

NADAL[®] COVID-19 IgG/IgM Test (test cassette)

REF 243001N-10



DE Gebrauchsanweisung	2	CZ Návod k použití	30
EN Instructions for use	6	FI Käyttöohje	34
FR Instructions d'utilisation	10	SE Användarinstruktioner	38
ES Instrucciones de uso	14	NL Gebruiksaanwijzing	41
IT Istruzioni per l'uso	18	Symbols	47
PL Sposób użycia	22	Our Teams	48
PT Instruções de Utilização	26		



1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von anti-SARS-CoV-2 IgG und IgM in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaprobe(n) symptomatischer Patienten (siehe Punkt 12. „Grenzen des Tests“). Zu beachten ist, dass im Frühstadium der Infektion (3 bis 7 Tage nach Auftreten erster Symptome) anti-SARS-CoV-2 IgG und IgM unter der Nachweisgrenze des Tests liegen können. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose von Primärinfektionen und eventuellen Sekundärinfektionen mit SARS-CoV-2 bestimmt. Die Testdurchführung ist nicht automatisiert und erfordert keine spezielle Schulung oder Qualifikation. Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test ist nur für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und Diagnostische Bedeutung

COVID-19 (Corona Virus Disease) ist eine Infektionskrankheit, die durch das kürzlich entdeckte Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht wird. Dieses Virus war vor Beginn des Krankheitsausbruchs im Dezember 2019 in Wuhan (China) unbekannt. Die häufigsten Symptome von COVID-19 sind Fieber, trockener Husten, Müdigkeit, Sputumproduktion, Kurzatmigkeit sowie Hals- und Kopfschmerzen. Bei einigen Patienten können Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit, Nasenverstopfung und Durchfall auftreten. Diese Symptome beginnen allmählich und sind in den meisten Fällen mild. Manche Menschen infizieren sich, entwickeln aber keine Symptome und fühlen sich nicht unwohl. Die meisten Menschen (ca. 80%) erholen sich von der Krankheit, ohne dass sie eine spezielle Behandlung benötigen. Etwa eine von sechs Personen, die sich mit COVID-19 infizieren, wird schwer krank und entwickelt Atembeschwerden. Ältere Menschen und Menschen mit Vorerkrankungen wie Bluthochdruck, Herzproblemen oder Diabetes entwickeln mit größerer Wahrscheinlichkeit einen schweren Krankheitsverlauf. Bisher sind etwa 2% der erkrankten Menschen gestorben.

COVID-19 wird durch Atemwegssekrettröpfchen übertragen, die von infizierten Menschen durch Niesen, Husten oder Sprechen ausgestoßen werden. Diese Tröpfchen können entweder direkt von anderen Menschen aufgenommen werden oder können auch Oberflächen kontaminieren, die dann für mehrere Tage infektiös sein können. Schätzungen für die Inkubationszeit von COVID-19 liegen zwischen 1 und 14 Tagen, in denen Menschen bereits infektiös sein können ohne Krankheitssymptome aufzuweisen.

3. Testprinzip

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test ist ein chromatographischer Immunoassay im Lateral-Flow Format zum qualitativen Nachweis von anti-SARS-CoV-2 IgG und IgM in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaprobe(n).

Anti-human IgM sind im Testlinienbereich „IgM“ und anti-human IgG sind im Testlinienbereich „IgG“ der Membran vorbeschichtet. Während der Testung reagiert die Probe mit SARS-CoV-2-Antigenen, die mit farbigen Partikeln konjugiert sind. Das Gemisch wandert dann chromatographisch durch Kapillarkraft die Membran entlang und reagiert mit anti-human IgM und anti-human IgG im Testlinienbereich „IgM“ und „IgG“ der Membran. Das Vorhandensein einer farbigen

Linie im Testlinienbereich „IgM“ und/oder „IgG“ deutet auf ein positives Ergebnis hin. Die Abwesenheit einer farbigen Linie im Testlinienbereich „IgM“ und/oder „IgG“ weist auf ein negatives Ergebnis hin.

Das Erscheinen einer farbigen Linie im Kontrolllinienbereich „C“ dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

4. Bestandteile der Testpackung

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testkassetten*
- 10 Einwegpipetten
- 1 Puffer „Buffer“ (3 ml)**
- 1 Gebrauchsanweisung

*Enthält Konservierungsmittel Natriumazid: <0,02% (7,5 ng/Test)

**Phosphatpuffer enthält folgende Konservierungsmittel: Natriumazid: 0,2 mg/mL und Kanamycinsulfat: 0,25 g/L.

Gemäß Verordnung (EC) Nr. 1272/2008 CLP ist keine Gefahrenkennzeichnung erforderlich. Die Konzentrationen sind unterhalb der Freigrenzen.

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Probensammelbehälter (geeignet für das zu testende Probenmaterial)
- Zentrifuge (nur für Serum- oder Plasmaprobe(n))
- Alkoholpads
- Lanzetten (nur für Vollblutproben aus Fingerpunktion)
- Timer

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Die Test-Kits sollten bei 2-30°C bis zum angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassetten sind bis zum auf dem Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum stabil. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Test-Kits nicht ein. Verwenden Sie die Tests nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Test-Kits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie die Bestandteile des Test-Kits nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosier- vorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Keine Bestandteile des Test-Kits verwenden, wenn die Primärverpackung beschädigt ist.
- Tests sind nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
- Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) geben.
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.

- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigener Probensammelbehälter verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits umgegangen wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Gesundheitszustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test kann mit Vollblut (aus Venen- oder Fingerpunktion), Serum oder Plasma durchgeführt werden.

Vollblutprobenentnahme aus Fingerpunktion

- Waschen Sie die Hand des Patienten mit Seife und warmem Wasser oder säubern Sie sie mit einem Alkoholpad. Lassen Sie sie trocknen.
- Massieren Sie die Hand ohne dabei die Einstichstelle zu berühren, indem Sie die Hand abwärts in Richtung der Kuppe des Mittel- oder Ringfingers reiben.
- Stechen Sie die Haut mit einer sterilen Lanzette. Wischen Sie den ersten Blutstropfen ab.
- Reiben Sie vorsichtig die Hand vom Handgelenk zur Handfläche und zum Finger, damit sich auf dem Einstichpunkt ein runder Tropfen bildet.

Vollblutproben aus Fingerpunktion sollten unverzüglich getestet werden.

Vollblutproben aus Venenpunktion

Für die Aufbereitung von venösem Vollblut oder Plasma-proben sollten Probensammelbehälter mit Antikoagulanzen, wie K₂EDTA, Natriumcitrat, Kaliumcitrat, Natriumheparin, Lithiumheparin oder Natriumoxalat verwendet werden.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf.

Venöses Vollblut sollte bei 2-8°C aufbewahrt werden, wenn der Test innerhalb von 2 Tagen nach Probenentnahme durchgeführt wird.

Frieren Sie die Vollblutproben nicht ein.

Serum- und Plasmaproben

Trennen Sie Serum oder Plasma so schnell wie möglich vom Blut, um eine Hämolyse zu vermeiden. Verwenden Sie nur klare, nicht hämolytierte Proben.

Die Testung sollte unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt werden. Bewahren Sie Proben nicht bei Raumtemperatur über einen längeren Zeitraum auf. Serum- und Plasmaproben können bei 2-8°C bis zu 3 Tage gelagert werden. Für eine längere Lagerung sollten die Proben bei -20°C gelagert werden.

Bringen Sie Proben vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Eingefrorene Proben sollten vor Testdurchführung vollständig aufgetaut und gut gemischt werden. Proben sollten nicht wiederholt eingefroren und aufgetaut werden.

Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese unter Einhaltung von geltenden Vorschriften für den Transport ätiologischer Krankheitserreger verpackt werden.

Ikterische, lipämische, hämolytische, wärmebehandelte oder kontaminierte Proben können zu falschen Testergebnissen führen.

9. Testdurchführung

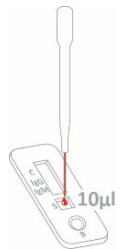
Bringen Sie alle Tests, Proben, Puffer und/oder Kontrollen vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur (15-30°C).

1. Entnehmen Sie die Testkassette dem Folienbeutel und verwenden Sie sie so schnell wie möglich. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn der Test unverzüglich nach der Öffnung des Folienbeutels durchgeführt wird. Kennzeichnen Sie die Testkassette mit der Patienten- oder Kontrollidentifikation.
2. Legen Sie die Testkassette auf eine saubere und ebene Oberfläche.
3. Halten Sie die Pipette senkrecht, saugen Sie damit die Probe (Vollblut/Serum/Plasma) bis zur ersten Verbreiterung (ca. 10 µL) auf und geben Sie sie in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.

Alternativ kann auch eine Mikropipette (10 µL) verwendet werden.

4. Halten Sie das Pufferfläschchen senkrecht und geben Sie 2 Tropfen (ca. 80 µL) Puffer in die Puffervertiefung (B) der Testkassette. **Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen.**

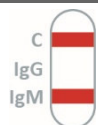
5. Starten Sie den Timer.
6. Warten Sie darauf, dass die farbige(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach 10 Minuten aus. Nach mehr als 20 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



10. Testauswertung

Positiv für IgM

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich „C“ und eine andere farbige Linie im Testlinienbereich „IgM“.



Das Ergebnis weist auf eine Primärinfektion mit SARS-CoV-2 hin.

Positiv für IgG

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich „C“ und eine andere farbige Linie im Testlinienbereich „IgG“. Das Ergebnis weist auf eine eventuelle Sekundärinfektion mit SARS-CoV-2 hin.



Positiv für IgG und IgM

Zusätzlich zur Kontrolllinie „C“ erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich „IgM“ und eine andere im Testlinienbereich „IgG“. Das Ergebnis weist auf eine eventuelle Sekundärinfektion mit SARS-CoV-2 hin.

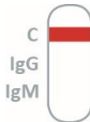


Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich „IgM“ und „IgG“ kann abhängig von der in der Probe vorhandenen Konzentration der anti-SARS-CoV-2-Antikörper variieren. Daher sollte jede Farbtonung im Testlinienbereich „IgM“ oder „IgG“ als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich „C“. Keine Linien erscheinen im Testlinienbereich „IgM“ und „IgG“.



Ungültig

Die Kontrolllinie „C“ erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden. Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einer neuen Testkassette. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Test-Kit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit Ihrem Distributor in Verbindung.



Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

11. Qualitätskontrolle

Die Testkassette beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich „C“ erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchdringt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von externen Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test ist nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt und sollte nur zum qualitativen Nachweis von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern in humanen Vollblut-, Serum- oder Plasmaproben verwendet werden. Weder der quantitative Wert noch die Steigerungsrate der Konzentration der anti-SARS-CoV-2-Antikörper können mit diesem qualitativen Test bestimmt werden.
- Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test zeigt nur das Vorhandensein von anti-SARS-CoV-2-Antikörpern in der Probe und sollte nicht als einziges Kriterium für eine Diagnose von COVID-19 verwendet werden.
- Wie bei allen diagnostischen Tests sollten alle Ergebnisse im Zusammenhang mit weiterer klinischer Information, die dem Arzt zur Verfügung steht, ausgewertet werden.
- Zu Beginn der Krankheit kann die Konzentration von anti-SARS-CoV-2-IgM unter der Nachweisgrenze des Tests liegen.
- Die fortgesetzte An- oder Abwesenheit von Antikörpern kann nicht zur Bestimmung des Therapieerfolgs oder -versagens herangezogen werden.
- Ergebnisse von immunsupprimierten Patienten sollten mit Vorsicht ausgewertet werden.
- Ein positives Testergebnis kann auch bei negativen PCR Ergebnissen auftreten, da die Antikörper auch nach der Erkrankung im Blut vorhanden und nachweisbar sind.
- Sollte das Testergebnis negativ ausfallen, klinische Symptome aber weiter anhalten, empfiehlt es sich, zusätzliche Testungen unter Verwendung anderer klinischer Methoden durchzuführen. Ein negatives Ergebnis schließt zu keinem Zeitpunkt eine mögliche SARS-CoV-2-Infektion aus.

13. Erwartete Werte

Eine primäre SARS-CoV-2-Infektion ist durch das Vorhandensein von nachweisbaren IgM 3-7 Tage nach Auftreten erster Symptome gekennzeichnet. Eine eventuelle sekundäre SARS-CoV-2-Infektion ist durch erhöhte SARS-CoV-2-IgG-Konzentrationen gekennzeichnet. In der Mehrzahl der Fälle sind auch die IgM-Konzentrationen erhöht. Anhaltende IgG-Spiegel in Proben nach SARS-CoV-2-Infektionen können positive Testergebnisse verursachen, selbst wenn mittels PCR kein Erreger mehr nachgewiesen werden kann.

14. Leistungsmerkmale des Tests

Klinische Leistungsmerkmale

Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test wurde mit klinischen Proben evaluiert, deren Status entsprechend des *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan* (Version 7) bestätigt wurde. Die folgende Tabelle zeigt die kombinierten Ergebnisse der IgG- und IgM-Testlinien (negativ: IgG und IgM; positiv: IgM und/oder IgG).

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test	Bestätigte klinische Diagnose			
		Positiv	Negativ	Total
	Positiv	80	3	83
Negativ	5	368	373	
Total	85	371	456	

Diagnostische Sensitivität: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Diagnostische Spezifität: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Gesamtübereinstimmung: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% Konfidenzintervall

Interferierende Substanzen

SARS-CoV-2-negative Proben wurden mit den folgenden interferierenden Substanzen versetzt und zeigten keine Interferenz mit dem NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Acetaminophen	200 mg/L
Acetylsalicylsäure	200 mg/L
Albumin	20 g/L
Ascorbinsäure	20000 mg/L
Bilirubin	10000 mg/L
Ethanol	1%
Gentisinsäure	200 mg/L
Hämoglobin	10000 mg/L
Koffein	200 mg/L
Kreatin	2000 mg/L
Oxalsäure	600 mg/L
Harnsäure	20 mg/mL

Kreuzreaktivität

Anti-Influenzavirus Typ A-, anti-Influenzavirus Typ B-, anti-RSV-, anti-Adenovirus-, anti-HBsAg-, anti-*T. pallidum*-, anti-*H. pylori*-, anti-HIV-, anti-HCV und HAMA-positive Proben wurden mit dem NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test getestet. Bei der Testung mit dem NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test wurde keine Kreuzreaktivität mit den Proben beobachtet. Es ist nicht ausgeschlossen, dass SARS-CoV, MERS-CoV und Rheumafaktor-positive Proben eine Kreuzreaktivität mit dem NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test zeigen können.

Präzision**Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit**

Die Präzision wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen und anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM-positiven Proben bestimmt. Die Wiederholbarkeit wurde innerhalb der Studie zur Reproduzierbarkeit ermittelt. Die Testungen wurden mit 3 unabhängigen Chargen des NADAL® COVID-19 IgG/IgM Tests durchgeführt.

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test zeigte eine akzeptable Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit. Die negativen und positiven Werte wurden in >99% der Fälle richtig bestimmt.

15. Referenzen

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 OM

1. Intended Use

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM in human whole blood, serum or plasma specimens of symptomatic patients (see section 12 'Limitations'). Note that in the early stages of infection (3 to 7 days after the onset of symptoms) anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM may be below the detection limit of the test. This test is intended for use as an aid in the diagnosis of primary and possible secondary SARS-CoV-2 infections. The test procedure is not automated and requires no special training or qualification. The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

COVID-19 (Corona Virus Disease) is the infectious disease caused by the recently discovered coronavirus SARS-CoV-2. This new virus was unknown before the disease outbreak in Wuhan, China, in December 2019. The most common symptoms of COVID-19 are fever, dry cough, fatigue, sputum production, shortness of breath, sore throat and headache. Some patients may have myalgia, chills, nausea, nasal congestion and diarrhoea. These symptoms begin gradually and are mild in most of the cases. Some people become infected but do not develop any symptoms and do not feel unwell. Most people (about 80%) recover from the disease without special treatment. Approximately one in six people who get infected with COVID-19 becomes seriously ill and develops difficulty breathing. Elderly people, and those with pre-existing conditions, such as high blood pressure, heart problems or diabetes, are more likely to develop serious illness. So far, about 2% of infected people have died.

COVID-19 is transmitted via respiratory droplets that are exhaled by infected people via coughing, sneezing or talking. These droplets can be inhaled or ingested directly by other people or can contaminate surfaces, which can then be infectious for several days. Most estimates of the incubation period for COVID-19 range from 1 to 14 days, during which people might already be infectious without showing disease symptoms.

3. Test Principle

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is a lateral flow chromatographic immunoassay for the qualitative detection of anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM in human whole blood, serum or plasma specimens.

Anti-human IgM are pre-coated onto the test line region 'IgM' and anti-human IgG are pre-coated onto the test line region 'IgG' of the membrane. During testing, the specimen reacts with SARS-CoV-2 antigens which are conjugated to coloured particles. The mixture then migrates along the membrane chromatographically by capillary action and reacts with the anti-human IgM and anti-human IgG in the test line region 'IgM' and 'IgG' of the membrane. The presence of a coloured line in the test line region 'IgM' and/or 'IgG' indicates a positive result. The absence of a coloured line in the test line region 'IgM' and/or 'IgG' indicates a negative result.

The formation of a coloured line in the control line region 'C' serves as a procedural control, indicating that the proper

volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.

4. Reagents and Materials Supplied

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test cassettes*
- 10 disposable pipettes
- 1 buffer (3 mL)**
- 1 package insert

*containing the preservative sodium azide: <0.02% (7.5 ng/test)

**Phosphate buffer containing the following preservatives: sodium azide: 0.2 mg/mL and kanamycin sulfate: 0.25 g/L

No hazard labelling is required according to Regulation (EC) N° 1272/2008 CLP. Concentrations are below exemption threshold.

5. Additional Materials Required

- Specimen collection containers (appropriate for specimen material to be tested)
- Centrifuge (for serum or plasma specimens only)
- Alcohol pads
- Lancets (for fingerstick whole blood specimens only)
- Timer

6. Storage & Stability

Test kits should be stored at 2-30°C until the indicated expiry date. Test cassettes are stable until the expiry date printed on the foil pouches. Test cassettes must remain in the sealed foil pouches until use. Do not freeze the test kit. Do not use tests beyond the expiry date indicated on the packaging. Care should be taken to protect test kit components from contamination. Do not use test kit components if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the packaging.
- Do not use test kit components if the primary packaging is damaged.
- Tests are for single use only.
- Do not add specimens to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area).
- Avoid cross-contamination of specimens by using a new specimen collection container for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.

- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be disposed of according to local regulations.

8. Specimen Collection and Preparation

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test can be performed using whole blood (from venipuncture or fingerstick), serum or plasma.

To collect fingerstick whole blood specimens:

- Wash the patient's hand with soap and warm water or clean it with an alcohol pad. Allow it to dry.
- Massage the hand, without touching the puncture site, by rubbing along the hand towards the fingertip of the middle or ring finger.
- Puncture the skin with a sterile lancet. Wipe away the first drop of blood.
- Gently rub the hand from the wrist to the palm, and then to the finger to form a rounded drop of blood over the puncture site.

Fingerstick whole blood should be tested immediately.

Venipuncture whole blood specimens

Containers containing anticoagulants, such as K₂EDTA, sodium citrate, potassium citrate, sodium heparin, lithium heparin or sodium oxalate should be used for the preparation of venous whole blood or plasma specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time.

If the test is to be run within 2 days of specimen collection, whole blood collected by venipuncture should be stored at 2-8°C.

Do not freeze whole blood specimens.

Serum and plasma specimens

Separate serum or plasma from blood as soon as possible to avoid haemolysis. Use only clear, non-haemolysed specimens.

Testing should be performed immediately after specimen collection. Do not leave specimens at room temperature for prolonged periods of time. Serum and plasma specimens can be stored at 2-8°C for up to 3 days. For long-term storage, specimens should be kept at -20°C.

Bring specimens to room temperature prior to testing. Frozen specimens should be completely thawed and mixed well prior to testing. Specimens should not be frozen and thawed repeatedly.

If specimens are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for the transportation of etiologic agents.

Icteric, lipemic, haemolysed, heat-treated and contaminated specimens may lead to inaccurate test results.

