

1 | TILSIGTET ANVENDELSE

BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) er en hurtig kromatografisk immunanalyse til kvalitativ påvisning af IgG- og IgM-antistoffer mod SARS-CoV-2 i humant fuldblod, serum eller plasma som hjælp til diagnosticering af infektion med SARS-CoV-2.

2 | OVERSIGT

Ny coronavirus tilhører genus β . COVID-19 er en akut respiratorisk smitsom sygdom. Mennesker er generelt disponeret for sygdommen. I øjeblikket er patienter, som er smittet med den nye coronavirus, den primære smittekilde, selvom mennesker med asymptomatisk sygdom også kan være en smittekilde. Baseret på de nuværende epidemiologiske undersøgelser er inkubationstiden 1-14 dage, men oftest 3-7 dage. De primære symptomer er feber, træthed og tør hoste. Mindre typiske symptomer som stoppet næse, løbende næse, øm hals, myalgi og diarré kan også forekomme i enkelte tilfælde.

3 | TESTPRINCIP

BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) er en kvalitativ membranbaseret immunanalyse til påvisning af SARS-CoV-2-antistoffer i fuldblod, serum og plasma. Testen består af to komponenter: en IgG-komponent og en IgM-komponent. I IgG-komponenten er der påført anti-humant IgG i IgG-testlinjeområdet. I løbet af undersøgelsen reagerer prøven med de SARS-CoV-2-antigenbelagte partikler i testkassetten. Blandingen vandrer derefter opad på membranen kromatografisk via kapillær virkning og reagerer med det anti-humane IgG i IgG-testlinjeområdet. Der fremkommer en farvet streg i IgG-testlinjeområdet, hvis prøven indeholder IgG-antistoffer mod SARS-CoV-2. I IgM-komponenten er der påført anti-humant IgM i IgM-testlinjeområdet. IgM-antistoffer mod SARS-CoV-2, hvis sådanne findes i prøven, reagerer med det anti-humane IgM og de SARS-CoV-2-antigenbelagte partikler i testkassetten og danner en farvet streg i IgM-testlinjeområdet.

Hvis prøven ikke indeholder antistoffer mod SARS-CoV-2, fremkommer der ingen farvet streg i hverken IgG- eller IgM-testlinjeområdet.

Analysen indeholder en intern proceduremæssig kontrol i form af en farvet streg, der fremkommer i kontrolområdet "C", som angiver, at der er tilføjet en korrekt mængde prøve og at der er sket membranopsugning.

4 | REAGENSER

BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) indeholder specifikke guldkonjugerede, kolloide partikler af antigen samt anti-humant IgM og anti-humant IgG, som er påført membranen. Analysen er rettet mod spike-proteinet RBD (Receptor Binding Domain).

5 | FORHOLDSREGLER

- Kun til professionel *in vitro*-diagnostik. Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.
- Undlad at spise, drikke og ryge i områder, hvor prøver og sæt håndteres.
- Alle prøver skal håndteres, som om de indeholder smitsomme stoffer. Følg alle fastlagte forholdsregler vedrørende mikrobiologiske risici under hele proceduren samt alle standardprocedurer for korrekt bortskaffelse af prøver.
- Der skal anvendes beskyttende beklædning, f.eks. laboratoriekittel, engangshandsker og øjenværn, i forbindelse med analyse af prøver.
- Brugte testmaterialer, prøver og potentielt kontamineret materiale skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale bestemmelser.
- Luftfugtighed og temperatur kan påvirke resultaterne negativt.

6 | OPBEVARING OG HOLDBARHED

Sættet kan opbevares ved stuetemperatur eller på køl (2-30°C). Testkassetten er stabil frem til den udløbsdato, der er påtrykt den forseglede pose. Testkassetten skal forblive i den forseglede pose, indtil den skal bruges. MÅ IKKE FRYSES. Må ikke anvendes efter udløbsdatoen.

Testkassetten skal anvendes inden for en time efter åbning af posen. Bufferens holdbarhed efter åbning er 45 dage ved stuetemperatur.

7 | OPSAMLING OG KLARGØRING AF PRØVER

BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) kan udføres med fuldblod (fra venepunktur lithium-heparin eller EDTA eller fingerstik), serum, eller lithium-heparin eller EDTA-plasma.

Testen skal udføres umiddelbart efter prøvetagning. Prøverne må ikke opbevares ved stuetemperatur i længere perioder.

