traktowane w ten sam sposób, jak czynnik zakaźny. Należy ustanowić odpowiednie metody obsługiwanie i usuwania według lokalnych, stanowych i federalnych przepisów.
6. W trakcie kontaktu z próbkami, należy korzystać z jednorazowych rękawiczek i umyć ręce po zakończeniu testu.
7. Lancet jest sterylny do momentu zdjęcia ochronnej nasadki. Nie używać lancetu, jeżeli ochronna nasadka nie jest zamocowana na miejscu.
8. Po nałożeniu dwóch (2) próbek krwi na kartę testową i zatrzaśnięciu karty, należy natychmiast nałożyć roztwór buforowy na **niebieskie** okienko aktywacyjne. Test musi zostać przeprowadzony w ciągu jednej (1) minuty od zamknięcia klapki.
9. Karta testowa FebrIDx, pipety, lancet oraz roztwór buforowy są przeznaczone do jednorazowego użytku. Nie używać do więcej niż jednej próbki.
10. Test FebrIDx wymaga wzrokowego odczytu. Wyniki testu nie powinny być interpretowane przez osoby z zaburzeniami rozpoznawania barw.
11. Interpretacja wyników wymaga jasno oświetlonego otoczenia.

PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ

Test FebriDx należy przechowywać w temperaturze pomiędzy 25 °C (77 °F) a 4 °C (39 °F). Karta testowa FebriDx oraz roztwór buforowy są stabilne do dat ważności wydrukowanych na opakowaniach.

ELEMENTY TESTU



PROCEDURA TESTOWA

Sprawdzić datę ważności na wszystkich opakowaniach. Nie używać, jeżeli upłynęła data ważności jakiegokolwiek elementu.

Przygotowywanie testu

1. Rozedrzeć woreczek foliowy w miejscu wskazanym przez perforację i wyjąć kartę testową.
2. Umieścić kartę testową na płaskiej powierzchni, tak, aby logo FebriDx było zwrócone do góry.
3. Chwycić kłapkę przy **czerwonej** strzałce i unieść ją, aby odstąpił obszar do nakładania próbki.

Uwaga: Delikatnie odgiąć kłapkę na lewo, aby upewnić się, że została całkowicie otwarta. Nie zamykać kłapki.

Pobieranie i przenoszenie próbki krwi

Uwaga: Przy pobieraniu próbki krwi oraz obchodzeniu się z nią należy zastosować standardowe środki ostrożności.

1. Oczyścić opuszkę palca gazikiem z alkoholem i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu.
2. Zlokalizować lancet i zdjąć ochronną nasadkę. Mocno przycisnąć lancet, aby przekłuć skórę. Zetrzeć gazikiem pierwszą kroplę krwi, a następnie wykonać delikatny masaż w kierunku miejsca nakłucia, aby zwiększyć przepływ krwi.

Uwaga: Dostarczony lancet został dobrany specjalnie do użycia z testem FebriDx. Przy zastosowaniu innych lancetów uzyskana ilość krwi może być niewystarczająca do przeprowadzenia testu FebriDx i może być konieczne pobranie drugiej próbki z alternatywnego miejsca nakłucia.

3. Trzymając jedną z pipet poziomo pobrać 5 µl krwi z miejsca nakłucia.

Uwaga: **NIE** ścisnąć bańki pipety. Dzięki zjawisku kapilarnemu krew zostanie automatycznie zassana do pipety w wymaganej ilości (5 µl), aż do czarnej linii wskazującej napełnienie.

4. Ustawić pipetę nad **niebieskim** paskiem w obszarze nakładania próbki. Dotknąć paska końcem pipety i ścisnąć bańkę pipety, aby przenieść całą krew. Po przeniesieniu próbki ostrożnie wyrzucić zanieczyszczoną pipetę do pojemnika na odpady medyczne.

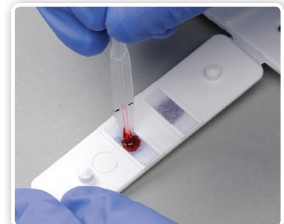
5. Trzymając drugą pipetę poziomo pobrać kolejne 5 µl krwi z miejsca nakłucia. Jeżeli nie ma wystarczającej ilości krwi, może być konieczne wykonanie delikatnego masażu w kierunku miejsca nakłucia, aby zwiększyć przepływ krwi.