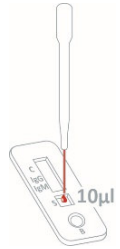
9. Test Procedure

Bring tests, specimens, buffer and/or controls to room temperature (15-30°C) prior to testing.

1. Remove the test cassette from the foil pouch and use it as soon as possible. The best results will be obtained if the test is performed immediately after opening the foil pouch. Label the test cassette with the patient or control identification.
2. Place the test cassette on a clean and level surface.
3. Holding the pipette vertically, draw the specimen (whole blood/serum/plasma) up to the first widening (approximately 10 µL) and add it to the to the specimen well (S) of the test cassette.

Alternatively, a micropipette (10 µL) may be used.

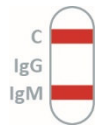
4. Holding the buffer bottle vertically, add 2 drops (approximately 80 µL) of buffer to the buffer well (B). **Avoid air bubbles forming.**
5. Start the timer.
6. Wait for the coloured line(s) to appear. Read the test result after 10 minutes. Do not interpret the result after more than 20 minutes.



10. Result Interpretation

Positive for IgM

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'IgM'. The result is indicative of a primary SARS-CoV-2 infection.



Positive for IgG

A coloured line develops in the control line region 'C' and another coloured line develops in the test line region 'IgG'. The result is indicative of a possible secondary SARS-CoV-2 infection.



Positive for IgG and IgM

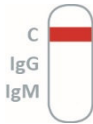
In addition to the control line 'C', a coloured line develops in the test line region 'IgM' and another in the test line region 'IgG'. The result is indicative of a possible secondary SARS-CoV-2 infection.



Note: The colour intensity in the test line region 'IgG' and 'IgM' may vary depending on the concentration of anti-SARS-CoV-2 antibodies in the specimen. Therefore, any shade of colour in the test line region 'IgG' or 'IgM' should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the analyte concentration in the specimen.

Negative

A coloured line develops in the control line region 'C'. No lines develop in the test line region 'IgM' and 'IgG'.



Invalid

The control line 'C' fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test cassette. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your distributor.



Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for control line failure.

11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test cassette:

A coloured line appearing in the control line region 'C' is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of external control materials to ensure proper test kit performance.

12. Limitations

- The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is for professional *in-vitro* diagnostic use only. It should be used for the qualitative detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies in human whole blood, serum or plasma specimens only. Neither the quantitative value nor the rate of increase in the concentration of anti-SARS-CoV-2 antibodies can be determined with this qualitative test.
- The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test only detects the presence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in specimens and should not be used as the sole criterion for a diagnosis of COVID-19.
- As with all diagnostic tests, all results should be interpreted in conjunction with other clinical information available to the physician.
- At the beginning of the disease, the concentration of anti-SARS-CoV-2 IgM may be below the detection limit of the test.
- The continued presence or absence of antibodies cannot be used to determine the success or failure of therapy.
- Results from immunosuppressed patients should be interpreted with caution.
- A positive test result can also occur in case of negative PCR results because antibodies are still present in the blood after the illness and can be detected.
- If the test result is negative and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended. A negative result does not at any time preclude the possibility of a SARS-CoV-2 infection.

13. Expected Values

Primary SARS-CoV-2 infection is characterised by the presence of detectable IgM 3-7 days after the onset of the first symptoms. Possible secondary SARS-CoV-2 infection is characterised by elevated SARS-CoV-2 IgG levels. In the majority of cases, IgM levels are also elevated. Persistent IgG levels in specimens after SARS-CoV-2 infections may cause positive test results even if the pathogen can no longer be detected by PCR.

14. Performance Characteristics

Clinical performance

Diagnostic sensitivity and specificity

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test was evaluated with clinical specimens whose status was confirmed according to the Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (version 7). The following table demonstrates the combined results of the IgG and IgM test lines (negative: IgG and IgM; positive: IgM and/or IgG).

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test	Confirmed clinical diagnosis		
	Positive	Negative	Total
	Positive	80	3
Negative	5	368	373
Total	85	371	456

Diagnostic sensitivity: 94.1% (86.8% - 98.1%)*

Diagnostic specificity: 99.2% (97.7% - 99.8%)*

Overall agreement: 98.2% (96.6% - 99.2%)*

*95% confidence interval

Interfering substances

SARS-CoV-2 negative specimens spiked with the following interfering substances showed no interference with the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Acetaminophen	200 mg/L
Acetylsalicylic acid	200 mg/L
Albumin	20 g/L
Ascorbic acid	20000 mg/L
Bilirubin	10000 mg/L
Caffeine	200 mg/L
Creatine	2000 mg/L
Ethanol	1%
Gentisic acid	200 mg/L
Haemoglobin	10000 mg/L
Oxalic acid	600 mg/L
Uric acid	20 mg/ml

Cross-reactivity

Anti-Influenza virus type A, anti-influenza virus type B, anti-RSV, anti-adenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV and HAMA positive specimens were tested using the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. No cross-reactivity with the specimens was observed when tested using the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. It is not ruled out that SARS-CoV, MERS-CoV and rheumatoid factor positive specimens may show cross-reactivity with the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Precision

Repeatability and reproducibility

Precision was established by testing 10 replicates of negative and anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM positive specimens. Repeatabi-

lity was established within the reproducibility study. Testing was performed using 3 independent NADAL® COVID-19 IgG/IgM test lots.

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test demonstrated acceptable repeatability and reproducibility. The negative and positive values were correctly identified >99% of the time.

15. References

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 OM

1. Domaine d'application

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des anticorps IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humain, réalisés sur des patients symptomatiques (Cf Chapitre 12 : « Limites du test »). A noter : au premier stade de l'infection (entre 3 et 7 jours après l'apparition des symptômes), le taux d'anticorps IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 peut être inférieur à la limite de détection du test. Le test est une aide au diagnostic des infections primaires et des potentielles infections secondaires au SARS-CoV-2. Le test n'est pas automatisé et ne nécessite aucune formation ou qualification particulière. Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

Le COVID-19 (Corona Virus Disease) est une maladie infectieuse provoquée par le Coronavirus SARS-CoV-2 récemment découvert. Avant le début de l'épidémie, en décembre 2019 à Wuhan (Chine), ce virus était alors inconnu. Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont : fièvre, toux sèche, fatigue, expectoration, dyspnée, mal de gorge et migraine. Chez certains patients apparaissent aussi douleurs musculaires, frissons, nausées, congestion nasale et diarrhée. Ces symptômes s'installent progressivement et sont bénins dans la plupart des cas. Certaines personnes contractent l'infection mais ne présentent cependant aucun symptôme et ne se sentent pas malades. La plupart des personnes contaminées (environ 80%) se remettent de la maladie sans traitement spécifique. Environ une personne sur six infectée par le COVID-19 tombe gravement malade et développe des difficultés respiratoires. Les personnes âgées et les personnes souffrant d'hypertension artérielle, de problèmes cardiaques ou de diabète sont plus susceptibles de développer une forme sévère de la maladie. Jusqu'à présent, environ 2% des malades sont décédés.

Le COVID-19 est transmis via des gouttelettes respiratoires expulsées par les personnes infectées lorsqu'elles éternuent, toussent ou parlent. Ces gouttelettes peuvent être absorbées directement par d'autres personnes ou contaminer des surfaces qui peuvent ensuite être infectieuses pendant plusieurs jours. La période d'incubation du COVID-19 est estimée de 1 à 14 jours, période pendant laquelle les personnes peuvent être infectées sans présenter de symptômes de la maladie.

3. Principe du test

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM est un immunodosage chromatographique à flux latéral pour la détection qualitative des anticorps IgG et IgM anti-SARS-CoV-2 dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humain. Les anti-IgM humaines sont immobilisées dans la zone de test « IgM » de la membrane et les anti-IgG humaines dans la zone de test « IgG » de la membrane. Pendant le test, l'échantillon réagit avec les antigènes du virus SARS-CoV-2 conjugués à des particules colorées. Le mélange migre par capillarité chromatographique le long de la membrane et réagit avec les anti-IgM et IgG humaines dans les zones de test « IgM » et « IgG » de la membrane. La présence d'une ligne colorée dans la zone de test « IgM » et/ou « IgG » indique un résultat

positif. L'absence d'une ligne colorée dans la zone de test « IgM » et/ou « IgG » indique un résultat négatif.

La ligne colorée apparaissant dans la zone de contrôle « C » est une procédure de contrôle. Elle indique que le volume d'échantillon est suffisant et que la membrane a été suffisamment imbibée.

4. Réactifs et matériel fournis

- 10 cassettes NADAL® COVID-19 IgG/IgM*
- 10 pipettes à usage unique
- 1 solution tampon « Buffer » (3 ml)**
- 1 notice d'utilisation

*Contient de l'azide de sodium : < 0,02% (7,5 ng/Test)

**Le tampon phosphate contient les conservateurs suivants : azide de sodium : 0,2 mg/ml et sulfate de kanamycine : 0,25 g/l.

Selon le règlement européen n° 1272/2008, le CLP, aucun étiquetage de danger n'est requis, les concentrations étant inférieures au seuil fixé.

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Récipient collecteur (adapté à l'échantillon à tester)
- Centrifugeuse (pour les échantillons de sérum ou de plasma uniquement)
- Tampons imprégnés d'alcool
- Lancettes (pour les prélèvements de sang total par ponction du doigt uniquement)
- Chronomètre

6. Recueil et conservation des réactifs

Les kits doivent être conservés entre 2 et 30°C jusqu'à la date de péremption indiquée. Les cassettes sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage d'origine. La cassette de test doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les tests. Ne pas utiliser les tests après la date de péremption figurant sur l'emballage. Protéger les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser les composants du test s'ils présentent des signes de contamination microbienne ou de précipitation. La contamination biologique des doseurs, réactifs et réactifs peut entraîner des résultats erronés.

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire la notice d'utilisation attentivement avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser les kits après expiration de la date de péremption.
- Ne pas utiliser les composants des tests si l'emballage primaire est endommagé.
- Tests à usage unique.
- Les échantillons ne doivent pas entrer en contact avec la zone réactive (fenêtre de lecture des résultats).
- Ne pas toucher la zone réactive du test (champ de lecture des résultats) afin d'éviter toute contamination.
- Pour éviter toute contamination croisée, un collecteur d'échantillons dédié doit être utilisé pour chaque échantillon.
- Ne pas interchanger les composants de différents lots.

- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons.
- Lors de la manipulation des tests, porter des vêtements de protection : blouse, gants à usage unique et lunettes de protection.
- Manipuler tous les échantillons comme de potentiels composants infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et l'état sanitaire des animaux ne certifie pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses. Il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution nécessaire (ne pas avaler ou inhaler).
- La température peut influencer les résultats du test.
- Le matériel utilisé pour la réalisation des tests doit être éliminé selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des prélèvements

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM s'effectue sur des échantillons de sang total (par ponction veineuse ou du doigt), de sérum ou de plasma.

Échantillons de sang total par ponction du doigt

- Laver la main du patient au savon et à l'eau tiède ou la désinfecter avec un tampon imprégné d'alcool. La laisser sécher.
- Masser la main sans toucher le point de ponction en frottant la main vers le haut du majeur ou de l'annulaire.
- Piquer la peau avec une lancette stérile. Essuyer la première goutte de sang.
- Frotter doucement la main du poignet vers la paume jusqu'au doigt, de sorte qu'une goutte se forme sur le point de ponction.

Les échantillons de sang total par ponction du doigt doivent être analysés immédiatement.

Échantillons de sang total par ponction veineuse

Afin de prélever des échantillons de sang total ou de plasma par ponction veineuse, il faut utiliser les récipients collecteurs contenant des anticoagulants tels que K₂EDTA, citrate de sodium, citrate de potassium, héparine de sodium, héparine de lithium ou oxalate de sodium.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée.

Si le test est effectué dans les 2 jours suivant le prélèvement, le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé entre 2 et 8°C.

Ne pas congeler les échantillons de sang total.

Échantillons de sérum et de plasma

Séparer le sérum ou le plasma du sang dès que possible pour éviter l'hémolyse. Utiliser uniquement des échantillons purs et non hémolysés.

Réaliser le test immédiatement après le prélèvement. Ne pas conserver les échantillons à température ambiante pendant une période prolongée. Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être conservés jusqu'à trois jours entre 2 et 8°C. Pour une conservation plus longue, ils doivent être conservés à une température de -20°C.

Avant de commencer le test, amener les échantillons à température ambiante. Les échantillons congelés doivent être complètement décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

Si des échantillons doivent être expédiés, veiller à les emballer conformément aux réglementations en vigueur concernant le transport des agents pathogènes étiologiques.

Des échantillons itériques, lipémiques, hémolytiques, traités thermiquement ou contaminés, peuvent fausser les résultats du test.

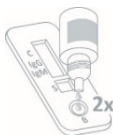
9. Procédure du test

Amener tous les tests, échantillons, solutions et/ou contrôles à température ambiante (entre 15 et 30°C) avant la réalisation du test.

1. Retirer la cassette de son emballage d'origine et réaliser le test rapidement. Les meilleurs résultats sont obtenus si le test est exécuté immédiatement après ouverture de l'emballage. Inscrive sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.
2. Placer la cassette sur une surface propre et plane.
3. Tenir la pipette à la verticale, aspirer ainsi l'échantillon (sang total/sérum/plasma) jusqu'au premier élargissement (environ 10 µl) et le déposer dans le puits de dépôt (S) de la cassette.

Il est également possible d'utiliser une micropipette (10 µl).

4. Tenir le flacon de solution tampon à la verticale et déposer 2 gouttes (environ 80 µl) dans le puits de dépôt (B) du tampon de la cassette test. **Éviter la formation de bulles d'air.**
5. Démarrer le chronomètre.
6. Attendre que la/les ligne(s) colorée(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après 10 minutes. Ne plus interpréter le résultat du test après 20 minutes.



10. Interprétation des résultats

Résultat positif au test d'IgM

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne colorée dans la zone de test « IgM ». Le résultat indique une infection primaire au SARS-CoV-2.



Résultat positif au test d'IgG

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C » et une autre ligne colorée dans la zone de test « IgG ». Le résultat indique une potentielle infection secondaire au SARS-CoV-2.



Résultat positif au test d'IgG et IgM

En plus de la ligne de contrôle « C » apparaît une ligne colorée dans la zone de test « IgM » et une autre dans la zone de test « IgG ». Le résultat indique une potentielle infection secondaire au SARS-CoV-2.

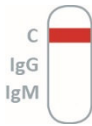


Remarque :

L'intensité de la couleur des lignes de test « IgM » et « IgG » peut varier en fonction de la concentration d'anticorps anti-SARS-CoV-2 présents dans l'échantillon. Par conséquent, toute apparition de lignes dans les zones de test « IgM » ou « IgG » doit être considérée comme un résultat positif. Ce test est uniquement un test qualitatif et ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

Négatif

Une ligne colorée apparaît dans la zone de contrôle « C ». Aucune ligne n'est visible dans la zone de test « IgM » et « IgG ».



Non-valide

Aucune ligne n'apparaît à hauteur de la zone de contrôle « C ». Les tests sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation impartit doivent être jetés. Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, ne plus utiliser le kit du test et contacter le distributeur.



Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les principales causes d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La cassette de test contient un contrôle de procédure interne : La ligne colorée apparaissant au niveau de la zone de contrôle « C » est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume de prélèvement est suffisant, que la manipulation a été correctement effectuée et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire* (BPL) recommandent l'utilisation de matériel de contrôle externe afin de vérifier la performance du kit de test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel et à la détection qualitative des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans des échantillons de sang total, sérum ou plasma humains. Ce test qualitatif ne

permet ni de déterminer la valeur quantitative ni le taux de concentration d'anticorps anti-SARS-CoV-2.

- Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM indique exclusivement la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans l'échantillon et ne peut être employé comme seul critère de diagnostic du COVID-19.
- Un diagnostic clinique définitif ne devrait jamais s'appuyer sur les résultats d'un seul test. Le diagnostic devrait être établi par un médecin après évaluation de toutes les données de laboratoire et cliniques.
- Au début de la maladie, la concentration d'IgM anti-SARS-CoV-2 peut être inférieure à la limite de détection du test.
- La présence ou l'absence d'anticorps ne peut déterminer à elle seule le succès ou l'échec du traitement.
- Les résultats des patients immunodéprimés doivent être interprétés avec prudence.
- Le test peut se révéler positif malgré des résultats négatifs au test PCR car les anticorps restent présents et détectables dans le sang après la maladie.
- Si les résultats du test sont négatifs mais que les symptômes cliniques persistent, il est recommandé de réitérer le test avec d'autres méthodes cliniques de diagnostic. Un résultat négatif ne permet pas d'exclure une possible infection au SARS-CoV-2.

13. Valeurs attendues

Une infection primaire au SARS-CoV-2 est caractérisée par la présence d'IgM 3 à 7 jours après l'apparition des premiers symptômes. Une potentielle infection secondaire au SARS-CoV-2 est caractérisée par une augmentation du taux de concentration d'IgG. Dans la plupart des cas, le taux de concentration d'IgM augmente également. Des niveaux persistants de concentration d'IgG dans les échantillons après une infection au SARS-CoV-2 peuvent entraîner des résultats positifs même si l'agent pathogène ne peut plus être détecté par PCR.

14. Performance du test

Performance clinique

Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM a été évalué avec des échantillons cliniques dont le statut a été confirmé selon le *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan* (version 7). Le tableau suivant montre les résultats combinés des lignes de test IgG et IgM (négatif : IgG et IgM ; positif : IgM et/ou IgG).

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM	Diagnostic clinique confirmé		
	Positif	Négatif	Total
	Positif	80	3
Négatif	5	368	373
Total	85	371	456

Sensibilité diagnostique : 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Spécificité diagnostique : 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Concordance totale : 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% Intervalle de confiance

Substances interférentes

Les échantillons négatifs au SARS-CoV-2 ont été mélangés avec les substances interférentes suivantes et n'ont montré aucune interférence avec le test NADAL® COVID-19 IgG / IgM.

Acétaminophène	200 mg/l
Acide acétylsalicylique	200 mg/l
Albumine	20 g/l
Acide ascorbique	20000 mg/l
Bilirubine	10000 mg/l
Ethanol	1%
Acide gentisique	200 mg/l
Hémoglobine	10000 mg/l
Caféine	200 mg/l
Créatinine	2000 mg/l
Acide oxalique	600 mg/l
Acide urique	20 mg/ml

Réaction croisée

Des tests ont été réalisés avec le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM sur des échantillons positifs aux anticorps des virus Influenza de type A et B, RSV, adénovirus, HBsAg, *T. pallidum*, *H. pylori*, VIH, HCV et HAMA. Aucune réactivité croisée avec les échantillons n'a été observée lors du test. Il n'est pas exclu que les échantillons positifs aux SARS-CoV, MERS-CoV et facteur rhumatoïde présentent une réactivité croisée avec le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Précision

Répétabilité et reproductibilité

La précision a pu être déterminée en testant 10 reproductions négatives et positives d'anticorps du SARS-CoV-2 IgG/IgM. L'étude de la reproductibilité a déterminé la répétabilité. Les tests ont été menés sur 3 lots indépendants du test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM a indiqué une répétabilité et une reproductibilité admissibles. Les valeurs négatives et positives ont été correctement déterminées dans plus de 99% des cas.

15. Bibliographie

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 EM

1. Uso previsto

El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 en muestras humanas de sangre completa, suero o plasma de pacientes sintomáticos (véase la sección 12 "Limitaciones"). Tenga en cuenta que en las primeras etapas de la infección (de 3 a 7 días después de la aparición de los síntomas), las IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 pueden estar por debajo del punto de corte del test. Este test está indicado para ayudar en el diagnóstico de las infecciones primarias y posibles infecciones secundarias por SARS-CoV-2. El procedimiento de test no está automatizado y no requiere una formación o cualificación especial. El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM está diseñado solo para uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

La COVID-19 (enfermedad del coronavirus) es la enfermedad infecciosa causada por el recientemente descubierto coronavirus SARS-CoV-2. Este nuevo virus era desconocido antes del brote de la enfermedad en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Los síntomas más comunes de COVID-19 son fiebre, tos seca, fatiga, producción de esputo, dificultad para respirar, dolor de garganta y dolor de cabeza. Algunos pacientes pueden tener mialgia, escalofríos, náuseas, congestión nasal y diarrea. Estos síntomas comienzan gradualmente y son leves en la mayoría de los casos. Algunas personas se infectan pero no llegan a desarrollar ningún síntoma y no se sienten mal. La mayoría de las personas (alrededor del 80%) se recupera de la enfermedad sin un tratamiento especial. Aproximadamente una de cada seis personas que se infectan con COVID-19 enferma gravemente y desarrolla dificultad para respirar. Las personas mayores y las que tienen condiciones preexistentes, como hipertensión, problemas cardíacos o diabetes, son más propensas a desarrollar enfermedades graves. Hasta ahora, han muerto alrededor del 2% de las personas infectadas.