Sådan opsamles fuldblodsprøver via fingerstik:

Vask patientens hånd med varmt vand og sæbe eller afrens den med en renseserviet med alkohol. Vælg helst langfinger eller ringfinger. Lad hånden tørre.



Punktér huden med den medfølgende sterile lancet. Massér fingeren, så der dannes en stor bloddråbe.

Uden at trykke på den tykke del af pipetten placeres pipetten i direkte kontakt med bloddråben. Pipetten fyldes automatisk på grund af kapillær virkningen.

Gentag ovenstående trin indtil blodmængden når linjen (10 μ L).

Opsamling af serum og plasma (Li-heparin- og EDTA-rør):

Udskil serum eller plasma fra fuldblod så hurtigt som muligt for at undgå hæmolyse. Brug kun klare prøver uden hæmolyse.

Opbevaring af fuldblod (Li-heparin- og EDTA-rør):

Fuldblod, der er opsamlet via venepunktur, skal opbevares ved 2-8°C, hvis testen skal køres inden 2 dage efter opsamlingen. Fuldblodsprøver må ikke fryses. Fuldblod, der er opsamlet via fingerstik, skal testes med det samme.

Opbevaring af serum og plasma:

Serum- og plasmaprøver kan opbevares ved 2-8°C i op til 3 dage. Prøverne skal opbevares ved -20°C, hvis de skal gemmes i længere tid (op til 3 måneder). Prøverne må ikke fryses og optøes mere end tre gange.

8 | MATERIALER

Medfølgende materialer

Testkassetter	Mikrokapillære pipetter 10 μ L
Buffer	Sterile lancetter
Indlægsæddel	

Nødvendige materialer, der ikke medfølger

Beholdere til prøveindsamling	Centrifuge (kun til plasma)
Mikropipette	Timer

9 | TESTPROCEDURE

Lad testkassette, prøve, buffer og/eller kontroller opnå stuetemperatur (15-30°C) inden teststart.

1. Lad posen opnå stuetemperatur inden åbning. Tag testkassetten ud af den forseglede pose og brug den inden 1 time.

2. Læg testkassetten på en ren og plan overflade.

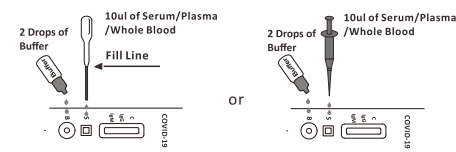
3. Serum-, plasma- og fuldblodsprøver:

- **Brug af dråbe- eller kapillarpipette:** Hold dråbe- eller kapillarpipetten lodret, træk prøve op til fyldelinjen (ca. 10 μ L) og overfør prøven til testkassetts prøvebrønd (S). Tilsæt derefter 2 dråber buffer (ca. 80 μ L) i bufferbrønden (B), og start timeren. Sørg for, at der ikke kommer luftbobler i prøvebrønden.

- **Brug af mikropipette:** Pipetter og dispensér 10 μ L prøve i testkassetts prøvebrønd (S), tilsæt 2 dråber buffer (ca. 80 μ L) i bufferbrønden (B) og start timeren.

4. Testresultatet aflæses efter 10 minutter. Aflæs ikke resultatet efter 20 minutter.

Et positivt resultat kan fremkomme allerede inden for de første par minutter.



10 | FORTOLKNING AF RESULTATER

POSITIV for IgG og IgM:* Der vises tre streger. Der skal være en farvet streg i kontrollinjeområdet (C), og en farvet streg i henholdsvis IgG-testlinjeområdet og IgM-testlinjeområdet. Stregfarvens intensitet behøver ikke være ensartet. Resultatet er positivt for SARS-CoV-2 med virusspecifikke IgG- og IgM-antistoffer.

POSITIV for IgG:* Der vises to streger. Der skal være en farvet streg i kontrollinjeområdet (C), og en farvet streg i IgG-testlinjeområdet. Resultatet er positivt for SARS-CoV-2 med virusspecifikke IgG-antistoffer.

POSITIV for IgM:* Der vises to streger. Der skal være en farvet streg i kontrollinjeområdet (C), og en farvet streg i IgM-testlinjeområdet. Resultatet er positivt for SARS-CoV-2 med virusspecifikke IgM-antistoffer.

***BEMÆRK:** Intensiteten af farven i IgG- og/eller IgM-testlinjeområdet svinger alt efter koncentrationen af SARS-CoV-2-antistoffer i prøven. Det betyder, at enhver farvenuance i IgG- og/eller IgM-testlinjeområdet angiver et positivt resultat.

