

# NADAL<sup>®</sup> COVID-19 IgG/IgM Test (test cassette)

REF 243003N-25



<b>DE</b> Gebrauchsanweisung	2	<b>PT</b> Instruções de Utilização	26
<b>EN</b> Instructions for use	6	<b>CZ</b> Návod k použití	30
<b>FR</b> Instructions d'utilisation	10	<b>FI</b> Käyttöohje	34
<b>ES</b> Instrucciones de uso	14	<b>SE</b> Användarinstruktioner	38
<b>IT</b> Istruzioni per l'uso	18	<b>NL</b> Gebruiksaanwijzing	42
<b>PL</b> Sposób użycia	22	Symbols	47
		Our Teams	48



### 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 Plasmaproben 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 Infektionen 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 Plasmaproben.

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 roten Linie im Testlinienbereich „IgM“ und/oder „IgG“ deutet auf ein

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

Der Farbwechsel von einer blauen zu einer roten 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

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testkassetten\*
- 25 Einwegpipetten(5 µL)
- 1 Puffer „Buffer“ (3 mL)
- 1 Gebrauchsanweisung

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

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 Plasmaproben)
- 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.
- Verwenden Sie den Puffer nicht, wenn er Verfärbungen oder Trübungen aufweist. Verfärbungen oder Trübungen können ein Anzeichen für eine mikrobielle Kontamination sein.
- 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.
- Wenn Proben und Reagenzien vor der Testdurchführung nicht auf Raumtemperatur gebracht werden, kann dies die Sensitivität des Tests verringern. Fehlerhafte oder unsachgemäße Probenahme, Lagerung oder Transport können zu falsch negativen Testergebnissen führen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

## 8. Probenahme, -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 Plasmaproben sollten Probensammelbehälter mit Antikoagulanzen, wie EDTA, Citrat, Heparin oder Oxalat 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 3 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 7 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.

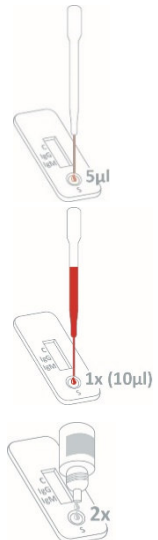
Wenn Proben versendet werden sollen, sollten diese unter Einhaltung von geltenden Vorschriften für den Transport ätiologischer Krankheitserreger verpackt werden.

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. **a) Für Serum- oder Plasmaproben:**  
Halten Sie die Pipette senkrecht, saugen Sie damit die Probe bis zur ersten Verbreiterung (ca. 5 µL) auf und geben Sie sie in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.
3. **b) Für Vollblutproben:**  
Halten Sie die Pipette senkrecht und geben Sie 1 Tropfen (ca. 10 µL) der Vollblutprobe in die Probenvertiefung (S) der Testkassette.
4. Halten Sie das Pufferfläschchen senkrecht und geben Sie 2 Tropfen Puffer in die Probenvertiefung (S) der Testkassette. **Vermeiden Sie dabei die Bildung von Luftblasen.**
5. Starten Sie den Timer.



6. Warten Sie darauf, dass die rote(n) Linie(n) erscheint/en. Werten Sie das Testergebnis nach genau 15 Minuten aus. Nach mehr als 15 Minuten keine Ergebnisse mehr auswerten.



15 min

Eine im Kontrolllinienbereich „C“ von blau zu rot wechselnde Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt 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.
- Ein High-Dose-Hook-Effekt kann auftreten, dabei nimmt die Farbintensität der Testlinien ab, weil die Konzentration von anti-SARS-CoV-2-IgM/-IgG zunimmt. Wenn ein High-Dose-Hook-Effekt vermutet wird, kann eine Probenverdünnung die Farbintensität der Testlinien erhöhen.

## 13. Erwartete Werte

Eine SARS-COV-2-Infektion ist durch das Vorhandensein von nachweisbaren IgM 3-7 Tage nach Auftreten erster Symptome gekennzeichnet. Im weiteren Verlauf der Infektion können auch IgG nachgewiesen werden. Anhaltende IgG-Spiegel in Proben nach SARS-COV-2-Infektionen können positive Testergebnisse verursachen, selbst wenn mittels PCR kein Erreger mehr nachgewiesen werden kann.

## 10. Testauswertung

### Positiv für IgM

Die blaue Linie im Kontrolllinienbereich „C“ färbt sich rot. Eine andere rote Linie erscheint im Testlinienbereich „IgM“.