El COVID-19 se transmite a través de gotitas respiratorias que exhalan las personas infectadas al toser, estornudar o hablar. Estas gotitas pueden ser inhaladas o ingeridas directamente por otras personas o pueden contaminar superficies, que luego pueden ser infecciosas durante varios días. La mayoría de las estimaciones sobre el período de incubación de COVID-19 oscilan entre 1 y 14 días, durante los cuales las personas podrían ser ya infecciosas sin mostrar síntomas de enfermedad.

3. Principio del test

El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM es un inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral para la detección cualitativa de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 en muestras humanas de sangre completa, suero o plasma.

Los anti-IgM humanos están recubiertos en la región de test "IgM" y los anti-IgG humanos están recubiertos en la región de test "IgG" de la membrana. Durante el test, la muestra reacciona con los antígenos del SARS-CoV-2 que están conjugados con partículas coloreadas. A continuación, la mezcla migra cromatográficamente a lo largo de la membrana por acción capilar y reacciona con los anti-IgM y anti-IgG humanos en la región de test "IgM" e "IgG" de la membrana. La presencia de una línea coloreada en la región de test "IgM"

y/o "IgG" indica un resultado positivo. La ausencia de una línea coloreada en la región de test "IgM" y/o "IgG" indica un resultado negativo.

La formación de una línea coloreada en la región de control "C" sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.

4. Reactivos y materiales provistos

- 10 test en casete NADAL® COVID-19 IgG/IgM*
- 10 pipetas desechables
- 1 búfer (3 mL)**
- 1 manual de instrucciones

*contiene el conservante azida sódica: <math><0,02\%</math> (7,5 ng/test)

**Búfer fosfato que contiene los siguientes conservantes: azida sódica: 0,2 mg/mL y sulfato de kanamicina 0,25 g/L

No se requiere un etiquetado de riesgos según el Reglamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. Las concentraciones están por debajo del umbral de exención.

5. Materiales adicionales

- Recipientes de recolección de muestras (apropiados para el material de la muestra que se va a analizar)
- Centrífugadora (solo para muestras de suero o plasma)
- Almohadillas para alcohol
- Lancetas (solo para muestras de sangre completa obtenida por punción digital)
- Cronómetro

6. Almacenamiento y conservación

Almacene los kits a 2-30°C hasta su fecha de caducidad. Los casetes de test se mantienen estables hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Los casetes de test deben permanecer en sus envases de aluminio hasta su momento de uso. No congele el kit. No utilice los test después de la fecha de caducidad indicada en el envase. Proteja los componentes del kit de test de cualquier contaminación. No utilice los componentes del kit si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, recipientes o reactivos puede producir resultados incorrectos.

7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento antes de comenzar el test.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No utilice los componentes del kit de test si el envase original está dañado.
- Los test son de un solo uso.
- No añada muestras en la zona de reacción (región de resultados).
- Evite tocar la zona de reacción (región de resultados) para evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente recolector para cada una.
- No intercamie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No coma, beba o fume en la zona donde se manipulen las muestras y los kits de test.

- Utilice ropa protectora como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos y las directrices estándar para la correcta eliminación de las muestras.
- El kit de test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por ello, se recomienda tratar estos productos como potencialmente infecciosos y seguir las medidas de seguridad habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- La temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

8. Recolección de muestras y preparación

El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM se puede realizar utilizando sangre completa (de punción venosa o digital), suero o plasma.

Para recolectar muestras de sangre completa obtenidas por punción digital:

- Lave la mano del paciente con jabón y agua templada o límpiela con una almohadilla con alcohol. Déjela secar.
- Realice un masaje en la mano sin tocar el lugar de la punción, frotándola en dirección a la punta del dedo medio o anular.
- Pinche la piel con una lanceta estéril. Limpie la primera gota de sangre.
- Frote suavemente desde la muñeca hasta la palma de la mano, y después continúe hasta el dedo para producir una gota redonda de sangre en la zona de la punción.

Si la muestra de sangre completa se ha obtenido por punción digital, se debe realizar el test de forma inmediata.

Muestras de sangre completa obtenida por punción venosa

Los recipientes que contienen anticoagulantes, como K₂EDTA, citrato de sodio, citrato de potasio, heparina de sodio o de litio, u oxalato de sodio deben utilizarse para la preparación de muestras de sangre completa venosa o plasma.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados.

Si va a realizar el test en los 2 días posteriores a la recolección de la muestra, almacene la sangre completa obtenida por punción venosa a 2-8°C.

No congele las muestras de sangre completa.

Muestras de suero y plasma

Separe el suero o plasma de la sangre lo antes posible para evitar la hemólisis. Use solo muestras claras no hemolizadas.

El test se debe realizar inmediatamente después de la recolección de la muestra. No deje las muestras a temperatura ambiente durante periodos de tiempo prolongados. Las muestras de suero y plasma se pueden almacenar a 2-8°C

hasta un máximo de 3 días. Si desea almacenarlas durante más tiempo, debe mantenerlas a -20°C.

Lleve las muestras a temperatura ambiente antes de realizar el test. Las muestras congeladas deben descongelarse completamente y mezclarse bien antes de realizar el test. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado de muestras.

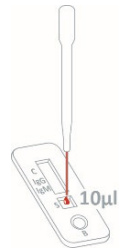
Si las muestras se van a transportar, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones aplicables para el transporte de agentes etiológicos.

Las muestras ictericas, lipémicas, hemolizadas, tratadas térmicamente y contaminadas pueden dar lugar a resultados inexactos en los test.

9. Procedimiento del test

Lleve los test, las muestras, el búfer y/o los controles a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar el test.

1. Retire el casete de test de su envase de aluminio y utilícelo lo antes posible. Los mejores resultados se obtendrán si el test se realiza inmediatamente después de abrir el envase. Etiquete el casete de test con la identificación del paciente o de control.
2. Coloque el casete de test sobre una superficie limpia y plana.
3. Sujutando la pipeta verticalmente, recolecte la muestra (sangre completa/suero/plasma) hasta el primer ensanchamiento (aprox. 10 µl) y añádala al pocillo de muestra (S) del casete de test.



Alternativamente, se puede utilizar una micropipeta (10 µl).

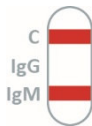
4. Sosteniendo el bote de búfer verticalmente añada 2 gotas (aprox. 80 µl) del búfer al pocillo del búfer (B). **Evite la formación de burbujas de aire.**
5. Active el cronómetro.
6. Espere a que aparezca(n) la(s) línea(s) coloreada(s). Lea los resultados del test a los 10 minutos. No interprete los resultados después de más de 20 minutos.



10. Interpretación del resultado

Positivo para IgM

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y otra línea coloreada en la región de test "IgM". El resultado es indicativo de una infección primaria por SARS-CoV-2.



Positivo para IgG

Aparece una línea coloreada en la región de control "C" y otra línea coloreada en la región de test "IgG". El resultado es indicativo de una posible infección secundaria por SARS-CoV-2.



Positivo para IgG e IgM

Además de la línea de control "C", se desarrolla una línea coloreada en la región de test "IgM" y otra en la región de test "IgG". El resultado es indicativo de una posible infección secundaria por SARS-CoV-2.



Nota: la intensidad del color en la región de test "IgG" e "IgM" puede variar dependiendo de la concentración de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de test "IgG" o "IgM" se debe considerar positiva. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito presente en las muestras.

Negativo

Aparece una línea coloreada en la región de control "C". No se desarrollan líneas en la región de test "IgM" e "IgG".



No válido

No aparece la línea de control "C". Si no aparece la línea de control dentro del tiempo de lectura especificado, los resultados del test no son válidos y se deben descartar. Si esto sucede, revise el procedimiento y repita el test con un nuevo casete. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor.



Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El casete contiene un control interno del procedimiento:

La línea coloreada que aparece en la región de control "C" se considera un control interno del procedimiento. Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido adecuado, que la membrana se ha empapado suficientemente y que la técnica del procedimiento ha sido correcta.

Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL)* recomiendan el uso de materiales de control externo para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM solo es apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*. Solo se debe utilizar para la detección cualitativa de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en muestras humanas de sangre completa, suero o plasma. Este test cualitativo no detecta ni la cantidad ni el aumento de la concentración de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.
- El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM solo detecta la presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en las muestras y no se debe utilizar como único criterio para el diagnóstico de COVID-19.

- Al igual que con todos los test de diagnóstico, los resultados obtenidos se deben interpretar conjuntamente con otra información clínica de la que disponga el médico.
- Al comienzo de la enfermedad, la concentración de IgM anti-SARS-CoV-2 puede estar por debajo del punto de corte del test.
- La presencia o ausencia continuada de anticuerpos no se puede utilizar para determinar el éxito o fracaso de la terapia.
- Los resultados de pacientes inmunodeprimidos se deben interpretar con cautela.
- Puede producirse también un resultado de test positivo en caso de resultados negativos de PCR, ya que los anticuerpos están todavía presentes en la sangre después de la enfermedad y se pueden detectar.
- Si el test muestra un resultado negativo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar test adicionales utilizando otros métodos clínicos. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de infección por SARS-CoV-2.

13. Valores esperados

La infección primaria por SARS-CoV-2 se caracteriza por la presencia de IgM detectable 3-7 días después de la aparición de los primeros síntomas. La posible infección secundaria por SARS-CoV-2 se caracteriza por niveles elevados de IgG SARS-CoV-2. En la mayoría de los casos, los niveles de IgM también son elevados. Los niveles persistentes de IgG en las muestras después de las infecciones por SARS-CoV-2 pueden dar resultados positivos incluso si el patógeno ya no se puede detectar con PCR.

14. Características del rendimiento

Rendimiento clínico

Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

Se evaluó el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM con muestras clínicas cuyo estado se confirmó según el Plan de Diagnóstico y Tratamiento de la Nueva Neumonía por Coronavirus de China (versión 7). La siguiente tabla muestra los resultados combinados de las líneas de test para IgG e IgM (negativo: IgG e IgM; positivo: IgM y/o IgG).

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM	Diagnósticos clínicos confirmados		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	80	3	83
Negativo	5	368	373
Total	85	371	456

Sensibilidad de diagnóstico: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Especificidad de diagnóstico: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Concordancia general: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% de intervalo de confianza

Sustancias interferentes

Las muestras negativas de SARS-CoV-2 con las siguientes sustancias de interferencia no mostraron ninguna interferencia con el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acetaminofeno	200 mg/L
Ácido acetilsalicílico	200 mg/L
Álbúmina	20 g/L
Ácido ascórbico	20000 mg/L
Bilirrubina	10000 mg/L
Cafeína	200 mg/L

Creatina	2000 mg/L
Etanol	1%
Ácido gentísico	200 mg/L
Hemoglobina	10000 mg/L
Ácido oxálico	600 mg/L
Ácido úrico	20 mg/ml

Reacciones cruzadas

Se analizaron muestras positivas para anti-Influenza tipo A, anti-Influenza tipo B, anti-VSR, antiadenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-VIH, anti-VHC y HAMA utilizando el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM. No se descarta que las muestras positivas para el SARS-CoV, MERS-CoV y el factor reumatoide puedan mostrar reactividad cruzada con el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Precisión

Repetibilidad y reproducibilidad

Se estableció la precisión analizando 10 réplicas de muestras negativas y positivas de anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM. Se estableció la repetibilidad dentro del estudio de reproducibilidad. Los test se realizaron usando 3 lotes independientes del test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM demostró una repetibilidad y reproducibilidad aceptables. Los valores negativos y positivos se identificaron correctamente en más del 99% de los casos.

15. Referencias

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 GP

1. Uso previsto

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per la rilevazione qualitativa di IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 in campioni di sangue intero, siero o plasma umano di pazienti sintomatici (vedere paragrafo 12 "Limitazioni"). Si noti che nelle fasi iniziali dell'infezione (da 3 a 7 giorni dopo la comparsa dei sintomi) le IgG e le IgM anti-SARS-CoV-2 possono essere al di sotto del limite di rilevazione del test. Questo test è destinato ad essere utilizzato come ausilio nella diagnosi di infezioni primarie e possibili infezioni secondarie da SARS-CoV-2. La procedura del test non è automatizzata e non richiede una formazione o una qualifica speciali. Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è progettato solo per uso professionale.

2. Introduzione e Significato Clinico

COVID-19 (Corona Virus Disease) è la malattia infettiva causata dal coronavirus SARS-CoV-2, recentemente scoperto. Questo nuovo virus era sconosciuto prima dello scoppio della malattia a Wuhan, in Cina, nel Dicembre 2019. I sintomi più comuni di COVID-19 sono febbre, tosse secca, stanchezza, produzione di espettorato, respiro corto, mal di gola e mal di testa. Alcuni pazienti possono avere mialgia, brividi, nausea, congestione nasale e diarrea. Questi sintomi iniziano gradualmente e sono lievi nella maggior parte dei casi. Alcune persone si infettano ma non sviluppano alcun sintomo e non si sentono male. La maggior parte delle persone (circa l'80%) guarisce dalla malattia senza un trattamento speciale. Circa una persona su sei che si infetta con COVID-19 si ammala gravemente e sviluppa difficoltà respiratorie. Le persone anziane e quelle con condizioni preesistenti, come pressione alta, problemi cardiaci o diabete, hanno maggiori probabilità di sviluppare una malattia grave. Finora, circa il 2% delle persone infette è morto.

Il COVID-19 è trasmesso tramite particelle respiratorie che vengono espirate dalle persone infette tramite tosse, starnuti o parlando. Queste goccioline possono essere inalate o ingerite direttamente da altre persone o possono contaminare le superfici che rimangono poi infettive per diversi giorni. Si stima che il periodo di incubazione del COVID-19 vada da 1 a 14 giorni, durante i quali le persone potrebbero essere già infettive senza mostrare i sintomi di malattia.

3. Principio del Test

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è un immunodosaggio cromatografico a flusso laterale per l'individuazione qualitativa di IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 in sangue intero, siero oppure plasma umani.

Le IgM anti-umane sono pre-rivestite sulla regione della linea del test "IgM" e le IgG anti-umane sono pre-rivestite sulla regione della linea del test "IgG" della membrana. Durante il test, il campione reagisce con gli antigeni SARS-CoV-2 che sono coniugati con particelle colorate. La miscela migra poi lungo la membrana cromatograficamente per azione capillare e reagisce con le IgM e le IgG anti-umane nella regione della linea di test 'IgM' e 'IgG' della membrana. La presenza di una linea colorata nella regione della linea del test 'IgM' e/o 'IgG' indica un risultato positivo. L'assenza di una linea colorata nella regione della linea del test 'IgM' e/o 'IgG' indica un risultato negativo.

La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

4. Reagenti e Materiali Forniti

- 10 test NADAL® COVID-19 IgG/IgM; test a cassetta*
- 10 pipette monouso
- 1 soluzione "buffer" (3 mL)**
- 1 istruzioni per l'uso

*con il conservante azoturo di sodio: <0,02% (7,5 ng/test)

**Tampone fosfato contenente i seguenti conservanti: azoturo di sodio: 0,2 mg/mL e kanamicina solfato: 0,25 g/L

Non è richiesta un'etichettatura di pericolo secondo il regolamento (CE) n. 1272/2008 CLP. Le concentrazioni sono al di sotto della soglia di esenzione.

5. Altri materiali richiesti

- Contenitore di raccolta del campione (appropriato per il materiale campione da testare)
- Centrifuga (solo per i campioni di siero oppure plasma)
- Dischetti imbevuti di alcol
- Bisturi (solo per il prelievo di sangue intero mediante puntura del polpastrello)
- Timer

6. Conservazione e Stabilità

I kit devono essere conservati a 2-30°C fino alla data di scadenza. I test a cassetta rimangono stabili fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test a cassetta vanno conservati nella loro confezione fino al loro utilizzo. Non congelare i kit di test. Non utilizzare i test oltre la data di scadenza. Si deve fare attenzione a proteggere i componenti del kit di prova dalla contaminazione. Non utilizzare i componenti del kit di prova se vi sono prove di contaminazione microbica o di precipitazione. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

7. Avvertenze e Precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente la procedura del test prima di eseguirlo.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare componenti del kit di test se l'imballaggio primario è danneggiato.
- Test monouso.
- Non aggiungere i campioni all'area di risultato (result area).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area).
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata utilizzando sempre un nuovo test per ogni campione.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.
- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.

- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- La temperatura può influire negativamente sui risultati dei test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM può essere eseguito su campioni di sangue intero (ottenuti tramite prelievo venoso o puntura del polpastrello), siero o plasma.

Prelievo del campione di sangue intero tramite puntura del polpastrello:

- Lavare la mano del paziente con sapone ed acqua calda o pulire con alcol la zona da incidere. Fare asciugare.
- Massaggiare la mano del paziente senza toccare la zona del prelievo sfregando la mano verso il basso in direzione del dito medio o dell'anulare.
- Incidere la punta del dito utilizzando un bisturi sterile. Asciugare la prima goccia di sangue.
- Sfregare leggermente la mano del paziente dal polso al palmo fino al dito inciso affinché si formi una nuova goccia di sangue.

I campioni raccolti tramite puntura del polpastrello andrebbero testati immediatamente.

Campioni di sangue intero, prelievo venoso

I contenitori con anticoagulanti, come K₂EDTA, citrato di sodio, eparina di sodio o eparina di litio devono essere utilizzati per la preparazione di campioni di sangue intero venoso o di plasma.

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo.

Se il test viene eseguito entro 2 giorni dalla raccolta del campione, il sangue intero raccolto tramite prelievo venoso va conservato a 2-8°C.

Non congelare i campioni di sangue intero.

Campioni di siero e plasma

Separare siero e plasma immediatamente al fine di evitare emolisi. Utilizzare solo campioni chiari non emolizzati

Eseguire il test immediatamente dopo la raccolta del campione. Non lasciare i campioni a temperatura ambiente per lunghi periodi di tempo. Campioni di siero e plasma possono essere conservati tra 2-8°C per un massimo di 3 giorni. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.

Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. I campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati adeguatamente prima di eseguire il test. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

Nel caso in cui si intenda spedire i campioni, questi andrebbero imballati seguendo le regolamentazioni locali in materia di trasporto di agenti eziologici.

I campioni itterici, lipemici, emolizzati, trattati termicamente e contaminati possono portare a risultati imprecisi del test.

9. Procedura del Test

Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°) prima di eseguire il test.

1. Rimuovere la cassetta dalla busta di alluminio e usarla il prima possibile. Si otterranno i risultati migliori se il test viene eseguito immediatamente dopo l'apertura della confezione. Etichettare il test a cassetta con l'identificativo del paziente o controllo.

2. Posizionare il test a cassetta su una superficie piana e pulita.

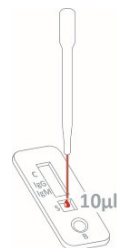
3. Tenendo la pipetta in verticale, prelevare il campione (sangue intero/siero/plasma) fino al primo allargamento (circa 10 µL) e aggiungerlo al pozzetto del campione (S) della cassetta del test.

In alternativa, si può utilizzare una micropipetta (10 µL).

4. Tenendo il flacone del tampone in verticale, aggiungere 2 gocce (circa 80 µL) di tampone al pozzetto (B). **Evitare la formazione di bolle d'aria.**

5. Avviare il timer.

6. Attendere la comparsa delle linee colorate. Leggere il risultato del test entro 10 minuti. Non interpretare i risultati dopo più di 20 minuti.



10. Interpretazione dei risultati

Positivo per IgM

Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea (C) e una linea colorata nella regione della linea del test per "IgM". Il risultato è indicativo di infezione primaria SARS-CoV-2.