Uwaga: **NIE** ścisnąć bańki pipety. Dzięki zjawisku kapilarnemu krew zostanie automatycznie zassana do pipety w wymaganej ilości (5 µl), aż do czarnej linii wskazującej napełnienie.

6. Ustawić pipetę nad **fioletowym** paskiem w obszarze nakładania próbki. Dotknąć paska końcem pipety i ścisnąć bańkę pipety, aby przenieść całą krew. Po przeniesieniu próbki ostrożnie wyrzucić zanieczyszczoną pipetę do pojemnika na odpady medyczne.

7. Zamknąć kłapkę. Oboma ciukami nacisnąć miejsca oznaczone czarnymi odciskami palców, aby zatrzaśki zaskoczyły na miejsce.

Uwaga: Nie próbować ponownie otworzyć karty testowej po jej zatrzaśnięciu.

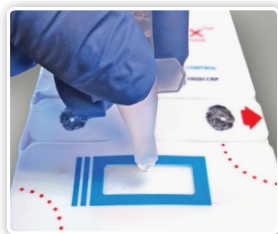


Przeprowadzanie testu

1. Zlokalizować roztwór buforowy. Trzymając ampulkę pionowo, odkręcić zatyczkę.
2. Powoli wycisnąć roztwór buforowy do **niebieskiego** okienka aktywacyjnego do całkowitego opróżnienia ampulki, dbając o to, aby płyn nie rozlał się na kartę testową.

Uwaga: Ścisnąć ampulkę kilkakrotnie, aby się upewnić, że cały płyn został wylany.

3. Odłożyć kartę testową na płaską powierzchnię na **15 minut**.



WYNIKI TESTU

Podczas przeprowadzania testu widoczna jest fala krwistego płynu przesuwająca się przez okienko wyników. Jeżeli fala krwistego płynu nie będzie widoczna po upływie około jednej (1) minuty, należy zlokalizować kolejną ampulkę z roztworem buforowym i powoli ją ścisnąć, aby dodać więcej płynu (4–5 kropli) do **niebieskiego** okienka aktywacyjnego. Kiedy większa część tła we wszystkich okienkach wyników rozjaśni się (poza niewielkimi smugami krwi obwodowej wzdłuż krawędzi poszczególnych okienek) oraz kiedy upłynie co najmniej **15 minut**, można dokładnie odczytać test.

Uwaga: Jeżeli większa część tła nie rozjaśni się po 15 minutach, odczekać dodatkowy czas wywoływania przed interpretacją. Jeżeli większa część tła nie rozjaśni się w sposób wystarczający do interpretacji wyników po 30 minutach czasu wywoływania, nie można dokładnie odczytać testu i należy go wyrzucić. Użyć nowej karty testowej FebriDx do ponownego przebadania pacjenta.

Wyniki testu FebriDx są stabilne do trzech (3) godzin. Nie należy interpretować wyników testu po upływie tego czasu.

Aby test był ważny, **niebieska** linia kontrolna musi się pojawić we wszystkich okienkach wyników.

Wynik dodatni

Wynik dodatni jest widoczny jako **czzerwone** lub **czarne** linie w okienkach wyników. Nierówna lub niepełna linia wyniku jest spowodowana nierównym rozłożeniem próbki na pasku testowym. Nawet jeżeli linia wyniku jest błada, niepełna w stosunku do szerokości paska testowego lub ma nierówny kolor, musi być zinterpretowana dodatnio. Wynik dodatni wskazuje na obecność podwyższonego poziomu antygenów MxA i/lub CRP.

Wynik ujemny

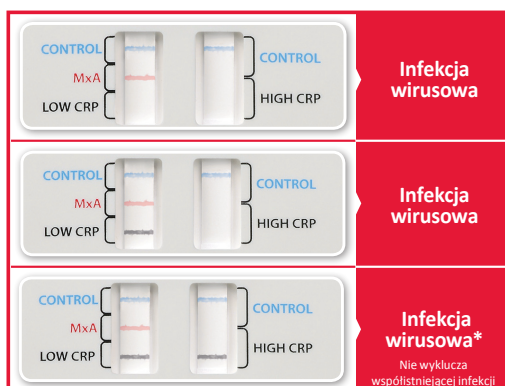
Jeżeli w obu okienkach wyników jest widoczna tylko **niebieska** linia kontrolna, test należy zinterpretować jako ujemny. Wynik ujemny wskazuje na brak podwyższonego poziomu antygenów MxA i CRP.