### Positiv für IgG

Die blaue Linie im Kontrolllinienbereich „C“ färbt sich rot. Eine andere rote Linie erscheint im Testlinienbereich „IgG“.



### Positiv für IgG und IgM

Die blaue Linie im Kontrolllinienbereich „C“ färbt sich rot. Eine rote Linie erscheint im Testlinienbereich „IgM“ und eine weitere im Testlinienbereich „IgG“.

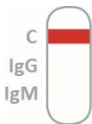


### Hinweis:

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 Farbtönung 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.

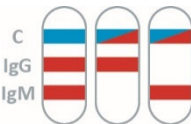
### Negativ

Die blaue Linie im Kontrolllinienbereich „C“ färbt sich rot. Keine Linien erscheinen im Testlinienbereich „IgM“ und „IgG“.



### Ungültig

Ergebnisse von den Tests, bei denen die blaue Linie im Kontrolllinienbereich „C“ nach der festgelegten Auswertzeit vollständig oder teilweise blau bleibt, 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:

## 14. Leistungsmerkmale des Tests

### Klinische Leistungsmerkmale

#### Diagnostische Sensitivität und Spezifität

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test wurde mit klinischen Proben von Patienten mit Symptomen von Lungenerkrankung oder Atemwegsinfektionen im Vergleich zu PCR evaluiert.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)	PCR		
	Positiv	Negativ	Total
	Positiv	74	2
Negativ	5	225	230
Total	79	227	306

Diagnostische Sensitivität: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostische Spezifität: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Gesamtübereinstimmung: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% Konfidenzintervall

Der NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test wurde mit klinischen Proben von rekonvaleszenten Patienten im Vergleich zu PCR evaluiert.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)	PCR		
	Positiv	Negativ	Total
	Positiv	82	3
Negativ	1	224	225
Total	83	227	310

Diagnostische Sensitivität: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostische Spezifität: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Gesamtübereinstimmung: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% Konfidenzintervall

### Analytische Leistungsmerkmale

#### Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze des NADAL® COVID-19 IgG/IgM Tests liegt bei 3,4 ng/mL für anti-SARS-CoV-2 IgG und 210 ng/mL für anti-SARS-CoV-2 IgM.

#### Interferierende Substanzen

Die Lösungen der folgenden potentiell interferierenden Substanzen wurden in 3 Versuchsreihen (ohne anti-SARS-CoV-2-Antikörper, versetzt mit anti-SARS-CoV-2-IgM und versetzt mit anti-SARS-CoV-2-IgG) getestet und zeigten bei den unten aufgelisteten Konzentrationen keine Interferenz mit dem NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

Acetylsalicylsäure	3,62 mmol/L
Albumin	50.000 mg/L
Amoxicillin	206 µmol/L
Ascorbinsäure	342 µmol/L
Bilirubin	50 mg/L
Chinin	148 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L
Ethambutol	58,7 µmol/L
Fluconazol	245 µmol/L
Hämoglobin	200.000 mg/L
Heparin	3000 U/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Isoniazid	292 µmol/L
Kaliumoxalat	2 mg/mL
Koffein	308 µmol/L
Loratadin	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L

Naproxen	2170 µmol/L
Natriumcitrat	5 mg/mL
Paroxetin	3,04 µmol/L
Rifampicin	78,1 µmol/L
Triglyceride	5000 mg/L

#### Kreuzreaktivität

ANA, anti-HSV-1-IgM, HAMA, anti-Chikungunya-Virus, anti-HSV-2-IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-*Rubella*-Virus-IgM, Lyme-Borreliose, anti-CMV-IgM, Syphilis, *P. falciparum*, anti-Dengue-Virus, Tuberkulose, *P. vivax*, anti-HAV-IgM, Gelbfieber, RF (hohe Titer), anti-HCV, anti-Zika-Virus, Toxoplasmose, anti-HEV-IgM, Chagas-Krankheit, Typhus, anti-HIV und anti-EBV-IgG-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.

#### Präzision

##### Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde durch das Testen von 10 Replikaten von negativen, anti-SARS-CoV-2-IgM stark und schwach positiven sowie anti-SARS-CoV-2-IgG stark und schwach positiven Plasmaproben bestimmt.

##### Reproduzierbarkeit

Die Reproduzierbarkeit wurde durch das Testen von jeweils 3 Replikaten von negativen, anti-SARS-CoV-2-IgM stark und schwach positiven sowie anti-SARS-CoV-2-IgG stark und schwach positiven Plasmaproben mit jeweils 3 unabhängigen Chargen des NADAL® COVID-19 IgG/IgM Tests bestimmt.