Positivo per IgG

Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea (C) e una linea colorata nella regione della linea del test per "IgG". Il risultato è indicativo di una possibile infezione secondaria da SARS-CoV-2.



Positivo per IgG ed IgM

Oltre alla linea di controllo 'C', una linea colorata si sviluppa nella regione della linea di test 'IgM' e un'altra nella regione della linea di test 'IgG'. Il risultato è



indicativo di una possibile infezione secondaria da SARS-CoV-2.

Nota: L'intensità del colore nella regione della linea del test 'IgG' ed 'IgM' può variare a seconda della concentrazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2 nel campione. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test per "IgG" va considerata come indicativa di un risultato positivo. Questo test qualitativo non è in grado di determinare la concentrazione dell'analita nel campione.

Negativo

Si sviluppa una linea verde nella regione della linea di controllo "C". Non compare alcuna linea nella regione della linea del test 'IgM' ed 'IgG'.



Non valido

La linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione. In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.



Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a cassetta: La linea colorata che compare in corrispondenza della regione della linea di controllo (C) è da considerarsi un controllo procedurale interno. Ciò conferma che è stato aggiunto il giusto volume di campione, che la migrazione lungo la membrana è avvenuta correttamente e che sono state applicate le corrette tecniche procedurali.

La *Buona Pratica di Laboratorio (GLP)* raccomanda l'impiego di metodi di controllo al fine di confermare la corretta performance del kit di test.

12. Limiti del Test

- Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è concepito esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*. Deve essere usato solo per la rilevazione qualitativa degli anticorpi anti-SARS-CoV-2 in campioni di sangue intero umano, siero o plasma. Né il valore quantitativo né il tasso di aumento della concentrazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2 possono essere determinati con questo test qualitativo.
- Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM rileva solo la presenza di anticorpi anti-SARS-CoV-2 nei campioni e non deve essere utilizzato come unico criterio per una diagnosi di COVID-19.

- Come per tutti i test diagnostici, i risultati devono essere interpretati insieme ad altre informazioni cliniche a disposizione del medico.
- All'inizio della malattia, la concentrazione di IgM anti-SARS-CoV-2 può essere inferiore al limite di rilevazione del test.
- La continua presenza o assenza di anticorpi non può essere utilizzata per determinare il successo o il fallimento della terapia.
- I risultati dei pazienti immunosoppressi devono essere interpretati con cautela.
- Un risultato positivo del test può verificarsi anche in caso di risultati negativi della PCR perché gli anticorpi sono ancora presenti nel sangue dopo la malattia e possono essere rilevati.
- Se il risultato del test è negativo e i sintomi clinici persistono, si raccomanda di effettuare ulteriori test utilizzando altri metodi clinici. Un risultato negativo non preclude in alcun momento la possibilità di un'infezione da SARS-CoV-2.

13. Valori attesi

L'infezione primaria da SARS-CoV-2 è caratterizzata dalla presenza di IgM rilevabili 3-7 giorni dopo la comparsa dei primi sintomi. L'eventuale infezione secondaria da SARS-CoV-2 è caratterizzata da elevati livelli di IgG di SARS-CoV-2. Nella maggior parte dei casi, anche i livelli di IgM sono elevati. I livelli persistenti di IgG nei campioni dopo le infezioni da SARS-CoV-2 possono causare risultati positivi anche se l'agente infettivo non può essere rilevato attraverso la PCR.

14. Caratteristiche Tecniche

Performance clinica

Sensibilità e Specificità diagnostica:

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è stato valutato con campioni clinici il cui status è stato confermato secondo il *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan* (versione 7). La seguente tabella mostra i risultati combinati delle linee di prova IgG e IgM (negativi: IgG e IgM; positivi: IgM e/o IgG).

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM	Diagnosi clinicamente confermate		
	Positivo	Negativo	Totale
	Positivo	80	3
Negativo	5	368	373
Totale	85	371	456

Sensibilità diagnostica: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Specificità diagnostica: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Andamento complessivo: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% Accuratezza

Sostanze interferenti

I campioni negativi di SARS-CoV-2, contenenti le seguenti sostanze interferenti, non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acetaminofene	200 mg/L
Acido Acetilsalicilico	200 mg/L
Albumina	20 g/L
Acido Ascorbico	20000 mg/L
Bilirubina	10000 mg/L
Caffeina	200 mg/L

Creatina	2000 mg/L
Etanolo	1%
Acido Gentisico	200 mg/L
Emoglobina	10000 mg/L
Acido Ossalico	600 mg/L
Acido Urico	20 mg/ml

Reattività incrociata

I campioni positivi al virus dell'influenza di tipo A, al virus dell'influenza di tipo B, anti-RSV, anti-adenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV e HAMA sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Non è stata osservata alcuna reattività incrociata con i campioni quando sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Non è escluso che i campioni positivi a SARS-CoV, MERS-CoV e fattore reumatoide possano mostrare reattività crociata con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Precisione

Ripetibilità e riproducibilità

La precisione è stata stabilita testando 10 repliche di campioni negativi e anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM positivi. La ripetibilità è stata stabilita nell'ambito dello studio di riproducibilità. I test sono stati eseguiti utilizzando 3 lotti di test indipendenti NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM ha dimostrato una ripetibilità e riproducibilità accettabili. I valori negativi e positivi sono stati identificati correttamente in più del 99% dei casi (>99%).

15. Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 BN

1. Zastosowanie

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM jest chromatograficznym testem immunologicznym w formie przepływu bocznego do jakościowego wykrywania anty-SARS-CoV-2 IgG i IgM w próbkach krwi pełnej, surowicy lub osocza pacjentów z objawami (patrz punkt 12. "Ograniczenia testu"). Należy zauważyć, że IgG anty-SARS-CoV-2 i IgM mogą znajdować się poniżej granicy wykrywalności testu we wczesnych stadiach infekcji (3 do 7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów). Test ma na celu pomoc w diagnozowaniu pierwotnych zakażeń i możliwych wtórnych zakażeń SARS-CoV-2. Test nie jest automatyzowany i nie wymaga specjalnego szkolenia ani kwalifikacji. Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM jest przeznaczony wyłącznie do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

COVID-19 (Corona Virus Disease) to choroba zakaźna spowodowana niedawno odkrytym koronawirusem SARS-CoV-2. Wirus ten był nieznaną do momentu wybuchu epidemii w grudniu 2019 roku w Wuhan w Chinach. Najczęstsze objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, wydzielanie płwociny, duszność oraz ból gardła i ból głowy. Niektórzy pacjenci mogą odczuwać ból mięśni, dreszcze, nudności, przekrwienie błony śluzowej nosa i biegunkę. Objawy te zaczynają się stopniowo i w większości przypadków są łagodne. Niektóre osoby zarażają się, ale nie rozwijają objawów i nie czują się niekomfortowo. Większość osób (około 80%) nie wymaga specjalnego leczenia. Około jedna na sześć osób zarażonych COVID-19 poważnie choruje i ma trudności z oddychaniem. U osób starszych i osób z wcześniej istniejącymi schorzeniami, takimi jak wysokie ciśnienie krwi, problemy z sercem lub cukrzyca, z dużym prawdopodobieństwem choroba będzie miała ciężki przebieg. Jak dotąd około 2% chorych zmarło.

COVID-19 jest przenoszony drogą kropelkową przez zarażone osoby, poprzez kichanie, kaszel lub mówienie. Kropelki te mogą być wchłaniane bezpośrednio przez inne osoby lub zanieczyszczają powierzchnie, które mogą być zakaźne przez kilka dni. Szacunki dotyczące okresu inkubacji COVID-19 wynoszą od 1 do 14 dni, w których ludzie mogą już być zakażeni bez wykazywania objawów choroby.

3. Zasada działania testu

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM jest chromatograficznym testem immunologicznym w formie przepływu bocznego do jakościowego wykrywania anty-SARS-CoV-2 IgG i IgM w próbkach ludzkiej krwi pełnej, surowicy lub osocza.

Przeciwludzkie IgM są wstępnie powlekane w obszarze linii testowej „IgM”, a przeciwludzkie IgG są wstępnie powlekane w obszarze linii testowej „IgG”. Podczas badania próbka reaguje z antygenami SARS-CoV-2 skoniugowanymi z kolorowymi cząsteczkami. Następnie mieszanina migruje chromatograficznie poprzez siłę kapilarną wzdłuż błony i reaguje z anty-ludzka IgM i anty-ludzka IgG w obszarze linii testowej „IgM” i „IgG” błony. Obecność kolorowej linii w obszarze linii testowej „IgM” i / lub „IgG” wskazuje na wynik dodatni. Brak kolorowej linii w obszarze linii testowej „IgM” i / lub „IgG” wskazuje na wynik ujemny.

Pojawienie się kolorowej linii w obszarze linii kontrolnej „C” służy jako kontrola procesu i wskazuje, że dodano

wystarczającą objętość próbki i że membrana jest wystarczająco nasączona.

4. Materiały zawarte w zestawie

- 10 testów kasetowych NADAL® COVID-19 IgG/IgM*
- 10 pipet jednorazowych
- 1 bufor „Buffer” (3 mL)**
- 1 instrukcja obsługi

* zawiera konserwant azydku sodu: <0,02% (7,5 ng/Test)

** Bufor fosforanowy zawiera następujące środki konserwujące: azydok sodu: 0,2 mg/ml i siarczan kanamycyny: 0,25 g/L.

Zgodnie z rozporządzeniem (WE) nr 1272/2008 CLP nie jest wymagane oznakowanie zagrożeń. Stężenia są poniżej dopuszczalnego limitu.

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Pojemnik do pobierania próbek (odpowiedni do badanego materiału próbki)
- Centryfuga (tylko dla próbek surowicy i osocza)
- Waciki z alkoholem do odkażania
- Nakłuwacze (tylko dla próbek z krwi pełnej z nakłucia palca)
- Stoper

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Zestawy testowe powinny być przechowywane w temperaturze 2-30°C, do daty podanej na opakowaniu. Testy kasetowe są stabilne do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kasetka testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać zestawów testowych. Nie stosować kontroli pozytywnej po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu. Test i komponenty testu należy chronić przed kontaminacją. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozących, zbiorników lub próbek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie należy używać żadnych części zestawu testowego, jeśli opakowanie jest uszkodzone.
- Testy są przeznaczone do jednorazowego użytku.
- Nie pipetować próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie należy dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku).
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej probówki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.

- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantują braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Postępując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, np. unikać pokłnięcia lub wdychania.
- Temperatura otoczenia może wpływać na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM może być przeprowadzony z krwi pełnej (z nakłucia żylnego lub palca), surowicy lub osocza.

Pobieranie krwi pełnej z nakłucia palca

- Umyć dłoń pacjenta przy pomocy mydła i ciepłej wody a następnie, przemyć wacikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić do osuszenia.
- Masować dłoń, nie dotykając przy tym miejsca nakłucia w taki sposób, aby pocierać dłoń w kierunku opuszka palca środkowego lub serdecznego.
- Nakłuć skórę przy pomocy sterylnej lancety. Wytrzeć pierwszą kroplę krwi.
- Pociąć ostrożnie dłoń od nadgarstka do powierzchni dłoń i do palca, tak aby w punkcie nakłucia wytworzyła się okrągła kropla.

Próbki krwi pełnej z palca powinny być przebadane bezpośrednio.

Próbki krwi pełnej z nakłucia żyły

Do przygotowania żyłnej krwi pełnej lub próbek osocza, użyte powinny zostać pojemniki do pobierania próbek zawierające antykoagulanty, takie jak K₂EDTA, cytrynian sodu, heparyna sodowa lub heparyna litowa.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu.

Krew pełna z żyły powinna być przechowywana przy temperaturze 2-8°C, jeżeli test zostanie przeprowadzony w ciągu 2 dni po pobraniu próbki.

Nie zamrażać próbek z krwi pełnej.

Próbki surowicy i osocza

Jak najszybciej rozdzielić surowicę lub osocze od krwi, w celu uniknięcia hemolizy. Używać wyłącznie przejrzystych i niehemolitycznych próbek.

Przeprowadzenie testu powinno nastąpić bezpośrednio po pobraniu próbki. Nie przechowywać próbek w temperaturze pokojowej przez dłuższy okres czasu. Próbki surowicy/osocza mogą być przechowywane w temperaturze 2-8°C do 3 dni. W celach dłuższego przechowywania próbki powinny być przechowywane w temperaturze poniżej -20°C.

Przed przeprowadzeniem testu, należy doprowadzić próbki do temperatury pokojowej. Zamrożone próbki powinny zostać całkowicie rozmrożone i dobrze wymieszane, przed rozpoczęciem testu. Próbki nie mogą być ponownie zamrażane i rozmrażane.

Jeśli próbki mają zostać wysłane, te powinny być pakowane zgodnie z obowiązującymi przepisami dotyczącymi transportu patogenów etiologicznych.

Ikteryczne, lipemiczne, hemolityczne, obrabiane ciepłem i zanieczyszczone próbki, mogą prowadzić do fałszywych wyników testu.

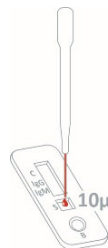
9. Przeprowadzanie testu

Przed przeprowadzeniem testu doprowadzić wszystkie testy, próbki i/albo kontrolę do temperatury pokojowej (15-30°C).

1. Wyciągnąć kasetę testową z opakowania foliowego i użyć ją tak szybko, jak to możliwe. Najlepsze wyniki zostają osiągnięte, gdy test przeprowadzony zostaje bezpośrednio po jego otwarciu. Oznaczć kasetę testową danymi pacjenta lub identyfikacją kontrolną.
2. Kasetę testową położyć na czystą i równą powierzchnię.
3. Trzymać pipetę pionowo, użyć jej do odessania próbki (krew pełna/surowica/osocze) aż do pierwszego rozszerzenia (około 10 µl) i umieścić ją w zagłębieniu próbki (S) na kasecie testowej.

Alternatywnie można zastosować mikro-pipetę (10 µl).

4. Trzymać fiolkę z buforem pionowo i dodać 2 krople (około 80 µl) buforu do zagłębienia buforu (B) na kasecie testowej. Unikać tworzenia się pęcherzyków powietrza.
5. Włączyć stoper.
6. Poczekać na pojawienie się kolorowej/owych linii. Wynik należy interpretować po upływie 10 minut. Po upływie więcej jak 20 minut nie interpretować wyniku.



10. Interpretacja wyników

Pozytywny dla IgM

Pojawi się jedna kolorowa linia w obszarze linii kontrolnej "C" i jedna kolorowa linia w obszarze linii testowej „IgM”. Wynik wskazuje na pierwotną infekcję SARS-CoV-2.



Pozytywny dla IgG

Pojawi się jedna kolorowa linia w obszarze linii kontrolnej "C" i jedna kolorowa linia w obszarze linii testowej „IgG”. Wynik wskazuje na możliwe wtórne zakażenie SARS-CoV-2.



Pozytywny dla IgM i IgG

Oprócz linii kontrolnej „C”, w obszarze linii testowej „IgM” pojawi się kolorowa linia, a druga w obszarze linii testowej „IgG”.



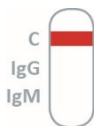
Wynik wskazuje na możliwe wtórne zakażenie SARS-CoV-2.

Wskazówka:

Intensywność koloru w obszarze linii testowej „IgM” i „IgG” może się różnić w zależności od stężenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2 obecnych w próbce. Dlatego każdy odcień w obszarze linii testowej „IgM” lub „IgG” należy uznać za wynik dodatni. Należy mieć na uwadze, że jest to test jakościowy i nie można nim określać stężenia analitów w próbce.

Negatywny

Pojawia się kolorowa linia w obszarze linii kontrolnej „C”. W obszarze linii testowej „IgM” i „IgG” nie pojawiają się linie.



Nieważny

Linia kontrolna „C” nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone. Należy prawdzić przebieg procesu i powtórzyć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.



Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Test kasetowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesową:

pojawiająca się w obszarze linii kontrolnej "C" kolorowa linia, traktowana jest jako kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany.

Dobra praktyka laboratoryjna (GLP) zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM jest przeznaczony wyłącznie do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro* i powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego wykrywania przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w próbkach ludzkiej krwi, surowicy lub osocza. Za pomocą tego testu jakościowego nie można ustalić wartości ilościowej ani szybkości wzrostu stężenia przeciwciał anty-SARS-CoV-2.
- Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM pokazuje tylko obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w próbce i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium diagnozy COVID-19.
- Tak jak w przypadku wszystkich testów diagnostycznych, wszystkie wyniki muszą być interpretowane w połączeniu z kolejnymi klinicznymi informacjami, które udostępnione są lekarzowi.
- Na początku choroby stężenie anty-SARS-CoV-2-IgM może być poniżej granicy wykrywalności testu.

- Ciągła obecność przeciwciał lub ich brak, nie może zostać wykorzystana do określenia sukcesu lub niepowodzenia terapii.
- Wyniki pacjentów z obniżoną odpornością powinny być interpretowane z ostrożnością.
- Pozytywny wynik testu może również wystąpić przy ujemnych wynikach PCR, ponieważ przeciwciała są nadal obecne i wykrywalne we krwi po chorobie.
- Jeżeli wynik testu jest negatywny, a objawy kliniczne dalej będą się utrzymywać, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań, przy zastosowaniu innych metod klinicznych. Wynik ujemny nigdy nie wyklucza możliwości infekcji SARS-CoV-2.

13. Oczekiwane wartości

Pierwotna infekcja SARS-CoV-2 charakteryzuje się obecnością wykrywalnych przeciwciał IgM od 3-7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów. Możliwe wtórne zakażenie SARS-CoV-2 charakteryzuje się podwyższonym stężeniem SARS-CoV-2-IgG. W większości przypadków stężenia IgM są również zwiększone. Utrzymujące się poziomy IgG w próbkach po zakażeniu SARS-CoV-2 mogą powodować pozytywne wyniki badań, nawet jeśli nie można wykryć patogenu metodą PCR.

14. Charakterystyka testu

Właściwości kliniczne

Zużość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® COVID-19 IgG / IgM oceniono na próbkach klinicznych, których status potwierdzono zgodnie z chińskim planem diagnozowania i leczenia zapalenia płuc koronawirusa (wersja 7). Poniższa tabela pokazuje połączone wyniki linii testowych IgG i IgM (negatywne: IgG i IgM; pozytywne: IgM i/lub IgG).

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test	Potwierdzona diagnoza kliniczna		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
	Pozytywny	80	3
Negatywny	5	368	373
Suma	85	371	456

Zużość diagnostyczna: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Swoistość diagnostyczna: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Ogólna zgodność: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% przedział ufności

Substancje interferujące

Próbki ujemne SARS-CoV-2 zmieszano z następującymi substancjami zakłócającymi. Próbki nie spowodowały zakłóceń w teście NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acetaminofen	200 mg/L
Kwas acetylosalicylowy	200 mg/L
Albumina	20 g/L
Kwas askorbinowy	20000 mg/L
Bilirubina	10000 mg/L
Etanol	1%
Kwas gentyzynowy	200 mg/L
Hemoglobina	10000 mg/L
Kofeina	200 mg/L
Kreatyna	2000 mg/L
Kwas szczawiowy	600 mg/L
Kwas moczowy	20 mg/ml

Reakcje krzyżowe

Pozytywne próbki z wirusem grypy typu A, wirusem grypy typu B, przeciw RSV, przeciw adenowirusowi, przeciw HBsAg, przeciw *T. pallidum*, przeciw *H. pylori*, anty-HIV, anty-HCV i HAMA były testowane za pomocą testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Podczas testowania za pomocą testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z próbkami. Nie jest wykluczone, że próbki SARS-CoV, MERS-CoV i reumatoidalne czynniki dodatnie mogą wykazywać reaktywność krzyżową z testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Precyzyjność

Powtarzalność i odtwarzalność

Precyzyjność została określona przez przetestowanie 10 powtórzeń próbek ujemnych i dodatnich pod względem anty-SARS-CoV-2 IgG/IgM. Powtarzalność została określona w ramach badania odtwarzalności. Testy przeprowadzono z 3 niezależnymi partiami testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM wykazał dopuszczalną powtarzalność i odtwarzalność. Wartości ujemne i dodatnie zostały poprawnie zidentyfikowane w > 99% przypadków.