Wynik nieważny

Aby test był ważny, **niebieska** linia kontrolna musi się pojawić we wszystkich okienkach wyników. Brak dwóch **niebieskich** linii kontrolnych oznacza wynik nieważny.

Jeżeli wystąpi nieważny wynik testu, należy wyrzucić test i przebadać pacjenta z użyciem nowej karty testowej FebriDx. Podczas ponownego badania pacjenta należy użyć alternatywnego miejsca nakłucia, na innym palcu.

**Podczas wielośrodkowego, prospektywnego badania klinicznego FebriDx 10 pacjentów zaliczono do kategorii infekcji wirusowej przy jednoczesnym podwyższeniu poziomu MxA w obecności CRP zarówno podwyższonego do wartości niskiej, jak i wysokiej. Spośród tych 10 pacjentów u jednego stwierdzono podwyższony poziom prokalcytoniny (PCT), zgodny z infekcją bakteryjną oraz wysokim MxA, jednak nie stwierdzono bakterii w posiewie ani nie wykryto patogenów wirusowych metodą PCR. U dziewięciu z 10 pacjentów albo potwierdzono infekcję wirusową metodą PCR albo stwierdzono brak klinicznie znaczącej infekcji.*



KONTROLA JAKOŚCI

Kontrole postępowania

Test FebriDx zawiera następujące wbudowane kontrole postępowania. W ramach codziennej kontroli jakości RPS poleca dokumentowanie, że sprawdzono wewnętrzne kontrole postępowania dla pierwszej próbki testowanej każdego dnia.

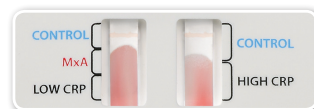
Nie używany test

Na nieużywanej karcie testowej FebriDx w obu okienkach wyników widoczne są blade pomarańczowe linie, wskazujące możliwość pojawienia się linii kontrolnych i linii wyników.



Fala płynu

Podczas przeprowadzania testu widoczna jest fala krwistego płynu przesuwająca się przez okienka wyników. Kiedy większa część tła we wszystkich okienkach wyników rozjaśni się po upływie co najmniej **15 minut**, można dokładnie odczytać test.



Uwaga: Jeżeli większa część tła nie rozjaśni się po 15 minutach, odczekać dodatkowy czas wywoływania przed interpretacją. Jeżeli większa część tła nie rozjaśni się w sposób wystarczający do interpretacji wyników po 30 minutach czasu wywoływania, nie można dokładnie odczytać testu i należy go wyrzucić. Użyć nowej karty testowej FebriDx do ponownego przebadania pacjenta.

Linie kontrolne

Aby test był ważny, **niebieska** linia kontrolna musi się pojawić we wszystkich okienkach wyników. Brak dwóch **niebieskich** linii kontrolnych oznacza wynik nieważny.



OGRANICZENIA

- Najlepiej jest zastosować test FebriDx w ciągu trzech (3) dni od ostrego wystąpienia gorączki oraz siedmiu (7) dni od wystąpienia nowych, objawów oddechowych.
- Do testu FebriDx musi być używana świeża krew włośniczkowa (z palca).
- Do prawidłowego działania testu konieczne jest umieszczenie na każdym pasku testowym pięciu (5) μ l krwi. Aby zapewnić umieszczenie odpowiedniej objętości (5 μ l) na każdym pasku testowym, próbka krwi musi dojść do czarnej linii na pipecie, oznaczającej jej napelnienie. Jeżeli na teście zostanie umieszczona niewystarczająca ilość krwi, może zostać uzyskany błędny wynik.
- Do błędnych wyników mogą prowadzić następujące sytuacje:
 - Aktualna immunosupresja lub przyjmowanie leków immunosupresyjnych
 - Aktualne przyjmowanie doustnych leków antyinfekcyjnych
 - Aktualne leczenie interferonem (np. przy stwardnieniu rozsianym, HIV, HBV, HCV)
 - Przyjęcie szczepionki z żywymi wirusami w ciągu ostatnich 30 dni
 - Większy uraz, większa interwencja chirurgiczna lub poważne oparzenia w ciągu ostatnich 30 dni
 - Przewlekła gorączka trwająca ponad 7 dni
- Wiadomo, że wiele bakterii, w tym Streptococcus (paciorekce), Staphylococcus (gronkowce), Haemophilus oraz enterobakterie, a także wirusy, takie jak rinowirus, koronawirusy, wirus opryszczki, wirus Epsteina-Barra oraz cytomegalowirus kolonizują drogi oddechowe, a ich znaczenie nie jest znane. Kolonizacja patogenów wirusowych lub bakteryjnych lub okresowe uwalnianie wirusów bez inwazyjnej odpowiedzi ogólnoustrojowej nie zostaną wykryte.