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

- 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,

Rev. 0, 2020-03-18 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 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 diarrhea. 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 red line in the test line region 'IgM' and/or 'IgG' indicates a positive result. The absence of a red line in the test line region 'IgM' and/or 'IgG' indicates a negative result.

The colour change from a blue line to a red one 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

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test cassettes\*
  - 25 disposable pipettes (5 µL)
  - 1 buffer (3 mL)
  - 1 package insert
- \*containing the preservative sodium azide: <0.02% (7.5 ng/test)

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 use the buffer if it is discoloured or turbid. Discolouration or turbidity may be a sign of microbial contamination.
- 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.
- Failure to bring specimens and reagents to room temperature prior to testing may decrease assay sensitivity. Inaccurate or inappropriate specimen collection, storage or transport may yield false negative 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 EDTA, citrate, heparin or 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 3 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 7 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.

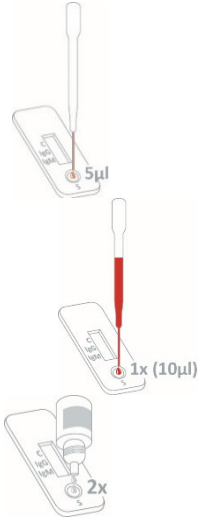
If specimens are to be shipped, they should be packed in compliance with all applicable regulations for the transportation of etiologic agents.

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. **a) For serum or plasma specimens:**  
Holding the pipette vertically, draw the specimen up to the first widening (approximately 5 µL) and add it to the specimen well (S) of the test cassette.



#### b) For venipuncture whole blood specimens:

Holding the pipette vertically, add 1 drop (approximately 10 µL) of a whole blood specimen to the specimen well (S) of the test cassette.

4. Holding the buffer bottle vertically, add 2 drops of buffer to the specimen well (S). **Avoid air bubbles forming.**

5. Start the timer.

6. Wait for the red line(s) to appear. Read the test result after exactly 15 minutes. Do not interpret the result after more than 15 minutes.



### 10. Result Interpretation

#### Positive for IgM

The blue line in the control line region 'C' turns red. Another red line develops in the test line region 'IgM'.



#### Positive for IgG

The blue line in the control line region 'C' turns red. Another red line develops in the test line region 'IgG'.



#### Positive for IgG and IgM

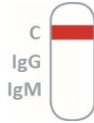
The blue line in the control line region 'C' turns red. A red line develops in the test line region 'IgM' and another one develops in the test line region 'IgG'.



**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

The blue line in the control line region 'C' turns red. No lines develop in the test line region 'IgM' and 'IgG'.



#### Invalid

Results from any test where the blue line in the control line region 'C' remains completely or partially blue 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:

The line turning from blue to red 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.
- A high-dose hook effect may occur where the colour intensity of test lines decreases as the concentration of anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG increases. If a high-dose hook effect is suspected, the dilution of specimens may increase the colour intensity of test lines.

#### 13. Expected Values

SARS-COV-2 infection is characterised by the presence of detectable IgM 3-7 days after the onset of the first symptoms. Later in the course of infection, IgG may also be detected. 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 using clinical specimens from patients with symptoms of pneumonia or respiratory infections in comparison with a PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)	PCR		
	Positive	Negative	Total
Positive	74	2	76
Negative	5	225	230
Total	79	227	306

Diagnostic sensitivity: 93.7% (86.0% - 97.3%)\*

Diagnostic specificity: 99.1% (96.8% - 99.8%)\*

Overall agreement: 97.7% (95.4% - 98.9%)\*

\*95% confidence interval

The NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test was evaluated using clinical specimens from convalescent patients in comparison with a PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)	PCR		
	Positive	Negative	Total
Positive	82	3	85
Negative	1	224	225
Total	83	227	310

Diagnostic sensitivity: 98.8% (93.5% - 99.8%)\*

Diagnostic specificity: 98.7% (96.2% - 99.5%)\*

Overall agreement: 98.7% (96.7% - 99.5%)\*

\*95% confidence interval

##### Analytical performance

##### Detection limit

The detection limit of the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is 3.4 ng/mL for anti-SARS-CoV-2 IgG and 210 ng/mL for anti-SARS-CoV-2 IgM.



### Interfering substances

Solutions of the following potentially interfering substances were tested in 3 test series (without anti-SARS-CoV-2 antibodies, spiked with anti-SARS-CoV-2 IgM and spiked with anti-SARS-CoV-2 IgG) and showed no interference with the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test at the concentrations listed below.