15. Bibliografia

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 AM

1. Uso Previsto

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 em amostras de sangue total, soro ou plasma humano de pacientes sintomáticos (consulte a secção 12 'Limitações'). Note que nos estágios iniciais da infecção (3 a 7 dias depois do início dos sintomas) os IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 podem estar abaixo do limite de detecção do teste. Este teste destina-se a ser usado como auxílio no diagnóstico de infecções por SARS-CoV-2 primárias e possivelmente secundárias. O procedimento do teste não é automatizado e não requer treino ou qualificação especial. O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM foi desenvolvido apenas para uso profissional.

2. Introdução e Significado Clínico

COVID-19 (Doença do Vírus Corona) é a doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 recentemente descoberto. Este novo vírus era desconhecido antes do surto da doença em Wuhan, China, em Dezembro de 2019. Os sintomas mais comuns do COVID-19 são febre, tosse seca, fadiga, produção de expectoração, falta de ar, dor de garganta e dor de cabeça. Alguns pacientes podem ter mialgia, calafrios, náusea, congestão nasal e diarreia. Estes sintomas começam gradualmente e são leves na maioria dos casos. Algumas pessoas são infectadas, mas não apresentam sintomas e não se sentem mal. A maioria das pessoas (cerca de 80%) recupera da doença sem tratamento especial. Aproximadamente uma em cada seis pessoas que são infectadas com COVID-19 fica gravemente doente e desenvolve dificuldade em respirar. Pessoas idosas e pessoas com condições pré-existentes, como hipertensão arterial, problemas cardíacos ou diabetes, têm maior probabilidade de desenvolver doenças graves. Até agora, cerca de 2% das pessoas infectadas morreram.

O COVID-19 é transmitido através de gotículas respiratórias que são exaladas por pessoas infectadas através da tosse, espirros ou conversação. Estas gotículas podem ser inaladas ou ingeridas directamente por outras pessoas ou podem contaminar superfícies, que podem ser infecciosas por vários dias. A maioria das estimativas do período de incubação do COVID-19 varia de 1 a 14 dias, durante os quais as pessoas já podem ser infecciosas sem apresentar sintomas da doença.

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM é um imunoensaio cromatográfico de fluxo lateral para a detecção qualitativa de IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 em amostras de sangue total, soro ou plasma humano.

Os IgM anti-humanos são pré-revestidos na região da linha de teste 'IgM' e IgG anti-humanos são pré-revestidos na região da linha de teste 'IgG' da membrana. Durante o teste, a amostra reage com antígenos SARS-CoV-2 que são conjugados com partículas coloridas. A mistura então migra ao longo da membrana cromatograficamente por acção capilar e reage com IgM anti-humanos e a IgG anti-humanos na região da linha de teste 'IgM' e 'IgG' da membrana. A presença de uma linha colorida na região da linha de teste 'IgM' e/ou 'IgG' indica um resultado positivo. A ausência de uma linha colorida

na região da linha de teste 'IgM' e/ou 'IgG' indica um resultado negativo.

A formação de uma linha colorida na região da linha de controlo 'C' serve como controlo de procedimento, indicando que um volume adequado de amostra foi adicionado e que ocorreu absorção pela membrana.

4. Reagentes e Materiais Fornecidos

- 10 testes cassete NADAL® COVID-19 IgG/IgM *
- 10 pipetas descartáveis
- 1 tampão (3 mL)**
- 1 folheto informativo

*contendo o conservante azida de sódio: <0,02% (7,5 ng/teste)

**Tampão de fosfato contendo os seguintes conservantes: azida de sódio: 0,2 mg/mL e sulfato de canamicina: 0,25 g/L

Nenhuma rotulagem de risco é necessária de acordo com o Regulamento (CE) Nº 1272/2008 CLP. As concentrações estão abaixo do limite de isenção.

5. Materiais Adicionais Requeridos

- Recipientes de recolha de amostras (apropriados para o material da amostra a ser testado)
- Centrifugadora (apenas para amostras de soro ou plasma)
- Compressas com álcool
- Lancetas (apenas para amostras de sangue total por picada no dedo)
- Termoprotector

6. Armazenamento e Estabilidade

Os kits de teste devem ser armazenados entre 2 e 30°C até ao prazo de validade indicado. Os testes cassete são estáveis até ao prazo de validade impresso nas embalagens de papel alumínio. Os testes cassete devem permanecer nas embalagens seladas até ao seu uso. Não congele o kit de teste. Não use testes depois do prazo de validade indicado na embalagem. Deve ter cuidado para proteger os componentes do kit de teste contra contaminação. Não use componentes do kit de teste se houver evidência de contaminação microbiana ou precipitação. A contaminação biológica do equipamento de distribuição, recipientes ou reagentes pode levar a resultados imprecisos.

7. Avisos e Precauções

- Apenas para uso profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Leia atentamente o procedimento de teste antes do teste.
- Não use o teste depois do prazo de validade indicado na embalagem.
- Não use componentes do kit de teste se a embalagem principal estiver danificada.
- Os testes são apenas para uso único.
- Não adicione amostras à área de reacção (área de resultados).
- Para evitar contaminação, não toque na área de reacção (área de resultados).
- Evite a contaminação cruzada de amostras usando um novo recipiente de recolha de amostras para cada amostra obtida.
- Não substitua nem misture componentes de diferentes kits de teste.

- Não coma, beba ou fume na área onde as amostras e os kits de teste são manipulados.
- Use roupas de protecção, como batas de laboratório, luvas descartáveis e protecção ocular quando as amostras estiverem a ser analisadas.
- Manuseie todas as amostras como se contivessem agentes infecciosos. Observe as precauções estabelecidas para riscos microbiológicos em todos os procedimentos e directrizes padrão para o descarte apropriado das amostras.
- O kit de teste contém produtos de origem animal. O conhecimento certificado da origem e/ou estado sanitário dos animais não garante completamente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. Portanto, é recomendável que estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manipulados de acordo com as precauções de segurança usuais (por exemplo, não ingerir ou inalar).
- A temperatura pode afectar adversamente os resultados do teste.
- Os materiais de teste usados devem ser descartados de acordo com os regulamentos locais.

8. Recolha e Preparação de Amostras

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM pode ser realizado com sangue total (por punção venosa ou picada no dedo), soro ou plasma.

Para recolher amostras de sangue total por picada no dedo:

- Lave a mão do paciente com sabão e água morna ou limpe-a com uma compressa embebida em álcool. Deixe secar.
 - Massage a mão, sem tocar no local da punção, esfregando ao longo da mão em direcção à ponta do dedo do meio ou dedo anelar.
 - Perfure a pele com uma lanceta estéril. Limpe a primeira gota de sangue.
 - Esfregue delicadamente a mão, do pulso para a palma da mão, e depois até ao dedo para formar uma gota arredondada de sangue sobre o local da punção.
- O sangue total recolhido por picada no dedo deve ser testado imediatamente.

Amostras de sangue total por punção venosa

Recipientes contendo anticoagulantes, como K₂EDTA, citrato de sódio, citrato de potássio, heparina de sódio, heparina de lítio ou oxalato de sódio devem ser usados para a preparação de amostras de sangue total venoso ou plasma.

O teste deve ser realizado imediatamente após a recolha da amostra. Não deixe as amostras à temperatura ambiente por períodos prolongados.

Se o teste for realizado dentro de 2 dias após a recolha da amostra, o sangue total recolhido por punção venosa deve ser armazenado entre 2 e 8°C.

Não congele amostras de sangue total.

Amostras de Soro e plasma

Separe o soro ou o plasma do sangue o mais rápido possível para evitar a hemólise. Use apenas amostras claras e não hemolisadas.

O teste deve ser realizado imediatamente após a recolha da amostra. Não deixe as amostras à temperatura ambiente por períodos prolongados. As amostras de soro e plasma podem

ser armazenadas de 2 a 8°C por até 3 dias. Para armazenamento a longo prazo, as amostras devem ser mantidas a -20°C.

Coloque as amostras à temperatura ambiente antes do teste. As amostras congeladas devem ser completamente descongeladas e bem misturadas antes do teste. As amostras não devem ser congeladas e descongeladas repetidamente.

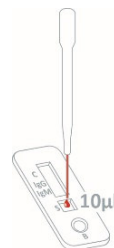
Se as amostras tiverem que ser transportadas, elas devem ser embaladas em conformidade com todos os regulamentos aplicáveis para o transporte de agentes etiológicos.

Amostras ictericas, lipémicas, hemolisadas, tratadas termicamente e contaminadas podem levar a resultados imprecisos do teste.

9. Procedimento do Teste

Faça com que os testes, amostras, tampão e/ou controlos atinjam a temperatura ambiente (15-30°C) antes do teste.

1. Remova o teste cassette da embalagem e use-o o mais rápido possível. Os melhores resultados serão obtidos se o teste for realizado imediatamente após a abertura da embalagem. Rotule o teste cassette com a identificação do paciente ou controlo.
2. Coloque o teste cassette em uma superfície limpa e nivelada.
3. Segurando a pipeta na vertical, extraia a amostra (sangue total/soro/plasma) até ao primeiro alargamento (aproximadamente 10 µL) e adicione-a ao poço da amostra (S) do teste cassette.
Alternativamente, uma micropipeta (10 µL) pode ser usada.
4. Segurando o frasco do tampão na vertical, adicione 2 gotas (aproximadamente 80 µL) do tampão ao poço do tampão (B). **Evite a formação de bolhas de ar.**
5. Inicie o temporizador.
6. Aguarde pelo aparecimento da(s) linha(s) colorida(s). Leia o resultado do teste após 10 minutos. Não interprete o resultado após mais de 20 minutos.



10. Interpretação de Resultados

Positivo para IgM

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo 'C' e outra linha colorida desenvolve-se na região da linha de teste 'IgM'. O resultado é indicativo de uma infecção primária por SARS-CoV-2.



Positivo para IgG

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo 'C' e outra linha colorida desenvolve-se na região da linha de teste 'IgG'. O resultado é indicativo de uma possível infecção secundária por SARS-CoV-2.



Positivo para IgG e IgM

Além da linha de controlo 'C', uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de teste 'IgM' e outra na região da linha de teste 'IgG'. O resultado é indicativo de uma possível infecção secundária por SARS-CoV-2.



Nota: A intensidade da cor na região da linha de teste 'IgG' e 'IgM' pode variar dependendo da concentração de anticorpos anti-SARS-CoV-2 na amostra. Portanto, qualquer tom de cor na região da linha de teste 'IgG' ou 'IgM' deve ser considerado positivo. Observe que este é apenas um teste qualitativo e não pode determinar a concentração de analito na amostra.

Negativo

Uma linha colorida desenvolve-se na região da linha de controlo 'C'. Nenhuma linha se desenvolve na região da linha de teste 'IgM' e 'IgG'.



Inválido

A linha de controlo 'C' não aparece. Os resultados de qualquer teste que não tenha produzido uma linha de controlo no tempo de leitura especificado devem ser descartados. Reveja o procedimento e repita o teste com um novo teste cassete. Se o problema persistir, pare de usar o kit de teste imediatamente e entre em contacto com o seu distribuidor.



Os motivos mais prováveis para a falha na linha de controlo são um volume insuficiente de amostra, procedimento operacional incorrecto ou testes expirados.

11. Controlo de Qualidade

Um controle de procedimento interno está incluído no teste cassete:

Uma linha colorida que aparece na região da linha de controlo 'C' é considerada um controle de procedimento interno. Isto confirma um volume de amostra suficiente, a absorção adequada da membrana e uma técnica de procedimento correcta.

As boas práticas de laboratório (BPL) recomendam o uso de materiais de controlo externo para garantir o desempenho adequado do kit de teste.

12. Limitações

- O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM é apenas para uso profissional de diagnóstico *in-vitro*. Deve ser utilizado para a detecção qualitativa de anticorpos anti-SARS-CoV-2 apenas em amostras de sangue total, soro ou plasma humano. Nem o valor quantitativo nem a taxa de aumento na concentração de anticorpos anti-SARS-CoV-2 podem ser determinados com este teste qualitativo.
- O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM detecta apenas a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em amostras e não deve ser usado como único critério para o diagnóstico de COVID-19.

- Como em todos os testes de diagnóstico, todos os resultados devem ser interpretados em conjunto com outras informações clínicas disponíveis para o médico.
- No início da doença, a concentração de IgM anti-SARS-CoV-2 pode estar abaixo do limite de detecção do teste.
- A presença ou ausência continuada de anticorpos não pode ser usada para determinar o sucesso ou falha da terapia.
- Os resultados de pacientes imunossuprimidos devem ser interpretados com precaução.
- Um resultado de teste positivo também pode ocorrer em caso de resultados de PCR negativos porque os anticorpos ainda estão presentes no sangue após a doença e podem ser detectados.
- Se o resultado do teste for negativo e os sintomas clínicos persistirem, recomenda-se testes adicionais usando outros métodos clínicos. Um resultado negativo nunca exclui a possibilidade de uma infecção por SARS-CoV-2.

13. Valores Esperados

A infecção primária por SARS-CoV-2 é caracterizada pela presença de IgM detectáveis 3-7 dias depois do início dos primeiros sintomas. Uma possível infecção por SARS-CoV-2 secundária é caracterizada por níveis elevados de IgG SARS-CoV-2. Na maioria dos casos, os níveis de IgM também são elevados. Níveis persistentes de IgG em amostras após infecções por SARS-CoV-2 podem causar resultados de teste positivos, mesmo que o patógeno não possa mais ser detectado por PCR.

14. Características de Desempenho

Desempenho clínico

Sensibilidade e especificidade do diagnóstico

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM foi avaliado usando amostras clínicas cujo estatuto foi confirmado de acordo com o *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (versão 7)*. A tabela seguinte demonstra os resultados combinados das linhas de teste IgG e IgM (negativo: IgG e IgM; positivo: IgM e/ou IgG)

Teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM	Diagnósticos clínicos confirmados		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	80	3
Negativo	5	368	373
Total	85	371	456

Sensibilidade do diagnóstico: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Especificidade do diagnóstico: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Concordância geral: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*intervalo de confiança de 95%

Substâncias de interferência

Amostras negativas para SARS-CoV-2 testadas com as seguintes substâncias interferentes não mostraram interferência com o teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acetaminofeno	200 mg/L
Ácido acetilsalicílico	200 mg/L
Albumina	20 g/L
Ácido ascórbico	20000 mg/L
Bilirrubina	10000 mg/L
Cafeína	200 mg/L
Creatina	2000 mg/L

Etanol	1%
Ácido gentísico	200 mg/L
Hemoglobina	10000 mg/L
Ácido oxálico	600 mg/L
Ácido úrico	20 mg/mL

Reactividade cruzada

Amostras positivas para o tipo A do vírus anti-influenza, tipo B do vírus anti-influenza, anti-RSV, anti-adenovírus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV e HAMA foram testadas usando o teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Não foi observada reactividade cruzada com as amostras quando testadas usando o teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Não é de excluir que SARS-CoV, MERS-CoV e os espécimes positivos do factor reumatóide podem mostrar reactividade cruzada com o NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Precisão

Repetibilidade e reprodutibilidade

A precisão foi estabelecida testando 10 replicados de amostras negativas e anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM positivas. A repetibilidade foi estabelecida dentro do estudo de reprodutibilidade. O teste foi realizado usando 3 lotes independentes do teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM demonstrou repetibilidade e reprodutibilidade aceitáveis. Os valores negativos e positivos foram identificados correctamente > 99% das vezes.

15. Referências

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 JC

1. Účel použití

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci protilátek třídy IgG a IgM proti SARS-CoV-2 ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy symptomatických pacientů (viz kapitola 12 „Omezení“). Mějte na vědomí, že v raném stádiu infekce (3 až 7 dnů po nástupu příznaků) mohou být protilátky třídy IgG a IgM proti SARS-CoV-2 pod hranici detekce testu. Tento test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy primárních a možných sekundárních infekcí virem SARS-CoV-2. Provedení testu není automatizované a pro jeho provedení není nutné žádné speciální školení nebo kvalifikace. Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM je určen pouze k profesionálnímu použití.

2. Úvod a klinický význam

COVID-19 (Coronavirus Disease) je infekční onemocnění způsobené nedávno objeveným koronavirem SARS-CoV-2. Tento nový virus byl před vypuknutím onemocnění v čínském městě Wu-chan v prosinci 2019 neznámý. Nejčastějšími příznaky onemocnění COVID-19 jsou horečka, suchý kašel, únava, tvorba hlenů, dušnost, bolest v krku a bolesti hlavy. U některých pacientů se mohou objevit bolesti svalů, zimnice, nevolnost, ucpaní nosu a průjem. Tyto příznaky začínají postupně a ve většině případů jsou mírné. Někteří lidé se nakazí, ale neprojevují se u nich žádné příznaky a necítí se nepříjemně. Většina lidí (cca 80 %) se z nemoci zotavuje bez nutnosti zvláštního ošetření. Přibližně jeden ze šesti lidí nakažených onemocněním COVID-19 je vážně nemocný a má problémy s dýcháním. U starších lidí a lidí s již existujícími zdravotními problémy, jako např. vysoký krevní tlak, srdeční problémy nebo diabetes, je větší pravděpodobnost, že onemocnění bude mít závažný průběh. Doposud zemřelo asi 2% infikovaných lidí.

COVID-19 se přenáší prostřednictvím respiračních kapeček, které vydechují infikovaní lidé kašlem, kýchnutím nebo při mluvení. Tyto kapky mohou být přenášeny přímo na jiné lidi nebo mohou kontaminovat také povrchy, které pak mohou být infekční po dobu několika dní. Odhadovaná inkubační doba nemoci COVID-19 se pohybuje mezi 1 až 14 dny, během níž mohou být lidé infekční, aniž by vykazovali příznaky.

3. Princip testu

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM je imunochromatografický test s laterálním tokem pro kvalitativní detekci protilátek třídy IgG a IgM proti SARS-CoV-2 ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy.

Anti-lidské IgM jsou předem naneseny v oblasti testovací linie „IgM“ a anti-lidské IgG jsou předem naneseny v oblasti testovací linie „IgG“ na membráně. Během testování vzorek reaguje s antigeny SARS-CoV-2 konjugovanými s barevnými částicemi. Směs pak putuje chromatograficky membránou působením kapilárních sil a reaguje s anti-lidskými IgM a anti-lidskými IgG v oblasti testovací linie „IgM“ a „IgG“ na membráně. Přítomnost barevné linie v oblasti testovací linie „IgM“ a/nebo „IgG“ poukazuje na pozitivní výsledek. Absence barevné linie v oblasti testovací linie „IgM“ a/nebo „IgG“ poukazuje na negativní výsledek.

Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie „C“ slouží jako procedurální kontrola a znamená, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo ke zvlhčení membrány.

4. Činidla a dodávané materiály

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM testovacích kazet*
- 10 jednorázových pipet
- 1 pufr (3 mL)**
- 1 návod k použití

*Obsahují konzervační látku azid sodný: <0,02% (7,5 ng/test)

**Fosfátový pufr obsahuje následující konzervanty: azid sodný: 0,2 mg/ml a kanamycin-sulfát: 0,25 g/L

V souladu s nařízením (ES) č. 1272/2008 CLP není povinné označování nebezpečnosti. Koncentrace jsou nižší než mezní limit.

5. Další potřebný materiál

- Nádoby pro odběr vzorku (vhodné pro testovaný vzorek)
- Centrifuga (pouze pro vzorky séra nebo plazmy)
- Alkoholové tampóny
- Lancety (pouze pro vzorky plné krve z prstu)
- Stopky

6. Skladování a trvanlivost

Testovací sady by měly být skladovány při 2-30°C do data expirace. Testovací kazety jsou trvanlivé až do data expirace vyčištěného na zapečetěné ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěném sáčku. Testovací sadu nezmrázujte. Testy nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu. Dbejte na to, aby nedošlo ke kontaminaci komponentů sady. Komponenty testovací sady nepoužívejte, pokud existuje podezření, že došlo k mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo činidel může vést k nesprávným výsledkům.