OCZEKIWANE WARTOŚCI

Częstość występowania ostrych infekcji oddechowych waha się w ciągu roku i od rejonu do rejonu, z wybuchami mającymi miejsce zwykle jesienią i zimą. W Stanach Zjednoczonych przypadki ostrych infekcji dróg oddechowych są przyczyną około 76 milionów wizyt u lekarzy.¹⁹ Ponadto udowodniono, że gorączka odpowiada za 19–30% wszystkich wizyt u pediatrów, jest zatem najczęstszym objawem choroby.^{20,21} W krajach rozwiniętych ostre infekcje dróg oddechowych są główną przyczyną zachorowań i przypisuje się im: 20% konsultacji medycznych, 30% absencji oraz 75% przypadków przepisywania antybiotyków.²²

CECHY DZIAŁANIA

Do prospektywnego, wieloosrodkowego badania klinicznego wykorzystującego metodologię ślepej próby zakwalifikowano 371 pacjentów. Badanie prowadzono przy pomocy przeszkolonych oraz nieprzeszkolonych operatorów, w celu ustalenia dodatniej i ujemnej zgodności testu FebriDx przy identyfikowaniu klinicznie istotnej odpowiedzi immunologicznej na pozaszpitalne wirusowe i/lub bakteryjne ostre infekcje dróg oddechowych w porównaniu do oceny ekspertów klinicznych oraz wyników klinicznych, ustandaryzowanych badań mikrobiologicznych, laboratoryjnych i/lub radiologicznych. Badanie to obejmowało pacjentów w wieku powyżej 1 roku, którzy zgłosili się do placówek podstawowej opieki medycznej oraz na ostry dyżur w ciągu 3 dni od wystąpienia ostrej gorączki i w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów oddechowych odpowiadających ostrej pozaszpitalnej gorączkowej infekcji dróg oddechowych oraz do oddziałów ratunkowych w ciągu 3 dni od pojawiania się objawów oddechowych.

Wyniki testu FebriDx porównano z wynikami badań mikrobiologicznych i laboratoryjnych podanymi poniżej.

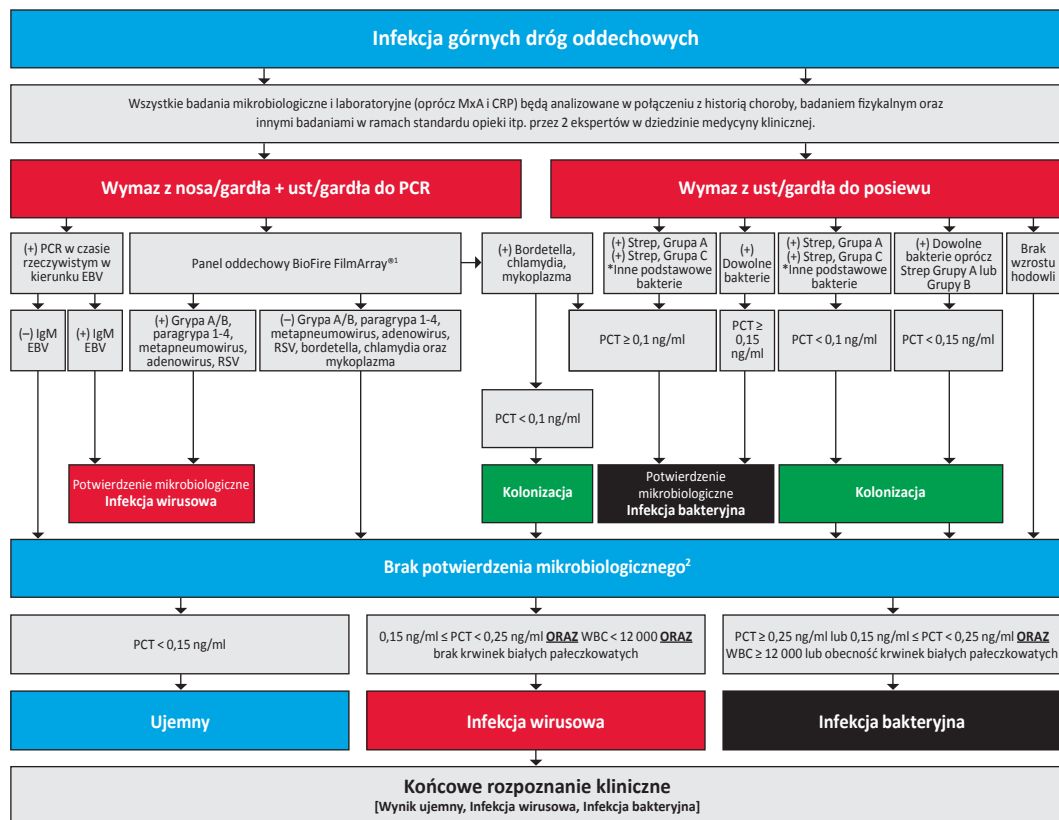
Badanie w kierunku wirusów:

- Panel oddechowy PCR BioFire FilmArray®: wirus grypy A/B, adenowirus, wirus RSV 1-2, wirus paragrypy 1-4, metapneumowirus
- Dodatkowe badanie PCR w czasie rzeczywistym w kierunku wirusa Epsteina-Barra

Badanie w kierunku bakterii:

- Badanie z użyciem panelu oddechowego PCR BioFire FilmArray® pod kątem bakterii atypowych: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*
- Posiew z wymazu z ust/gardła (pożywki: agar krwisty, agar czekoladowy oraz agar MacConkey'a)

Badania laboratoryjne: Prokalcytonina (PCT) oraz liczba białych krwinek (WBC)



[1] Uzyskane za pomocą BioFire PCR wyniki dodatnie dla rinowirusa i koronawirusa będą traktowane jako kolonizacja i określane jako niepotwierdzone mikrobiologicznie.
 [2] Ze względu na to, że metoda PCR charakteryzuje się wysoką czułością, jest mało prawdopodobne, że wirus lub atypowa bakteria nie zostaną wykryte; z tego względu w dowolnym przypadku przy PCT ≥ 0,1 ng/ml istnieje większe prawdopodobieństwo infekcji bakteryjnej.
 **Neisseria gonorrhoea*, *Corynebacterium diphtheria*, *Arcanobacterium haemolyticum*

Bakterie kolonizujące gardło odróżniano od prawdziwych infekcji na podstawie tego, czy wzrost kultury bakteryjnej nastąpił w połączeniu z podwyższonym poziomem PCT. Pacjentów, u których infekcja nie została potwierdzona mikrobiologicznie, nadal klasyfikowano jako pacjentów z infekcją bakteryjną, jeśli stwierdzano u nich podwyższony poziom PCT. Wszystkich pacjentów, u których infekcja dróg oddechowych nie została potwierdzona mikrobiologicznie, a poziom PCT był w normie, uznano za pacjentów z wynikiem ujemnym w odniesieniu do klinicznie istotnej infekcji.

DANE DOTYCZĄCE DZIAŁANIA FEBRIDX

N = 371 zakwalifikowanych pacjentów

- 165 pacjentów bezobjawowych
- 205 pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych
 - 38%: infekcja potwierdzona poprzez „złoty standard”
 - 12% infekcja bakteryjna
 - 26% infekcja wirusowa
 - 62%: brak mikrobiologicznego potwierdzenia infekcji dróg oddechowych

Podczas badania pacjentów bezobjawowych uzyskano dwa nieważne wyniki testu. U jednego pacjenta z infekcją górnych dróg oddechowych nie wykonywano posiewu ani badań krwi, dlatego wykluczono dane dla tego pacjenta.