NEGATIV: Der skal være en farvet streg i kontrollinjeområdet (C). Der vises ingen streg i IgG- og/eller IgM-testlinjeområdet.

UGYLDIG: Der fremkommer ingen kontrollinje. Utilstrækkelig buffermængde eller forkert fremgangsmåde er de mest sandsynlige årsager til manglende kontrollinje. Gennemgå proceduren, og gentag processen med en ny testkassette. Stop omgående med at bruge testsættet og kontakt den lokale forhandler, hvis problemet vedvarer.

11 | KVALITETSKONTROL

Der indgår en proceduremæssig kontrol i testen. En farvet linje, der vises i kontrolområdet (C), er den interne proceduremæssige kontrol. Den bekræfter, at prøvevolumen og fremgangsmåden er korrekt.

Selvom der ikke medfølger kontrolstandarder med sættet, anbefales det, at man tester positive og negative kontroller i overensstemmelse med god laboratoriskik for at bekræfte testproceduren og verificere korrekt udførelse af testen.



12 | BEGRÆNSNINGER

1. Et positivt IgG- eller IgM-testresultat er ikke ensbetydende med diagnosticering af en aktiv SARS-CoV-2-infektion. Der bør testes yderligere for SARS-CoV-2 RNA for at fastlægge patientens infektionsstatus.
2. Der kan opstå et falsk negativt resultat hos nogle patienter med tidlige symptomer. Gentag testen de følgende dage for at påvise serokonvertering. Ved debut af infektionen kan koncentrationen af SARS-CoV-2 IgM-antistof være så lav, at den ikke kan påvises.
3. BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) er kun beregnet til in vitro-diagnostik. Testen er udelukkende beregnet til påvisning af antistoffer mod SARS-CoV-2 i fuldblods-, serum- og plasmaprøver. Det er ikke muligt at fastlægge hverken den kvantitative værdi for eller hastigheden af forøgelse af koncentrationen af SARS-CoV-2-antistof med denne kvalitative test.
4. BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM) angiver kun, om der er forekomst af antistoffer mod SARS-CoV-2 i prøven, og testen bør ikke anvendes som det eneste kriterium til diagnosticering af SARS-CoV-2.
5. Fortsat forekomst eller fravær af antistoffer kan ikke anvendes til at fastlægge, om behandling er vellykket eller ej.
6. Resultater fra patienter med svækket immunforsvar skal fortolkes med forsigtighed.
7. Som med alle diagnostiske tests skal alle resultater fortolkes i sammenhæng med andre kliniske oplysninger, som lægen har adgang til.
8. Hvis testresultatet er negativt, men de kliniske symptomer varer ved, anbefales det at udføre yderligere undersøgelser under anvendelse af andre kliniske metoder. Et negativt resultat udelukker heller aldrig muligheden for, at patienten er smittet med SARS-CoV-2.

13 | FORVENTEDE VÆRDIER

Det tidligere stadie af en infektion med SARS-CoV-2 er kendetegnet ved forekomst af registrerbare IgM-antistoffer ca. 11 dage efter, at symptomerne begyndte. Det senere stadie af en infektion med SARS-CoV-2 er kendetegnet ved forøgelse af SARS-CoV-2-specifikt IgG. I størstedelen af tilfældene ledsages dette af et forhøjet niveau af IgM.

14 | FUNKTIONSDATA

Sensitivitet og specificitet

BIOSYNEX COVID-19 BSS-testen blev sammenlignet med klinisk diagnose (bekræftet). I forsøget indgik 466 prøver for IgM og 456 prøver for IgG.

IgM-resultater:

Sensitivitet: 92,6 %	Specificitet: 99,2 %
Nøjagtighed: 98 %	

IgG-resultater:

Sensitivitet: 100 %	Specificitet: 99,5 %
Nøjagtighed: 100 %	

Der blev udført en klinisk undersøgelse på Grand Hôpital de l'Est Francilien i Jossigny i Frankrig⁵. Formålet med undersøgelsen var at fastslå den kliniske ydeevne af forekomsten af antistoffer i PCR-positive patienter (138 PCR-positive prøver, herunder 129 med bekræftede symptomer). Den blev ledsaget af en specificitetsundersøgelse på 40 prøver, der var indsamlet før starten af pandemien. Resultaterne er sammenfattet i tabellerne nedenfor:

Forsinkelse mellem de kliniske symptomers opståen og en serologisk test.