7. Varování a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte návod k použití.
- Test nepoužívejte po uplynutí data expirace uvedeného na obalu.
- Nepoužívejte komponenty testovací sady, je-li primární obal poškozen.
- Testy jsou určeny pouze k jednorázovému použití.
- Nenaházejte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční oblasti (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.
- Pro každý vzorek použijte novou nádobu, aby se zabránilo křížové kontaminaci vzorků.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během testování vzorků použijte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potenciálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako

s potencionálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevdchněte).

- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM může být proveden se vzorky plné krve (venózní nebo z prstu), séra nebo plazmy.

Odběr vzorku plné krve z prstu:

- Umyjte pacientovu ruku pomocí mýdla a teplé vody nebo ji očistěte alkoholovým tampónem. Nechte oschnout.
- Masírujte ruku a třete ji směrem k bříšku prostředníku nebo prsteničku, aniž byste se dotkli místa vpichu.
- Propíchněte pokožku pomocí sterilní lancety. První kapku krve setřete.
- Opatrně třete ruku od zápěstí k dlani a poté k prstu a vytvořte kulatou kapku krve na místě vpichu.

Plná krev z prstu by měla být testována okamžitě.

Vzorky plné krve odebrané venepunkcí

Pro přípravu vzorků venózní plné krve nebo plazmy by měly být použity nádoby obsahující antikoagulanty jako K₂EDTA, citrónan sodný, citrónan draselný, heparin sodný, lithiový heparin nebo oxalát sodný.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě.

Pokud bude test proveden do 2 dnů od odběru vzorku, měla by být plná krev odebraná venepunkcí skladována při teplotě 2-8°C.

Vzorky plné krve nezmrazujte.

Vzorky séra a plazmy

Oddělte sérum nebo plazmu od krve co nejdříve, aby se předešlo hemolýze. Používejte pouze čisté, nehemolyzované vzorky.

Testování by mělo proběhnout ihned po odběru vzorku. Nenechávejte vzorky po delší dobu při pokojové teplotě. Vzorky séra a plazmy mohou být skladovány při teplotě 2-8°C po dobu nejdéle 3 dnů. V případě dlouhodobého skladování udržujte vzorky při teplotě -20°C.

Před testováním nechte vzorky dosáhnout pokojové teploty. Zmrazené vzorky by měly být před testováním řádně rozmrazeny a promíchány. Vzorky opakovaně nezmrazujte a nerozmrazujte.

Pokud jsou vzorky přepravovány, měly by být zabalené v souladu s místními předpisy pro přepravu etiologických agens.

Ikterické, lipemické, hemolyzované, tepelně ošetřené a kontaminované vzorky mohou způsobit chybné výsledky.

9. Provedení testu

Testy, vzorky, pufr a/nebo kontroly nechte před testováním dosáhnout pokojové teploty (15-30°C).

1. Testovací kazetu vyjměte ze zapečetěné fólie a použijte ji co nejdříve. Nejlepších výsledků dosáhnete, pokud test provedete

okamžitě po otevření zapečetěné fólie. Vyznačte na testovací kazetu identifikaci pacienta nebo kontroly.

2. Položte testovací kazetu na čistou a rovnou plochu.
3. Držte pipetu svisle, nasajte vzorek (plná krev, sérum, plazma) až k prvnímu rozšíření (cca 10 µL) a přidejte ho do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.

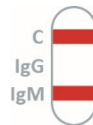
Alternativně může být použita mikropipeta (10 µL).

4. Držte lahvičku s pufrům svisle a přidejte 2 kapky (cca 80 µL) pufru do otvoru pro pufr (B). **Zamezte utváření vzduchových bublin.**
5. Spusťte stopky.
6. Vyčkejte, dokud se nezobrazí barevná/barevné linie. Výsledek testu odečtěte po 10 minutách. Po více než 20 minutách již výsledek neodečítejte.

10. Vyhodnocení výsledků

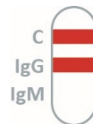
Pozitivní pro IgM

Barevná linie se vytvoří v oblasti kontrolní linie „C“ a další barevná linie se vytvoří v oblasti testovací linie „IgM“. Výsledek poukazuje na primární infekci SARS-CoV-2.



Pozitivní pro IgG

Barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ a další barevná linie se objeví v oblasti testovací linie „IgG“. Výsledek poukazuje na možnou sekundární infekci SARS-CoV-2.



Pozitivní pro IgG a IgM

Kromě kontrolní linie „C“ se jedna barevná linie objeví v oblasti testovací linie „IgM“ a druhá v oblasti testovací linie „IgG“. Výsledek poukazuje na možnou sekundární infekci SARS-CoV-2.



Poznámka: Intenzita barvy v oblasti testovací linie „IgG“ a „IgM“ se může lišit v závislosti na koncentraci protilátek proti SARS-CoV-2 ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie „IgG“ nebo „IgM“ by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

Negativní

Barevná linie se objeví v oblasti kontrolní linie „C“. Neobjeví se žádná linie v oblasti testovací linie „IgM“ a „IgG“.



Neplatný

Nezobrazí se kontrolní linie „C“. Výsledky jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro

odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnoceny. Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud pomocí přetřívá, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.



Nedostatečné množství vzorku, nesprávné provedení testu nebo prošívaný test jsou nejpravděpodobnější důvody k nezobrazení kontrolní linie.

11. Kontrola kvality

V testovací kazetě je obsažena interní procedurální kontrola:

Barevná linie, která se objeví v oblasti kontrolní linie „C“ je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje přidání dostatečného množství vzorku, dostatečné promočení membrány a správný testovací postup.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání externích kontrol k ověření správné výkonnosti testovací kazety.

12. Omezení

- Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku. Test by měl být používán pouze ke kvalitativní detekci protilátek proti SARS-CoV-2 ve vzorcích lidské plné krve, séra nebo plazmy. Ani kvantitativní hodnota ani míra nárůstu koncentrace protilátek proti SARS-CoV-2 nemohou být zjištěny tímto kvalitativním testem.
- Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM detekuje pouze přítomnost protilátek proti SARS-CoV-2 ve vzorcích a neměl by být použit jako jediné kritérium ke stanovení diagnózy onemocnění COVID-19.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by měly být veškeré výsledky vyhodnoceny v souvislosti s dalšími klinickými informacemi, které má lékař k dispozici.
- Na počátku onemocnění může být koncentrace protilátek třídy IgM proti SARS-CoV-2 pod hranici detekce testu.
- Pokračující přítomnost nebo nepřítomnost protilátek nelze použít k určení úspěchu nebo selhání léčby.
- Výsledky u imunosupresivních pacientů by měly být vyhodnoceny s opatrností.
- Pozitivní výsledek testu může také nastat v případě negativních výsledků PCR, protože jsou protilátky stále přítomny v krvi po nemoci a mohou být detekovány.
- Je-li výsledek testu negativní a klinické symptomy přetrvávají, je doporučeno provést další testy za použití jiné metody. Negativní výsledek za žádných okolností nevylučuje možnost infekce SARS-CoV-2.

13. Očekávané hodnoty

Primární infekce SARS-COV-2 je charakterizována přítomností detekovatelných IgM 3-7 dnů po nástupu prvních příznaků. Možná sekundární infekce SARS-COV-2 je charakterizována zvýšenými hladinami SARS-COV-2 IgG. Ve většině případů jsou hladiny IgM také zvýšené. Trvalé hladiny IgG ve vzorcích po infekcích SARS-COV-2 mohou způsobit pozitivní výsledky testu, i když patogen již nelze detekovat pomocí PCR.

14. Výkonnostní charakteristiky

Klinická výkonnost

Diagnostická senzitivita a specificita

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM byl vyhodnocen za použití klinických vzorků, jejichž stav byl potvrzen v souladu s *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan* (Čínský nový diagnostický a léčebný plán proti koronaviru) (verze 7). Následující tabulka ukazuje kombinované výsledky testovacích liníí IgG a IgM (negativní IgG a IgM, pozitivní: IgM a/nebo IgG).

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM	Potvrzená klinická diagnóza		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
Pozitivní	80	3	83
Negativní	5	368	373
Celkem	85	371	456

Diagnostická senzitivita: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Diagnostická specificita: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Celková shoda: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% interval spolehlivosti

Interferující látky

Negativní vzorky SARS-CoV-2 obohacené o následující interferující látky nevykázaly žádnou interferenci s testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acetaminofen	200 mg/L
Kyselina acetylsalicylová	200 mg/L
Albumin	20 g/L
Kyselina askorbová	20000 mg/L
Bilirubin	10000 mg/L
Kofein	200 mg/L
Kreatin	2000 mg/L
Ethanol	1%
Kyselina gentisová	200 mg/L
Hemoglobin	10000 mg/L
Kyselina šťavelová	600 mg/L
Kyselina močová	20 mg/ml

Křížová reaktivita

Pozitivní vzorky anti-virus influenza typu A, anti-virus influenza typu B, anti-RSV, anti-adenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV a HAMA byly testovány za použití testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Při testování pomocí testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM nebyla zjištěna žádná křížová reaktivita se vzorky. Není vyloučeno, že pozitivní vzorky SARS-CoV, MERS-CoV a revmatických faktorů mohou vykazovat křížovou reaktivitu s testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Přesnost

Opakovatelnost a reprodukovatelnost

Přesnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních vzorků a pozitivních vzorků anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM. Opakovatelnost byla zjištěna v rámci studie reprodukovatelnosti. Testování bylo provedeno pomocí 3 nezávislých šarží testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM prokázal přijatelnou opakovatelnost a reprodukovatelnost. Negativní a pozitivní hodnoty byly správně identifikovány v >99 % případů.

15. Reference

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.

2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 MP

1. Käyttötarkoitukset

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys anti-SARS-CoV-2 IgG:n ja IgM:n kvalitatiiviseen osoittamiseen oireellisten potilaiden kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä (katso osio 12 "Rajoitukset"). Huomaa, että infektion varhaisessa vaiheessa (3-7 päivää oireiden alkamisen jälkeen) anti-SARS-CoV-2 IgG ja IgM voivat alittaa testin havaitsemisrajan. Testi on tarkoitettu primaaristen ja mahdollisten sekundaaristen SARS-CoV-2-infektioiden diagnosoinnin apuvälineeksi. Testausmenettely ei ole automatisoitu, eikä se vaadi erityistä koulutusta tai pätevyyttä. NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test on tarkoitettu vain ammattikäyttöön.

2. Johdanto ja kliininen merkitys

COVID-19 (koronavirustauti) on hiljattain löydetyn SARS-CoV-2 koronaviruksen aiheuttama infektioauti. Uusi virus oli tuntematon ennen taudin puhkeamista Wuhanissa, Kiinassa joulukuussa 2019. COVID-19:n yleisimmät oireet ovat kuume, kuiva yskä, väsymys, yskösten muodostuminen, hengenhädistys, kurkkukipu ja päänsärky. Joillakin potilailla voi esiintyä lihaskipua, vilunväristyksiä, pahoinvointia, nenän tukkoisuutta ja ripulia. Nämä oireet alkavat vähitellen ja ovat useimmissa tapauksissa lieviä. Jotkut tartunnan saaneet henkilöt eivät saa mitään oireita eikä heillä ole huonovointisuutta. Useimmat henkilöt (noin 80%) paranevat taudista ilman erityistä hoitoa. Arviolta joka kuudes COVID-19-tartunnan saanut henkilö sairastuu vakavasti ja heille kehittyy hengitysvaikeuksia. Iäkkäät henkilöt ja henkilöt, joilla on jo olemassa olevia sairauksia, kuten korkea verenpaine, sydänsairaus tai diabetes, sairastuvat toden-näköisemmin vakavasti. Toistaiseksi noin 2% tartunnan saaneista henkilöistä on kuolleet.

COVID-19 tarttuu ilmateitse pisaratartuntana sairastuneen henkilön yskissä, aivastaessa tai puhuessa. Pisarat voivat tarttua suoraan hengittämisen tai nielemisen kautta, tai ne voivat kontaminoida kosketuspintoja, joissa ne säilyvät tartuttavina usean päivän ajan. Useimmat arviot COVID-19:n itämisajasta ovat välillä 1–14 päivää, jonka aikana oireettomat henkilöt voivat olla jo tartuttavia.

3. Testiperiaate

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys anti-SARS-CoV-2 IgG:n ja IgM:n kvalitatiiviseen osoittamiseen ihmisen kokove ri-, seerumi- tai plasmanäytteistä.

Anti-human-IgM on esipäällystetty membraanille testiliinjan alueelle "IgM" ja anti-human-IgG on esipäällystetty testiliinjan alueelle "IgG". Testaamisen aikana, näyte reagoi väripartikkeleilla konjugoitujen SARS-CoV-2-antigeenin kanssa. Seos kulkeutuu membraanilla kromatografisesti kapillaari-reaktion ansioista ja reagoi membraanin anti-human-IgM:n ja anti-human-IgG:n kanssa testiliinjan alueilla "IgM" ja "IgG". Värihilisen viivan läsnäolo testiliinjan alueilla "IgM" ja/tai "IgG" osoittaa positiivisen tuloksen. Värihilisen viivan puuttuminen testiliinjan alueilla "IgM" ja/tai "IgG" osoittaa negatiivisen tuloksen.

Värihilisen viivan muodostuminen kontrolliliinjan alueelle "C" toimii toimintakontrollina, osoittaen että riittävä näytemäärä on lisätty ja riittävä imeytyminen on tapahtunut.

4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM testikasettia*
 - 10 kertakäyttöpipettiä
 - 1 puskuriliuos (3 mL)**
 - 1 pakkauseloste
- *sisältää natriumatsidi-säilöntäaineen: <math><0,02\%</math> (7,5 ng/testi)
**fosfaattipuskuri sisältäen seuraavat säilöntäaineet: natriumatsidi: 0,2 mg/mL ja kanamysiinisulfaatti: 0,25 g/L

Varoitusmerkintöjä ei vaadita CLP-asetuksen mukaisesti: (EC) No 1272/2008. Pitoisuudet alittavat vapautustason.

5. Tarvittavat lisämateriaalit

- Näytteenottoastiat (testattavalle näytemateriaalille soveltuvat)
- Sentrifugi (vain seerumi- ja plasmanäytteille)
- Alkoholilappuja
- Lansetit (vain kokoverinäytteille sormenpäästä)
- Ajastin

6. Säilytys ja stabiilius

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa pakkauksessa merkittyy viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetit säilyvät stabiileina foliopakkauksessa ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetit tulee säilyttää sinetöidyissä foliopakkauksissaan käyttöön saakka. Älä pakasta testipakkausta. Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen. Testipakkauksen komponentit tulee suojata kontaminaatiolta. Älä käytä, mikäli huomaat merkkejä mikrobikon-taminaatiosta tai saostumisesta. Annostelu-tarvikkeiden, säilytysastioiden tai reagenssien biologinen kontaminointuminen voi johtaa epätarkkoihin tuloksiin.

7. Varoitukset ja varotoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro*-diagnostiseen käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testipakkauksen komponentteja, jos testipakkaus on vaurioitunut.
- Testit ovat vain kertakäyttöön.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Älä koske reaktioalueeseen kontaminaation välttämiseksi (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä aina uutta näytteenottoastia jokaiselle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä ja testipakkauksia käsitellään.
- Käytä suojavarusteita, kuten laboratoriotakkeja, kertakäyttökäsineitä ja suojalaseja käsitellessäsi näytteitä.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisina tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologisia varojoja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määryksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien poissaoloa. Näin ollen on suositeltavaa, että näitä tuotteita käsitellään mahdollisesti tartuttavina sekä noudattaen asianmukaisia turvatoimia (esim. älä niele tai hengitä).

- Lämpötilavaihtelut voivat vaikuttaa haitallisesti testituloksiin.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

8. Näytteenotto ja valmistelu

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test voidaan suorittaa käyttäen kokoveria (laskimoveri tai sormenpää), seerumia tai plasmaa.

Kerätäksesi kokoverinäytteen sormenpästä:

- Pese potilaan käsi saippualla ja lämpimällä vedellä, tai puhdistaa käyttäen alkoholilappua. Anna käden kuivua.
- Hiero kättä kohti keskisormen tai nimettömän sormenpäätä välttämättä koskemasta pistokohtaan.
- Pistä käyttäen steriiliä lansetta. Pyyhi pois ensimmäinen veripisara pois.
- Hiero kättä hellävaraisesti ranteesta kohti kämmettä ja sitten sormeaa kohti saadaksesi pyöreän veripisaran pistokohtaan.

Sormenpästä kerätyt kokoverinäytteet tulee testata välittömästi.

Laskimokokoverinäytteet

Antikoagulantteja, kuten K₂EDTA, natriumsitraatti, kaliumsitraatti, natriumhepariini, litiumhepariini tai natriumoksalaaatti, sisältäviä näytteenottoputkia tulisi käyttää laskimokokoveri- tai plasmanäytteille.

Testaus tulee suorittaa välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi aikaa.

Mikäli testi aiotaan suorittaa 2 päivän sisällä näytteen keräämisestä, laskimokokoverinäyte voidaan säilyttää 2-8°C lämpötilassa.

Älä pakasta kokoverinäytteitä.

Seerumi- ja plasmanäytteet

Erota seerumi tai plasma verestä mahdollisimman pian hemolysin välttämiseksi. Käytä vain kirkkaita, hemolysoitumattomia näytteitä.

Testi tulee suorittaa välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi aikaa. Seerumi- ja plasmanäytteet voidaan säilyttää 2-8°C lämpötilassa enintään 3 päivän ajan. Pidempiaikaisista säilytyksestä varten, näytteet tulee säilyttää -20°C lämpötilassa.

Anna näytteiden lämmetä huoneenlämpöiseksi ennen testaamista. Pakastettujen näytteiden tulee olla täysin sulaneita sekä hyvin sekoitettuja ennen testausta. Sulatettuja näytteitä ei saa jäädyttää uudelleen.

Mikäli näytteitä aiotaan kuljettaa, ne tulee pakata noudattaen kaikkia paikallisia etiologisten aineiden kuljettamista koskevia säännöksiä.

Ikteeriset, lipeemiset, hemolyttiset, lämpökäsitellyt ja kontaminoituneet näytteet voivat johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

9. Testin suorittaminen

Tuo testit, näytteet, puskuriliuokset ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testaamista.

1. Ota testikasetti foliopakkauksesta ja käytä mahdollisimman pian. Parhaat

tulokset saadaan, kun testi suoritetaan välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen. Merkitse testikasettiin potilaan tai kontrollin tiedot.

2. Aseta testikasetti puhtaalle ja tasaiselle alustalle.

3. Pidä pipetti pystysuorassa, ja ota näytettä (kokoveri/seerumi/plasma) ensimmäiseen levennykseen asti (noin 10 µL) ja annostele näyte testikasetin näyteaukkoon (S).

Vaihtoehtoisesti, mikropipettiä (10 µL) voidaan käyttää.

4. Pidä puskuriliuosputlo pystysuorassa, lisää 2 pisaraa (noin 80 µL) puskuriliuosta puskuriaukkoon (B). **Vältä ilmakuplien muodostumista.**

5. Käynnistä ajastin.

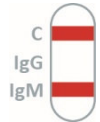
6. Odota värillisten viivojen muodostumista. Lue tulokset 10 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tuloksia enää 20 minuutin jälkeen.



10. Tulosten tulkinta

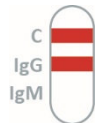
Positiivinen IgM-tulos

Värillinen viiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C" ja toinen värillinen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgM". Tulos osoittaa primaarisen SARS-CoV-2-infektion.



Positiivinen IgG-tulos

Värillinen viiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C" ja toinen värillinen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgG". Tulos osoittaa mahdollisen sekundaarisen SARS-CoV-2-infektion.



Positiivinen IgG- ja IgM-tulos

Kontrolliviivan "C" lisäksi, värillinen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgM" sekä toinen viiva testiliinan alueelle "IgG". Testituloso osoittaa mahdollisen sekundaarisen SARS-CoV-2-infektion.



Huomautus: Väriin voimakkuus testiliinoiden "IgG" ja "IgM" alueilla voi vaihdella riippuen näytteen anti-SARS-CoV-2 vasta-ainepitoisuuksista. Näin ollen kaikki värisävyt testiliinoiden "IgG" tai "IgM" alueilla tulee tulkitseä positiiviseksi. Huomaa, että tämä on kvalitatiivinen testi eikä sillä voida määrittää analyysin pitoisuutta näytteessä.