WARTOŚCI CHARAKTERYZUJĄCE DZIAŁANIE FEBRIDX

Pacjenci bezobjawowi

- Ujemna zgodność = **99%** (161/163)

Pacjenci objawowi

III Infekcja bakteryjna

- Dodatnia zgodność = **80%** (20/25)
95% Przedział ufności [od 60,8 do 91,1]
- Ujemna zgodność = **94%** (169/180)
95% Przedział ufności [od 89,4 do 96,6]

- Wartość predykcyjna dodatnia = **65%**
95% Przedział ufności [od 47,0 do 78,9]
- Wartość predykcyjna ujemna = **97%**
95% Przedział ufności [od 93,5 do 98,8]

III Infekcja wirusowa

- Dodatnia zgodność = **87%** (46/53)
95% Przedział ufności [od 75,1 do 93,5]
- Ujemna zgodność = **83%*** (126/152)
95% Przedział ufności [od 76,1 do 88,1]

- Wartość predykcyjna dodatnia = **64%**
95% Przedział ufności [od 52,4 do 74,0]
- Wartość predykcyjna ujemna = **95%**
95% Przedział ufności [od 89,5 do 97,4]

**Kolonizacja patogenów wirusowych lub bakteryjnych lub okresowe uwalnianie wirusów bez inwazyjnej odpowiedzi ogólnoustrojowej nie były wykryte. Obecność podwyższonego poziomu PCT i/lub WBC w połączeniu ze znanymi patogenami była wymagana do odróżnienia kolonizacji bakteryjnej od aktywnej infekcji. Ponieważ rinowirus i koronawirus często kolonizują drogi oddechowe, a powodują klinicznie istotne aktywne infekcje u około 10% pacjentów, tych dwóch wirusów nie ujęto przy określaniu przeznaczenia testu. Podczas prospektywnego, wielośrodkowego badania klinicznego FebriDx potwierdzono obecność rinowirusa metodą PCR u 52 uczestników; jednak jedynie u 8/52 stwierdzono podwyższony poziom MxA. U tych pacjentów, ze stwierdzonym rinowirusem oraz podwyższonym poziomem MxA, za pomocą testu FebriDx uzyskano poprawną interpretację w 5/8 przypadków. Ze względu na to, że rinowirus nie jest ujęty w podanym przeznaczeniu testu, oraz na to, że u 8 pacjentów występował podwyższony poziom MxA, pacjentów tych uznano za „falszywie dodatnich”, chociaż wynik w istocie był poprawny; doprowadziło to do sztucznego obniżenia specyficzności dla infekcji wirusowych.*

PRECYZJA I BADANIE POWTARZALNOŚCI

Próbki przygotowano wykorzystując świeżą krew pełną z EDTA z rekombinowanymi białkami MxA i CRP. Przebadano osiem próbek, będących kombinacją stężeń C_5 i C_{95} trzech analizów: MxA, niskiego CRP oraz wysokiego CRP. W sumie dokonano 960 oznaczeń, wykonywanych przez techników laboratoryjnych, pielęgniarki oraz lekarzy, w trzech różnych ośrodkach, przez pięć kolejnych dni, w ciągu dwóch tygodni. Badanie wykazało całkowitą powtarzalność pomiędzy trzema partiami materiału, pomiędzy trzema osobnymi ośrodkami oraz pomiędzy sześcioma osobnymi użytkownikami.

Stężenie analitu		Liczba odczytów dodatnich			Testy łącznie	% odczytów dodatnich		
MxA ng/ml	CRP mg/l	MxA	Niskie CRP	Wysokie CRP		MxA	Niskie CRP	Wysokie CRP
0	0	0	0	0	120	0	0	0
22	3	1	0	0	120	1	0	0
89	28	109	109	65	120	91	91	54
266	84	120	120	120	120	100	100	100
0	13	0	36	13	120	0	30	11
0	60	2	120	120	120	2	100	100
0	180	0	120	120	120	0	100	100
0	42	0	118	101	120	0	98	84

PRZESZKADZAJĄCE SUBSTANCJE

Specyficzność analityczną testu FebriDx określono poprzez analizę substancji przeszkadzających wymieszanych z próbkami zawierającymi antygeny MxA i CRP w stężeniach C_{95} (LoD, dolna granica wykrywalności) oraz C_5 i bez tych antygenów. Przeanalizowano dodatni i ujemny wpływ zakłócający podanych poniżej substancji. Lista obejmuje typowe leki, jakie mogą przyjmować pacjenci z gorączką, a także białka i inne substancje normalnie obecne we krwi.