Acetylsalicylic acid	3.62 mmol/L
Albumin	50,000 mg/L
Amoxicillin	206 µmol/L
Ascorbic acid	342 µmol/L
Bilirubin	50 mg/L
Caffeine	308 µmol/L
EDTA	3.4 µmol/L
Ethanol	86.8 mmol/L
Ethambutol	58.7 µmol/L
Fluconazole	245 µmol/L
Haemoglobin	200,000 mg/L
Heparin	3000 U/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Isoniazid	292 µmol/L
Loratadin	0.78 µmol/L
Nadolol	3.88 µmol/L
Naproxen	2170 µmol/L
Paroxetine	3.04 µmol/L
Potassium oxalate	2 mg/mL
Quinine	148 µmol/L
Rifampicin	78.1 µmol/L
Sodium citrate	5 mg/mL
Triglycerides	5000 mg/L

- 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,

Rev. 0, 2020-03-18 OM

### Cross-reactivity

ANA, anti-HSV-1 IgM, HAMA, anti-chikungunya virus, anti-HSV-2 IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-rubella virus IgM, Lyme borreliosis, anti-CMV IgM, syphilis, *P. falciparum*, anti-dengue virus, tuberculosis, *P. vivax*, anti-HAV IgM, yellow fever, RF (high titre), anti-HCV, anti-Zika virus, toxoplasmosis, anti-HEV IgM, Chagas disease, typhoid fever, anti-HIV and anti-EBV IgG 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.

### Precision

#### Repeatability

Repeatability was established by testing 10 replicates of negative, anti-SARS-CoV-2 IgM strong and weak positive as well as anti-SARS-CoV-2 IgG strong and weak positive plasma specimens.

#### Reproducibility

Reproducibility was established by testing 3 replicates of negative, anti-SARS-CoV-2 IgM strong and weak positive as well as anti-SARS-CoV-2 IgG strong and weak positive plasma specimens with each of 3 independent lots of the NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

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

- 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

### 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, réalisé 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 premiers 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 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 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 rouge dans la zone de test « IgM » et/ou « IgG » indique un résultat positif. L'absence

d'une ligne rouge dans la zone de test « IgM » et/ou « IgG » indique un résultat négatif. Le changement de couleur, du bleu au rouge, de 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

- 25 cassettes NADAL® COVID-19 IgG/IgM\*
- 25 pipettes à usage unique (5 µL)
- 1 solution tampon « Buffer » (3 ml)
- 1 notice d'utilisation

\*Contient de l'azide de sodium comme conservateur : < 0,02% (7,5 ng/test)

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, récipients 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 le test après expiration de la date de péremption.
- Ne pas utiliser les composants du kit 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 (fenêtre 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 kits.
- Ne pas utiliser le tampon s'il présente une décoloration ou une turbidité. Une décoloration ou une turbidité peut être un signe de contamination microbienne.

- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation des échantillons et des tests.
- Lors de la manipulation des échantillons, 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/ou l'état sanitaire des animaux ne garantit pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses et sont à manipuler en appliquant les mesures de précaution nécessaires (par ex. éviter d'avaler ou d'inhaler).
- La température peut influencer les résultats du test.
- La sensibilité du test peut être réduite si les échantillons et réactifs n'ont pas été amenés à température ambiante avant l'exécution du test. Un prélèvement des échantillons incorrect ou inapproprié, ainsi que la conservation ou le transport, peuvent conduire à des résultats de test faux négatifs.
- 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

Pour prélever des échantillons de sang total ou de plasma par ponction veineuse, il faut utiliser des récipients collecteurs contenant des anticoagulants tels que EDTA, citrate, héparine ou oxalate.

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 3 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 7 jours entre 2 et 8°C. Pour une conservation plus longue, ils doivent être conservés à une température de -20°C.




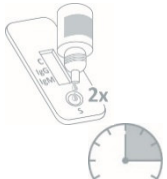
Avant de commencer le test, amener les échantillons à température ambiante. Les échantillons congelés doivent être complètement décongelés et bien mélangés avant la réalisation du test. Ne pas répéter les cycles de congélation-décongélation.