Negatiivinen

Värillinen viiva muodostuu kontrolliliinan alueelle "C". Viivaa ei muodostu testiliinoiden alueille "IgM" ja "IgG".



Mitätön

Kontrolliviiva "C" ei ilmesty. Tulokset, joiden yhteydessä kontrolliviiva ei ole muodostunut ilmoitetun lukuajan puiteissa, tulee hylätä. Lue käyttöohjeet huolellisesti uudelleen ja



toista testi uudella testikasetilla. Mikäli ongelma jatkuu, lopeta testien käyttö välittömästi ja ota yhteys myyjään.

Riittämätön näytteen määrä, virheellinen testin suoritustapa tai vanhentuneet testit ovat todennäköisimpiä syitä kontrolliviivan puuttumiseen.

11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatuohjelmiston:

Kontrolliliinan alueelle "C" ilmestyvä värillinen viiva on testin sisäinen toimintakontrolli. Sillä varmistetaan riittävä näytemäärä, oikea suoritustekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen kalvolle.

Hyvä laboratorioskäytäntö (GLP) suosittelee käyttämään ulkoisia kontrollimateriaaleja testipakkauksen oikeanlaisen toiminnan varmistamiseksi.

12. Rajoitukset

- NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test on tarkoitettu vain ammattimaiseen *in-vitro*-diagnostiseen käyttöön. Sitä tulee käyttää ainoastaan anti-SARS-CoV-2 vasta-aineiden kvalitatiiviseen osoittamiseen ihmisen kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä. Anti-SARS-CoV-2 vasta-aineiden kvantitatiivista määrää tai pitoisuuden nousua ei voida määrittää tällä kvalitatiivisella testillä.
- NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test osoittaa ainoastaan anti-SARS-CoV-2 vasta-aineiden läsnäolon näytteessä, eikä sitä tule käyttää ainoana perusteena COVID-19:n diagnosoinnissa.
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, kaikki tulokset tulee tulkita ottaen huomioon muut lääkärin saatavilla olevat kliiniset tiedot.
- Taudin alkuvaiheessa anti-SARS-CoV-2 IgM-pitoisuus voi olla testin havaitsemisrajan alapuolella.
- Vasta-aineiden jatkuvaa läsnä- tai poissaoloa ei voida käyttää hoidon tehokkuuden arviointiin.
- Immunosuppressiopotilaiden tuloksia tulee tulkita erityisen huolellisesti.
- Positiivinen testitulos voi tapahtua myös negatiivisten PCR-tulosten tapauksessa, koska havaittavissa olevia vasta-aineita on edelleen veressä parantumisen jälkeen.
- Mikäli oireet jatkuvat negatiivisesta tuloksesta huolimatta, lisätästä muilla kliinisillä menetelmillä suositellaan. Negatiivinen tulos ei millinkaan poissulje SARS-CoV-2-infektio mahdollisuutta.

13. Odotusarvot

Primariselle SARS-COV-2-infektioille on ominaista havaittavissa oleva IgM:n läsnäolo 3-7 päivää oireiden alkamisen jälkeen. Mahdolliselle sekundaariselle SARS-COV-2-infektioille on ominaista kohonneet SARS-COV-2 IgG-tasot. Suurimmassa osassa tapauksista, IgM-tasot ovat myös kohonneet. Pysyvät IgG-tasot näytteissä SARS-COV-2-infektioiden jälkeen voivat aiheuttaa positiivisia testituloksia, vaikka tartunnanaiheuttajaa ei voida enää havaita PCR:llä.

14. Suoritusominaisuudet

Kliininen suorituskyky

Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test arvioitiin käyttäen kliinisiä näytteitä, joiden status oli varmistettu "Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan" (7. versio) mukaisesti. Seuraava taulukko esittää IgG- ja IgM-testiiviivojen yhteistulokset (negatiivinen: IgG ja IgM; positiivinen: IgM ja/tai IgG).

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test	Varmistettu kliininen diagnoosi		
	Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
Positiivinen	80	3	83
Negatiivinen	5	368	373
Yhteensä	85	371	456

Diagnostinen sensitiivisyys: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Diagnostinen spesifisyys: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Kokonaisyhtäpitävyys: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% luottamusväli

Häiritsevät yhdisteet

Seuraavilla häiritseville yhdisteillä spiikattujen SARS-CoV-2-negatiivisten näytteiden ei havaittu vaikuttavan NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testin suorituskykyyn.

Asetaminofeeni	200 mg/L
Asetyylisalisyylihappo	200 mg/L
Albumiini	20 g/L
Askorbiinihappo	20000 mg/L
Bilirubiini	10000 mg/L
Kofeiini	200 mg/L
Kreatiini	2000 mg/L
Etanoli	1%
Gentisiinihappo	200 mg/L
Hemoglobiini	10000 mg/L
Oksaalihappo	600 mg/L
Virtsahappo	20 mg/mL

Ristireaktiivisuus

A-virustyyppin anti-influenssa, B-virustyyppin anti-influenssa, anti-RSV, anti-adenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV ja HAMA -positiiviset näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testiä. Näytteillä ei havaittu ristireaktiivisuutta testattuna NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testillä. SARS-CoV-, MERS-CoV- tai reumafaktori-positiivisten näytteiden mahdollista ristireaktiivisuutta NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testin kanssa ei voida poissulkea.

Toistotarkkuus

Toistettavuus ja uusittavuus

Toistotarkkuus määritettiin testaamalla 10 negatiivista ja anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM -positiivista näyttereplikaattia. Toistettavuus määritettiin uusittavuustutkimuksen yhteydessä. Testaus suoritettiin käyttäen 3:a eri NADAL® COVID-19 IgG/IgM testierää.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test osoitti hyväksyttävän toistettavuuden ja uusittavuuden. Negatiiviset ja positiiviset arvot tunnistettiin oikein >99% kerroista.

15. Lähteet

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 OL

1. Avsedd användning

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test är en lateral flödes-kromatografisk immunoanalys för kvalitativ detektion av anti-SARS-CoV-2 IgG och IgM i humana helblod-, serum- eller plasmaprover hos symptomatiska patienter (se avsnitt 12 'Begränsningar'). Observera att i de tidiga stadierna av infektion (3-7 dagar efter uppkomst av symptom) kan anti-SARS-CoV-2 IgG och IgM vara under testets angivna detektionsgräns. Detta test är avsett att användas som ett hjälpmedel för primära och potentiellt sekundära diagnoser av SARS-CoV-2-infektioner. Testproceduren är inte automatiserad och kräver ingen särskild utbildning eller kvalificering. NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test är endast avsedda för professionellt bruk.

2. Introduktion och klinisk betydelse

COVID-19 (Corona Virus Disease) är en infektionssjukdom orsakad av det nyligen upptäckta coronaviruset SARS-CoV-2. Detta virus var okänt före sjukdomsutbrottet i Wuhan, Kina, i december 2019. De vanligaste symptomen på COVID-19 är feber, torr hosta, trötthet, sputumproduktion, andnöd, halsont och huvudvärk. Vissa patienter kan ha muskelvärk, frossa, illamående, nästäppa och diarré. Dessa symptom uppträder gradvis och är i de flesta fall milda. En del människor blir smittade men utvecklar inga symptom och känner sig inte dåliga. De flesta människor (cirka 80%) återhämtar sig från sjukdomen utan särskild behandling. Cirka en av sex personer som smittas av COVID-19 blir allvarligt sjuka och utvecklar andningssvårigheter. Äldre människor och de med tidigare kända diagnoser såsom högt blodtryck, hjärtproblem eller diabetes är mer benägna att utveckla en allvarlig sjukdom. Hittills har cirka 2 % av de smittade avlidit.

COVID-19 överförs som droppsmitta vid närkontakt, till exempel då en smittad person hostar, nyser eller pratar. Dessa droppar kan inandas direkt av andra människor eller kontaminera ytor och föremål som kan vara smittsamma i flera dagar. De flesta uppskattningar av inkubationsperioden för COVID-19 sträcker sig från 1 till 14 dagar, varav människor redan kan vara smittbärande utan att uppvisa sjukdomssymptom.

3. Testprincip

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test är en lateral flödes-kromatografisk immunoanalys för kvalitativ detektion av anti-SARS-CoV-2 IgG och IgM i humana helblod-, serum- eller plasmaprover.

Membranet är belagda med anti-humana IgM i testlinjeområdet 'IgM' och anti-humana IgG i testlinjeområdet 'IgG'. Under testningen reagerar provet med SARS-CoV-2-antigenen som är konjugerade till färgade partiklar. Blandningen migrerar längs med membranet genom kapillärverkan och reagerar med anti-humana IgM och anti-humana IgG i testlinjeområdet 'IgM' och 'IgG' på membranet. Närvaron av en färgad linje i testlinjeområdena 'IgM' och/eller 'IgG' indikerar ett positivt resultat. Frånvaron av en färgad linje i testlinjeområdet 'IgM' och/eller 'IgG' indikerar ett negativt resultat.

Bildande av en färgad linje i kontrollinjeområdet (C) fungerar som en processkontroll, vilket indikerar att rätt volym av provmaterialet har tillsatts och membranvättning har uppstått.

4. Reagenser och tillhandahållet material

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testkassetter*
- 10 engångspipetter
- 1 buffert (3 mL)**
- 1 bipacksedel

*innehåller konserveringsmedlet natriumazid: <0,02% (7,5 ng/test)

**fosfatbuffert innehållande följande konserveringsmedel: natriumazid: 0,2 mg/mL och kanamycinsulfat: 0,25 g/L

Ingen faromärkning krävs enligt CLP förordningen (EG) N° 1272/2008. Koncentrationerna ligger under tröskelvärdet.

5. Övrigt nödvändigt material

- Provtagningsbehållare (lämpligt för provmaterial som ska testas)
- Centrifug (endast för serum- eller plasmaprover)
- Alkoholdynor
- Lansetter (endast för fingerstick helblodsprov)
- Tidtagarur

6. Förvaring och stabilitet

Testkitten bör förvaras vid 2-30°C fram till det angivna utgångsdatumet. Testkassetterna är stabila fram till utgångsdatum som finns tryckt på folieförpackningen. Testkassetterna måste förvaras i den förseglade folieförpackningen fram till användning. Frys inte testet. Använd inte testet efter det angivna utgångsdatumet som anges på förpackningen. Försiktighet bör vidtas för att skydda test och kitkomponenterna från kontaminering. Använd inte testet om det finns bevis på mikrobiell kontaminering eller utfällning. Biologisk kontaminering av doseringsutrustning, behållare eller reagens kan leda till falska resultat.

7. Varningar och försiktighetsåtgärder

- Endast för professionell *in-vitro*-diagnostiskt bruk.
- Läs igenom testproceduren noggrant innan testet utförs.
- Använd inte testet efter att utgångsdatumet på förpackningen har passerat.
- Använd inte testet om folieförpackningen är skadad.
- Testerna är endast för engångsbruk.
- Tillsätt inte provmaterial i reaktionsområdet (resultatområdet).
- För att undvika kontaminering bör inte reaktionsområdet (resultatområdet) vidröras.
- Undvik korskontaminering av prover genom att använda en ny provuppsamlingsbehållare för varje prov som erhållits.
- Ersätt eller blanda inte komponenter från olika testkit.
- Ät, drick eller rök ej i området där provmaterial och testkit hanteras.
- Bär skyddsklädsel som laboratorierock, engångshandskar och skyddsglasögon när proverna utförs.
- Hantera samtliga prov som om de skulle innehålla smittsamma ämnen. Observera fastställda försiktighetsåtgärder mot mikrobiologiska risker genom hela proceduren och standardriktlinjerna för en korrekt avfallshantering av prover.
- Testkittet innehåller produkter av animaliskt ursprung. Certifierad kunskap om djurs ursprung och/eller sanitära tillstånd garanterar inte fullständig frånvaro av överförbara

patogena ämnen. Det rekommenderas därför att dessa produkter behandlas som potentiellt smittsamma och hanteras i enlighet med vanliga säkerhetsåtgärder (t.ex., skall inte intas eller inandas).

- Temperatur kan påverka testresultaten negativt.
- Använt testmaterial ska kasseras enligt lokala regleringar.

8. Provtagning och förberedelser

NADAL® COVID-19 IgG/IgM testet kan utföras med helblod (från venpunktion eller fingerstick), serum eller plasma.

Att samla helblodsprover från fingerstick:

- Tvätta patientens hand med tvål och varmt vatten eller rengör med en alkoholdyna. Låt det torka.
- Massera handen utan att röra den avsedda punkteringsplatsen genom att massera från handen mot fingertoppen på mitt- eller ringfinger.
- Punktera huden med en steril lansett. Torka bort den första bloddroppen.
- Gnid försiktigt handen från handleden till handflatan till fingret för att bilda en rundad bloddroppe från punkteringsplatsen.

Helblodsprov från fingerstick bör testas omedelbart.

Helblodsprover från venpunktion

Behållare som innehåller antikoagulantia såsom K₂EDTA, natriumazid, kaliumcitrat, natriumheparin, litiumheparin eller natriumoxalat bör användas för framställning av venöst helblod eller plasmaprover.

Testning bör utföras omedelbart efter provtagning. Lämnas inte prover i rumstemperatur under en längre tid.

Om testet ska utföras inom 2 dagar efter provuppsamling, ska helblod uppsamlat via venpunktion förvaras vid 2-8°C.

Frys inte helblodsprover.

Serum- och plasmaprover

Separera serum eller plasma från blod så snart som möjligt för att undvika hemolys. Använd endast klara, icke-hemolyserade prover. Testning bör utföras omedelbart efter provtagning. Lämnas inte prover i rumstemperatur under en längre tid. Serum- och plasmaprover kan förvaras vid 2-8°C i upp till 3 dagar. För långtidsförvaring bör prov förvaras vid -20°C.

Ta fram prover till rumstemperatur före testning. Frysta prover bör tinas och blandas väl innan testutförande. Prover ska inte frysas och tinas upprepade gånger.

Om prover ska transporteras bör de packas i enlighet med alla gällande bestämmelser för transport av etiologiska ämnen.

Ikteriska, lipemiska, hemolyserat, värmebehandlade och kontaminerade prover kan leda till felaktiga testresultat.

9. Testproceduren

Låt test, provmaterial, buffert och/eller kontroller nå rumstemperatur (15-30°C) före testutförandet.

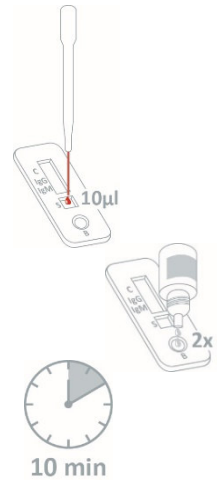
1. Ta ut testkassetten från folieförpackningen och använd den så snart som möjligt. De bästa resultaten kommer att erhållas om testet utförs omedelbart efter öppnandet av foliepåsen. Märk

testkassetten med patient- eller kontrollidentifikation.

2. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.
3. Håll pipetten vertikalt, ta upp provet (helblod/serum/plasma) till den första utvidgningen (ungefär 10 µL) och tillsätt provet till provbrunnen (S) på testkassetten.

Alternativt kan en mikropipett (10 µL) användas.

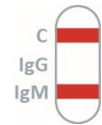
4. Håll buffertflaskan vertikalt, tillsätt 2 droppar (ca 80 µL) av bufferten till buffertbrunnen (B).
- Undvik bildandet av luftbubblor.**
5. Starta tidtagaruret.
6. Vänta på att de färgade linjerna framträder. Läs resultatet efter 10 minuter. Tolka inte resultatet efter mer än 20 minuter.



10. Tolkning av resultat

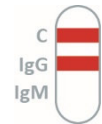
Positivt för IgM

En färgad linje framträder i kontrollinjeområdet 'C' och en annan färgad linje framträder i testlinjeområdet 'IgM'. Resultatet indikerar en primär SARS-CoV-2-infektion.



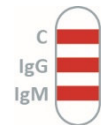
Positivt för IgG

En färgad linje framträder i kontrollinjeområdet 'C' och en annan färgad linje framträder i testlinjeområdet 'IgG'. Resultatet indikerar en möjlig sekundär SARS-CoV-2-infektion.



Positivt för IgG och IgM

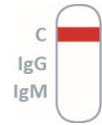
Förutom kontrollinjen 'C' utvecklas en färgad linje i testlinjeområdet 'IgM' och en annan i testlinjeområdet 'IgG'. Resultatet indikerar en möjlig sekundär SARS-CoV-2-infektion.



OBS: Färgintensiteten i testlinjeområdena 'IgG' och 'IgM' kan variera beroende på koncentrationen av anti-SARS-CoV-2-antikroppar i provet. Därför bör alla färgnyanser i testlinjeregionen 'IgG' eller 'IgM' tolkas som positivt. Observera att detta endast är ett kvalitativt test och testet kan inte bestämma analytkoncentrationen i provet.

Negativt

En färgad linje visas i kontrollinjeområdet 'C'. Inga linjer framträder i testlinjeregionen 'IgM' och 'IgG'.



Ogiltigt

Kontrollinjen 'C' framträder inte. Resultat från test som inte genererar en kontrollinje vid den angivna avläsnings tiden måste kasseras. Vänligen läs igenom proceduren och



upprepa testet med en ny testkassett. Om problemet kvarstår, sluta omedelbart att använda testkittet och kontakta din lokala distributör.

Otillräcklig provvolym, felaktig procedur teknik eller utgångna test är de troligaste orsakerna till fel på kontrollinjen.

11. Kvalitetskontroll

En intern procedurkontroll ingår i testkassetten:

En färgad linje som framträder i kontrollinjeområdet (C) betraktas som en intern procedurkontroll. Den bekräftar tillräcklig provvolym, adekvat fuktning av membranet och att korrekt användarteknik använts.

God laboratoriepraxis (GLP) rekommenderar att använda externa kontrollmaterial för att säkerställa att testkittet fungerar korrekt.

12. Begränsningar

- NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test är endast för professionellt *in-vitro* diagnostiskt bruk. Det ska användas för kvalitativ detektion av anti-SARS-CoV-2-antikroppar i humana helblod-, serum- eller plasmaprover. Varken det kvantitativa värdet eller ökningstakten av anti-SARS-CoV-2 antikroppar kan bestämmas genom detta kvalitativa test.
- NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test detekterar endast närvaron av anti-SARS-CoV-2 antikroppar i provmaterial och ska inte användas som det enda kriterium för COVID-19-diagnos.
- Som vid alla diagnostiska test ska samtliga resultat tolkas i kombination med annan klinisk information som finns tillgänglig för läkaren.
- I början av sjukdomen kan koncentrationen av anti-SARS-CoV-2 IgM ligga under detektionsgränsen för testet.
- Den fortsatta närvaron eller frånvaron av antikroppar kan inte användas för att bestämma framgången eller misslyckandet av behandlingen.
- Resultat från patienter med nedsatt immunsystem bör tolkas med försiktighet.
- Ett positivt testresultat kan även uppstå vid negativa PCR-resultat eftersom antikroppar fortfarande finns i blodet efter sjukdomen och kan detekteras.
- Om testresultatet är negativt och kliniska symptom kvarstår, rekommenderas ytterligare tester med andra kliniska metoder. Ett negativt resultat utesluter inte möjligheten av en SARS-CoV-2-infektion.

13. Förväntade värden

En primär SARS-CoV-2 infektion kännetecknas av närvaron av detekterbar IgM 3-7 dagar efter uppkomsten av symptom. En eventuell sekundär SARS-CoV-2 infektion kännetecknas av förhöjda SARS-CoV-2 IgG nivåer. I de flesta fall är även IgM-nivåerna förhöjda. I hållande nivåer av IgG i prover efter SARS-CoV-2 infektioner kan orsaka positiva testresultat även om patogenen inte längre kan detekteras genom PCR.