Kwas askorbinowy	Glutation	Izoniazyd	Robitussin®
Aspiryna	Hemoglobina	L-dopa	Triglicerydy
Sprężona bilirubina	IL-6	Szczawiooctan	Tylenol®
Dayquil®	IL-8	Prokalcytonina	
Wolna bilirubina	Interferon	Czynnik reumatoidalny	

Wśród tych substancji tylko czynnik reumatoidalny w stężeniach przekraczających 200 IU/ml powodował pojawienie się linii wyniku dodatniego dla niskiego CRP po dodaniu do stężenia C_5 niskiego CRP. Czynnik reumatoidalny w stężeniach niższych niż 150 IU/ml nie wykazał żadnego działania zakłócającego. Przy żadnym z badanych stężeń nie było zakłóceń dotyczących linii testowych dla MxA ani wysokiego CRP.

MATERIAŁY ŹRÓDŁOWE

1. Horisberger MA. Interferon-induced human protein MxA is a GTPase which binds transiently to cellular proteins. *J Virol* 1992;66(8):4705-4709.
2. Ronni T, Melen K, Malygin A, Julkunen I. Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells. *J Immunol* 1993;150(5):1715-26.
3. Goetschy JF, Zeller H, Content J, Horisberger MA. Regulation of the interferon-inducible IFI-78K gene, the human equivalent of the murine mx gene, by interferons, double-stranded RNA, certain cytokines, and viruses. *J Virol* 1989;63(6):2616-22.
4. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36(2):539-42.
5. Huang N, Morlock L, Lee CH, et al. Antibiotic prescribing for children with nasopharyngitis (common colds), upper respiratory infections, and bronchitis who have health-professional parents. *Pediatrics* 2005;116(4):826-32.
6. Baker MD, Bell LM, Avner JR. Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants. *N Engl J Med* 1993;329(20):1437-41.
7. Baskin MN, O'Rourke EJ, Fleisher GR. Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone. *J Pediatr* 1992;120(1):22-27.
8. 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):770-774.
9. Itazawa T, Adachi Y, Imamura H, et al. Increased lymphoid MxA expression in acute asthma exacerbation in children. *Allergy*. 2001;56(9):895-98.
10. Itazawa T, Adachi Y, Nakabayashi M, et al. Theophylline metabolism in acute asthma with MxA-indicated viral infection. *Pediatr Int* 2006;48(1):54-57.
11. 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.
12. 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.
13. Chieux V, Hober D, Harvey J, et al. The MxA protein levels in whole blood lysates of patients with various viral infections. *J Virol Methods* 1998;70(2):183-91.
14. Okamura JM, Miyagi JM, Terada K, Hokama Y. Potential clinical applications of C-reactive protein. *J Clin Lab Anal* 1990;4(3):231-35.
15. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:406-18.
16. 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.
17. Smith RP, Lipworth BJ. C-reactive protein in simple community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;107(4):1028-31.
18. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, Spiers EM, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia. *Chest* 1995;108(5):1288-91.
19. Gonzales R, Malone DC, Maselli JH, Sande MA. Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001;33:757-62.
20. 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.
21. Eskerud J, Laerum E, Fagerthun H, et al. Fever in general practice: I. Frequency and diagnoses. *Fam Pract* 1992;263-69.
22. Bulletin of the World Health Organization (WHO), 1998; 76(1):101-103.

ZAMAWIANIE I INFORMACJE KONTAKTOWE

 RPS-FDX – FebriDx (20 opakowań)



Producent i przedstawiciel w Stanach Zjednoczonych



Right Diagnosis, Right Treatment, Right Now®

Rapid Pathogen Screening, Inc.

7227 Delainey Court • Sarasota, FL 34240 USA

t: +1.941.556.1850 • f: +1.941.556.1851 • RPSdetectors.com

Przedstawiciel europejski

 MT Promedt Consulting GmbH

Altenhofstr. 80 • D-66386 St. Ingbert, Niemcy

t: +49.6894.581020 • f: +49.6894.581021 • Mt-procons.com

Listę patentów USA, międzynarodowych i innych można znaleźć na stronie: RPSdetectors.com/patents.

©2015 Rapid Pathogen Screening, Inc. Wszystkie prawa zastrzeżone. SPEC-MKT-044.2-PL Data wejścia w życie: Maj 2015
RPS Diagnostics to nazwa handlowa firmy Rapid Pathogen Screening, Inc., w całości zależnej od RPS Diagnostics, Inc.