	0-5 dage	6-10 dage	11-15 dage	> 13 dage
n	10	17	31	39
Positiv for IgG og IgM	2	10	24	36
Negativ for IgG, positiv for IgM	1	4	3	2
Positiv for IgG, negativ for IgM	0	0	1	1
Negativ for IgG og IgM	7	3	3	0
Samlet sensitivitet	30,0 %	82,4 %	90,3 %	100,0 %
Sensitivitet for IgM	30,0 %	82,4 %	87,1 %	97,4 %
Sensitivitet for IgG	20,0 %	58,8 %	80,6 %	94,9 %
PPV	100 %	100 %	100 %	100 %
NPV	85 %	93 %	93 %	100 %

Specificiteten er 100 % på 40 sera (indsamlet før december 2019)

Forsinkelse mellem positiv PCR og serologisk test

	1-5 dage	6-10 dage	> 10 dage
n	55	63	20
Positiv for IgG og IgM	31	51	16
Negativ for IgG, positiv for IgM	11	6	0
Positiv for IgG, negativ for IgM	0	1	3
Negativ for IgG og IgM	13	5	1
Samlet sensitivitet	76,4 %	92,1 %	95,0 %
Sensitivitet for IgM	76,4 %	90,5 %	80,0 %
Sensitivitet for IgG	56,4 %	82,5 %	95,0 %
PPV	100 %	100 %	100 %
NPV	75,5 %	88,9 %	97,6 %

PPV: positiv forudsigelsesværdi / NPV: negativ forudsigelsesværdi

Undersøgelse af prøvematrixer

For hver matrice blev 29 negative og 29 spikede prøver testet med fem testkassetter og aflæst af to uafhængige operatører. Med en overensstemmelse på 99 % eller

højere, når forskellige prøvematrixer blev afprøvet, kan det konkluderes, at analysen giver ækvivalent ydeevne ved test i serum, EDTA-fuldblod, EDTA-plasma, lithium-heparin fuldblod og lithium-heparin plasma.

Krydsreaktivitet

I alt blev 68 prøver testet. Der blev ikke observeret krydsreaktivitet med prøver, der var positive for anti-influenza A-virus, anti-influenza B-virus, anti-RSV, anti-adenovirus, HBsAg, anti-syfilis, anti-h. pylori, anti-HIV, anti-HCV og HAMA.. Resultaterne viste ingen krydsreaktivitet. Der blev observeret nogen krydsreaktivitet med prøver, der var positive for SARS-CoV-antistof og rheumatoid faktor. Det er muligt at krydsreagere med prøver, der er positive for MERS-CoV-antistof.

Interfererende stoffer

Følgende potentielt interfererende stoffer blev tilsat til prøver, der var negative og positive for SARS-CoV-2.

Acetaminofen: 20 mg/dL	Koffein: 20 mg/dL	Albumin: 2 g/dL
Acetylsalicylsyre: 20 mg/dL	Gentisinsyre: 20 mg/dL	Ethanol: 1%
Ascorbinsyre: 2 g/dL	Kreatinin: 200 mg/dL	Bilirubin: 1g/dL
Hæmoglobin: 1000 mg/dL	Oxalsyre: 60mg/dL	Urinsyre: 20mg/mL
Triglycerider: 500 mg/dL		

Ingen af stofferne i de koncentrationer, der blev testet, interfererede med prøven.

15 | LITTERATURLISTE

1. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011;81:85-164.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192.
3. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.
4. Lei et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. medRxiv preprint doi: doi.org/10.1101/2020.03.06.20031856
5. Ahmed TSOURIA, Perrine BOURGEOIS, Isabelle RAUZY, Laurine KRZECZOWSKI, Yannick COSTA du Laboratoire de biologie médicale, Evaluation BIOSYNEX COVID-19 BSS (IgG/IgM), Grand Hôpital de l'Est Francilien, data on file.

SYMBOLER

	OBS: Se Bruger-vejledningen		Test pr. sæt		Katalognummer
	Kun til in vitro-diagnostik		Opbevares ved 2-30°C		Må ikke genbruges
	Må ikke anvendes, hvis emballagen er beskadiget		Partinummer		Udløb
	Producent		Buffer		

IFU_SW40005A_DK_V04202011R01
Dato for seneste ændring: 11/2020