14. Prestandaegenskaper

Klinisk prestanda

Diagnostisk sensitivitet och specificitet

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test utvärderades genom kliniskt bekräftat provmaterial i enighet med Chinese Novel

Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (version 7). Nedan tabell visar de kombinerade resultaten av the IgG och IgM test linje (negativ IgG och IgM; positiv IgM och/eller IgG.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test	Bekräftade kliniska diagnoser			
		Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	80	3	83
	Negativt	5	368	373
Totalt	85	371	456	

Diagnostisk sensitivitet: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Diagnostisk specificitet: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Översiktlig överenskommelse: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

* 95% konfidensintervall

Interfererande ämnen

SARS-CoV-2 negativa prover spetsade med följande interfererande substanser visade ingen interferens med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Acetaminofen	200 mg/L
Acetylsalicylsyra	200 mg/L
Albumin	20 g/L
Askorbinsyra	20000 mg/L
Bilirubin	10000 mg/L
Koffein	200 mg/L
Kreatin	2000 mg/L
Etanol	1%
Gentisinsyra	200 mg/L
Hemoglobin	10000 mg/L
Oxalsyra	600 mg/L
Urinsyra	20 mg/ml

Korsreaktioner

Anti-influensavirus typ A, anti-influensavirus typ B, anti-RSV, anti-adenovirus, anti-HBsAg, anti-*T. pallidum*, anti-*H. pylori*, anti-HIV, anti-HCV och HAMA-positiva prover testades med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. Ingen korsreaktivitet observerades med proverna vid testning med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. Det är inte uteslutet att SARS-CoV, MERS-CoV och reumatoid-faktor positivt provmaterial kan visa korsreaktion med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testet.

Noggrannhet

Repeterbarhet och reproducerbarhet

Noggrannheten fastställdes genom att testa 10 replikat av negativa och anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM positiva prover. Repeterbarhet upprättades inom reproducerbarhetsstudien. Testning utfördes genom att använda 3 oberoende NADAL® COVID-19 IgG/IgM produktioner.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testet visade acceptabel repeterbarhet och reproducerbarhet. De negativa och positiva värdena identifierades korrekt >99% av tiden.

15. Referenser

- World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
- World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *TrendsMicrobiol* 2016;24:490-502.

1. Beoogd gebruik

De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is een laterale-stroom chromatografisch immunoassay voor de kwalitatieve detectie van anti-SARS-CoV-2-IgG en -IgM in humane volbloed-, serum- of plasmamonsters van symptomatische patiënten (zie hoofdstuk 12 'Beperkingen'). Let op dat in de vroege stadia van infectie (3 tot 7 dagen na de eerste symptomen) de concentraties van anti-SARS-CoV-2-IgG en -IgM onder de detectielimiet van de test kunnen liggen. Deze test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de diagnose van primaire en mogelijke secundaire SARS-CoV-2-infecties. De testprocedure is niet geautomatiseerd en vereist geen speciale training of kwalificaties. De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is exclusief ontworpen voor professioneel gebruik.

2. Introductie en klinische betekenis

COVID-19 (Corona Virus Disease) is de infectieziekte welke veroorzaakt wordt door het recent ontdekte coronavirus SARS-CoV-2. Het nieuwe virus was voor de uitbraak van de ziekte in Wuhan, China in december 2019 nog onbekend. De meest voorkomende symptomen van COVID-19 zijn griep, droge hoest, vermoeidheid, sputumproductie, kortademigheid, keelpijn en hoofdpijn. Sommige patiënten hebben last van spierpijn, rillingen, misselijkheid, neusverstopping en diarree. Deze symptomen beginnen geleidelijk en zijn in de meeste gevallen mild. Sommige mensen raken geïnfecteerd maar ontwikkelen geen symptomen en voelen zich niet ziek. De meeste mensen (ongeveer 80%) herstellen zonder speciale behandeling van de ziekte. Ongeveer 1 op de 6 mensen welke geïnfecteerd raken met COVID-19 worden ernstig ziek en krijgen moeite met ademen. Ouderen en mensen met reeds bestaande aandoeningen, zoals hoge bloeddruk, hartproblemen of diabetes, hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeeld. Tot nu toe is ongeveer 2% van de geïnfecteerde mensen overleden.

COVID-19 wordt overgedragen via ademhalingsdruppeltjes die door besmette mensen worden uitgeademd via hoesten, niezen of praten. Deze druppels kunnen worden ingeademd of direct door andere mensen worden ingenomen, of kunnen oppervlakken vervuilen, welke vervolgens enkele dagen besmettelijk zijn. De meeste schattingen van de incubatieperiode van COVID-19 variëren van 1 tot 14 dagen, waarbinnen mensen mogelijk al besmettelijk zijn zonder ziektesymptomen te vertonen.

3. Testprincipe

De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is een laterale-stroom chromatografisch immunoassay voor de kwalitatieve detectie van anti-SARS-CoV-2-IgG en -IgM in humane volbloed-, serum- en plasmamonsters.

Anti-humaan IgM is vooraf gecoat op het testlijngedebied 'IgM' en anti-humaan IgG is vooraf gecoat op het testlijngedebied 'IgG' van het membraan. Tijdens de test reageert het monster met SARS-CoV-2-antigenen welke geconjugeerd zijn met gekleurde deeltjes. Het mengsel beweegt vervolgens chromatografisch door capillaire werking over het membraan en reageert met anti-humaan IgM en anti-humaan IgG in de testlijngedebieden 'IgM' en 'IgG' op het membraan. De aanwezigheid van een gekleurde lijn in de testlijngedebieden 'IgM' en/of 'IgG' geeft een

positief resultaat aan. De afwezigheid van een gekleurde lijn in de testlijngedebieden 'IgM' en/of 'IgG' geeft een negatief resultaat aan.

De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het controlelijngedebied 'C' dient als procedurele controle en betekent dat er voldoende testmonster is aangebracht en dat het membraan voldoende doorlatend is.

4. Meegeleverde reagentia en materialen

- 10 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testcassettes*
- 10 wegwerppipetten
- 1 buffer (3 mL)**
- 1 bijsluiters

*bevattende het conserveermiddel natriumazide: <0,02% (7,5 ng/test)

**fosfaatbuffer bevattende de volgende conserveermiddelen: natriumazide: 0,2 mg/mL en kanamycinesulfaat: 0,25 g/L

Er is geen gevarenetikettering vereist volgens Verordening (EG) nr. 1272/2008 CLP. Concentraties liggen onder de vrijstellingsdrempel.

5. Overig benodigd materiaal

- Monsterverzamelcontainer (geschikt voor het te testen monstermateriaal)
- Centrifuge (alleen voor serum- of plasmamonsters)
- Alcoholdoekjes
- Lancetten (alleen voor volbloedmonsters uit vingerprik verkregen)
- Stopwatch

6. Opslag & stabiliteit

De testkits kunnen bij 2-30°C worden bewaard tot aan de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Testcassettes zijn stabiel tot de houdbaarheidsdatum afgedrukt op de verzegelde aluminium buidels. Testcassettes dienen tot gebruik in de verzegelde buidels te blijven. De testkit niet invriezen. Gebruik de tests niet na verstrijken van de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Zorg ervoor dat de componenten van de testkit tegen besmetting worden beschermd. Gebruik de testcassettes niet indien er een mogelijke micro-bacteriële besmetting of neerslag is. Biologische besmetting van monsterhouders, reagentia of andere testbenodigdheden kunnen leiden tot onnauwkeurige resultaten.

7. Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend bestemd voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- Lees aandachtig de gebruiksaanwijzing door alvorens de test wordt gedaan.
- Niet gebruiken indien de houdbaarheidsdatum op de verpakking verstreken is.
- Gebruik de componenten van de testkit niet indien de primaire verpakking is beschadigd.
- Tests zijn exclusief voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monsters op het reactieveld aan (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaatgedeelte) niet aangeraakt te worden.

- Vermijd kruisbesmetting van monsters door een nieuwe monsterhouder voor elk verkregen monster te gebruiken.
- Substitueer of meng geen componenten van verschillende testkits.
- Niet eten, drinken of roken in de buurt van waar de monsters en test kits worden gebruikt.
- Draag beschermende kleding, zoals laboratoriumjassen, wegwerphandschoenen en veiligheidsbril wanneer monsters worden getest.
- Het monstermateriaal kan infectieus zijn. Neem tijdens het uitvoeren van de test de richtlijnen in acht voor microbiologische risico's en voor het juist verwerken van monstermateriaal.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de herkomst en/of hygiënische omstandigheden van de dieren geeft geen volledige garantie voor de afwezigheid van overdraagbare ziekteverwekkers. Om deze reden wordt aangeraden dat deze producten als mogelijk infectieus te worden behandeld en volgens standaard veiligheidsmaatregelen te worden gehanteerd (bijv. niet inslikken of inademen).
- Temperatuur kan de testresultaten negatief beïnvloeden.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd/weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

8. Monsterafname en -preparatie

De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test kan worden uitgevoerd met volbloed (verkregen uit venapunctie of vingerprik), serum of plasma

Voor het verzamelen van vingerprikbloedmonsters:

- Was de hand van de patiënt met zeep en warm water of maak deze schoon met een alcoholdoekje. Laat de hand drogen.
- Masseer de hand, zonder de plaats van punctie aan te raken, door over de hand richting de vingertop van de middel- of ringvinger te wrijven.
- Prik de huid met een steriel lancet. Wrijf de eerste druppel bloed weg.
- Wrijf zachtjes over de hand van de pols, via de handpalm, tot de vinger om een ronde druppel bloed uit de plaats van punctie te doen stromen.

Uit vingerprik verkregen volbloed dient onmiddellijk te worden getest.

Volbloedmonsters uit venapunctie

Gebruik containers welke antistolmiddelen, zoals K₂EDTA, natriumcitraat, kaliumcitraat, natriumheparine, lithiumheparine of natriumoxalaat bevatten voor de preparatie van veneuze volbloed- of plasmamonsters.

Idealiter wordt de test direct nadat het monster is verkregen uitgevoerd. Laat de monsters niet voor langere tijd bij kamertemperatuur staan.

Indien de test binnen 2 dagen na afname van het monster zal worden uitgevoerd, dient u uit venapunctie verkregen volbloed bij 2-8°C te bewaren.

Volbloedmonsters niet invriezen.

Serum- en plasmamonsters

Scheid serum of plasma zo snel mogelijk van bloed om hemolyse te voorkomen. Gebruik alleen heldere, niet-gehemolyseerde monsters.

Idealiter wordt de test direct nadat het monster is verkregen uitgevoerd. Laat de monsters niet voor langere tijd bij kamertemperatuur staan. Serum- en plasmamonsters dienen maximaal 3 dagen te worden bewaard bij 2-8°C. Voor langere opslagtijd dienen de monsters onder de -20°C te worden bewaard.

Breng monsters op kamertemperatuur voorafgaand aan het testen. Ingevroren monsters dienen compleet ontdooid en goed gemengd te worden voorafgaand aan het testen. Monsters dienen niet opnieuw ingevroren en ontdooid te worden.

Indien monsters verscheept moeten worden, moeten ze verpakt worden overeenkomstig de lokale regelgeving omtrent transportatie van etiologische agentia.

Ictericische, lipemische, gehemolyseerde, warmtebehandelde en besmette monsters kunnen tot inaccuraat testresultaten leiden.

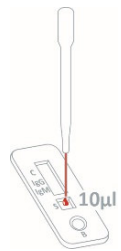
9. Testprocedure

Breng tests, monsters, buffers en/of controles op kamertemperatuur (15-30°C) vooraf aan het testen.

1. Verwijder de testcassette uit de aluminium buidel en gebruik deze zo spoedig mogelijk. U bereikt de beste resultaten indien u de test onmiddellijk na opening van de buidel gebruikt. Label de testcassette met de patiënt- of controlegegevens.
2. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.
3. Zuig, de pipet verticaal houdende, de monstervloeistof (volbloed/ serum/ plasma) op tot aan de eerste verwijding (ca. 10 µL) en voeg deze toe aan het monsterreservoir (S) van de testcassette.

Als alternatief kunt u ook een micropipet (10 µL) gebruiken.

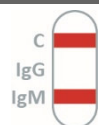
4. Voeg, het bufferflesje verticaal houdende, 2 druppels (ca. 80 µL) buffervloeistof toe aan het bufferreservoir (B). **Vermijd luchtbelvorming.**
5. Start de stopwatch.
6. Wacht tot er een gekleurde lijn of lijnen verschijnen. Lees het resultaat na 10 minuten af. Interpreteer de resultaten na 20 minuten niet meer.



10. Resultaatinterpretatie

Positief voor IgM

Er ontstaat een gekleurde lijn in het controlelijngebied 'C' en er ontstaat tevens een gekleurde lijn in het



testlijngedebied 'IgM'. Dit resultaat duidt op een primaire SARS-CoV-2-infectie.

Positief voor IgG

Er ontstaat een gekleurde lijn in het controlelijngedebied 'C' en er ontstaat tevens een gekleurde lijn in het testlijngedebied 'IgG'. Dit resultaat duidt op een mogelijke secundaire SARS-CoV-2-infectie.



Positief voor IgG en IgM

Naast de controlelijn 'C' ontstaat er tevens een gekleurde lijn in het testlijngedebied 'IgM' en een andere lijn in het testlijngedebied 'IgG'. Dit resultaat duidt op een mogelijke secundaire SARS-CoV-2-infectie.



Notitie: De kleurintensiteit in de testlijngedebieden 'IgG' en 'IgM' kunnen variëren afhankelijk van de concentratie anti-SARS-CoV-2-antilichamen in het monster. Daarom dient ieder kleurniveau in de testlijngedebieden 'IgG' en 'IgM' als positief te worden beschouwd. Let wel op dat dit een kwalitatieve test is waarbij de geen concentratie van analyten in het monster kan worden bepaald.

Negatief

Er ontstaat een gekleurde lijn in het controlelijngedebied 'C'. Er ontstaan geen lijnen in de testlijngedebieden 'IgM' en 'IgG'.



Ongeldig

De controlelijn 'C' verschijnt niet. Resultaten van een test waarbij geen controlelijn zichtbaar wordt binnen de afleestijd, dienen te worden verworpen. Herzie de testprocedure en herhaal de test met een nieuwe testcassette. Indien het probleem zich blijft voordoen, stop dan met het gebruik van de testkits en neem contact op met uw leverancier.



Onvoldoende monstermateriaal, incorrecte uitvoering of tests waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken zijn de meest voorkomende redenen voor een controlelijn fout.

11. Kwaliteitscontrole

Een interne procedurele controle is inbegrepen in de testcassette.

Een gekleurde lijn die verschijnt in het controlelijngedebied (C) wordt beschouwd als een interne procedurele controle. Deze bevestigt voldoende monstermateriaal, voldoende doorlatendheid van het membraan en correcte procedurele uitvoering.

Goede Laboratoriumpraktijken (GLP) raadt het gebruik van extern controlemateriaal aan om correcte werking van de testkit te garanderen.

12. Beperkingen

• De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is exclusief voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik. De test dient

alleen te worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van anti-SARS-CoV-2-antilichamen in humane volbloed-, serum- of plasmamonsters. Noch de kwantitatieve waarde, noch de mate van toename van de concentratie van anti-SARS-CoV-2-antilichamen kunnen door deze kwalitatieve test worden bepaald.

- De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test detecteert slechts de aanwezigheid van anti-SARS-CoV-2-antilichamen in monsters en dient niet als het enige criterium van een COVID-19-diagnose te worden gebruikt.
- Zoals bij alle diagnostische tests dienen alle resultaten in combinatie met andere klinische informatie door een arts te worden geïnterpreteerd.
- In de vroege stadia van de ziekte kan de concentratie van anti-SARS-CoV-2-IgM onder de detectielimiet van de test liggen.
- De voortdurende aanwezigheid of afwezigheid van antilichamen kan niet worden gebruikt om het slagen of falen van therapie te bepalen.
- Resultaten van patiënten met verminderde immuunwerking dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.
- Een positief testresultaat kan ook voorkomen in het geval van negatieve PCR-resultaten aangezien antilichamen na de ziekte nog steeds in het bloed aanwezig zijn en gedetecteerd kunnen worden.
- Indien het testresultaat negatief is en klinisch symptomen zich blijven voordoen, wordt aangeraden met andere klinische methoden verder te testen. Een negatief resultaat sluit in geen enkel geval de mogelijkheid van een SARS-CoV-2-infectie uit.

13. Verwachte waarden

Een primaire SARS-CoV-2-infectie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van detecteerbaar IgM 3-7 dagen na het verschijnen van de eerste symptomen. Een mogelijke secundaire SARS-CoV-2-infectie wordt gekenmerkt door verhoogde IgG-waarden voor SARS-CoV-2. In de meerderheid van de gevallen zijn IgM-waarden tevens verhoogd. Persistente IgG-waarden in monsters na SARS-CoV-2-infecties kunnen een positief testresultaat veroorzaken zelfs als het pathogeen niet meer door PCR kan worden gedetecteerd.

14. Prestatiekenmerken

Klinische prestatie

Diagnostische sensitiviteit en specificiteit

De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is geëvalueerd met klinische monsters waarvan de status bevestigd is volgens het *Chinese Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan* (version 7). De volgende tabel toont de gecombineerde resultaten van de IgG- en IgM-testlijnen (negatief: IgG en IgM; positief: IgM en/of IgG).

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test		Bevestigde klinische diagnose		
		Positief	Negatief	Totaal
		Positief	80	3
Negatief	5	368	373	
Totaal	85	371	456	

Diagnostische sensitiviteit: 94,1% (86,8% - 98,1%)*

Diagnostische specificiteit: 99,2% (97,7% - 99,8%)*

Algehele overeenkomst: 98,2% (96,6% - 99,2%)*

*95% Betrouwbaarheidsinterval

Interfererende substanties

SARS-CoV-2-negatieve monsters verrijkt met de volgende interfererende substanties vertoonden geen interferentie met de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Paracetamol	200 mg/L
Acetylsalicylzuur	200 mg/L
Albumine	20 g/L
Ascorbinezuur	20000 mg/L
Bilirubine	10000 mg/L
Cafeïne	200 mg/L
Creatine	2000 mg/L
Ethanol	1%
Gentisinezuur	200 mg/L
Hemoglobine	10000 mg/L
Oxaalzuur	600 mg/L
Urinezuur	20 mg/ml

Kruisreactiviteit

Anti-influenzavirus type A-, anti-influenzavirus type B-, anti-RSV-, anti-adenovirus-, anti-HbsAg-, anti-*T. pallidum*-, anti-*H. pylori*-, anti-HIV-, anti-HCV en HAMA-positieve monsters zijn getest met de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. Er is geen kruisreactiviteit met de monsters geobserveerd wanneer deze getest werden met de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. Het is niet uitgesloten dat SARS-CoV-, MERS-CoV- en rheumafactor-positieve monsters kruisreactiviteit met de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test kunnen vertonen.

Precisie

Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid

Precisie is vastgesteld door 10 replicaten van negatieve en anti-SARS-CoV-2 IgG/IgM-positieve monsters te testen. Herhaalbaarheid is binnen de reproduceerbaarheidsstudie bepaald. Tests zijn uitgevoerd met 3 onafhankelijke batches van de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.











De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test vertoonde acceptabele herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid. De negatieve en positieve waarden zijn in >99% van de gevallen correct geïdentificeerd.

15. Referenties

1. World Health Organization (WHO). WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
2. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). WHO; 28 Feb 2020
3. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011;81:85-164.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
5. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-16 HB

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conforme aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consúltense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>in-vitro</i> -Diagnostika	<i>in-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico-diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Limite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Numéro de lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>in-vitro</i> - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>in-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperaturbegränsning	Temperatuurlimiet	Temperaturbegrænsning	Temperaturbegrensning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merking
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertäkäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebuje do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il l ingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Produsent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrekkelig for <n> tester

Our Teams

Germany:

Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0
Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0
Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29
Free Tel: 0800 291 565
Fax: +49 290 10-50
Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18
Free Tel – UK: 0808 234 1237
Free Tel – IRE: 1800 555 080
Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240
France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720
Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82
Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux. Tel: 800 211 16
Lux. Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759
Free Tel: 900 938 315
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34
Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44
Free Tel: 00 800 491 15 95
Fax: +49 941 290 10-50
Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735
Tel. Verde: 800 849 230
Fax: +49 941 290 10-50
Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600
Free Tel: 0800 0222 890
Fax: +31 70 30 30 775
Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries (Finland, Norway, Sweden, Denmark):

Tel: +31 703075 607
Free Tel: +45 80 88 87 53
Tax: +31 703030 775

Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40
Fax: +49 941 290 10-50