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

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

#### 9. Procédure du test

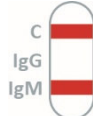
**Amener tous les tests, échantillons, solutions et/ou contrôles à température ambiante (entre 15 et 30°C) avant la réalisation du test.**

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. Inscrire sur la cassette le numéro d'identification du patient ou du contrôle.
2. Placer la cassette sur une surface propre et plane.
3. **a) Pour les échantillons de sérum ou de plasma :**  
Tenir la pipette à la verticale, aspirer ainsi l'échantillon jusqu'au premier élargissement (env. 5 µl) et le déposer dans le puits de dépôt (S) de la cassette.
 
- b) Pour les échantillons de sang total :**  
Tenir la pipette à la verticale et déposer 1 goutte (env. 10 µl) de l'échantillon de sang total dans le puits de dépôt (S) de la cassette.
 
4. Tenir le flacon de solution tampon à la verticale et déposer 2 gouttes de solution tampon dans le puits de dépôt (S) du tampon de la cassette test. **Éviter la formation de bulles d'air.**

5. Démarrer le chronomètre.
6. Attendre que la/les ligne(s) rouge(s) apparaisse(nt). Interpréter le résultat du test après exactement 15 minutes. Ne plus interpréter le résultat du test après 15 minutes.
 

## 10. Interprétation des résultats

### Résultat positif au test d'IgM

La ligne bleue dans la zone de contrôle « C » devient rouge. Une autre ligne rouge apparaît dans la zone de test « IgM ».



### Résultat positif au test d'IgG

La ligne bleue dans la zone de contrôle « C » devient rouge. Une autre ligne rouge apparaît dans la zone de test « IgG ».



### Résultat positif au test d'IgG et IgM

La ligne bleue dans la zone de contrôle « C » devient rouge. Une ligne rouge apparaît dans la zone de test « IgM » et une autre dans la zone de test « IgG ».



### 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. Notez que ce test est uniquement un test qualitatif et qu'il ne peut déterminer la concentration en analytes dans l'échantillon.

### Négatif

La ligne bleue dans la zone de contrôle « C » devient rouge. Aucune ligne n'est visible dans la zone de test « IgM » et « IgG ».



### Non valide

Les résultats des tests sur lesquels la ligne bleue dans la zone de contrôle « C » reste entièrement ou partiellement bleue, après le temps d'évaluation imparti, doivent être rejetés. Contrôler la procédure d'exécution du test et renouveler le test avec une nouvelle cassette. Si le problème persiste, ne plus utiliser le kit de test et contacter votre distributeur.

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



## 11. Contrôle qualité

La cassette de test contient un contrôle de procédure interne : Une ligne passant du bleu au rouge 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 effectuée correctement 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 ne doit être utilisé que pour 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.
- Comme pour tous les tests de diagnostic, tous les résultats doivent être évalués en lien avec les autres informations cliniques qui sont à la disposition du médecin.
- 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 continue 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.
- Un effet crochet peut survenir, l'intensité des lignes de test diminue alors parce que la concentration des IgM/IgG anti-SARS-CoV-2 augmente. En cas de suspicion d'effet crochet, une dilution des échantillons peut augmenter l'intensité des lignes de test.

## 13. Valeurs attendues

Une infection au SARS-CoV-2 est caractérisée par la présence d'IgM détectables 3 à 7 jours après l'apparition des premiers symptômes. Des IgG peuvent également être décelées au fur et à mesure de la progression de l'infection. Des niveaux persistants de concentration d'IgG dans les échantillons après une infection au SARS-CoV-2 peuvent entraîner des résultats positifs, même si aucun agent infectieux n'est plus détecté par PCR.

## 14. Performances du test

### Performances cliniques

#### Sensibilité et spécificité diagnostiques

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM, réalisé avec des échantillons cliniques de patients présentant des symptômes de pneumonie ou d'infections des voies respiratoires, a été comparé à une étude PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)		PCR		
		Positif	Négatif	Total
	Positif	74	2	76
Négatif	5	225	230	
Total	79	227	306	

Sensibilité diagnostique : 93,7 % (86,0 % - 97,3 %)\*

Spécificité diagnostique : 99,1 % (96,8 % - 99,8 %)\*

Concordance totale : 97,7 % (95,4 % - 98,9 %)\*

\*95 % intervalle de confiance

Le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM, réalisé avec des échantillons cliniques de patients convalescents, a été comparé à une étude PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)		PCR		
		Positif	Négatif	Total
	Positif	82	3	85
Négatif	1	224	225	
Total	83	227	310	

Sensibilité diagnostique : 98,8 % (93,5 % - 99,8 %)\*

Spécificité diagnostique : 98,7 % (96,2 % - 99,5 %)\*

Concordance totale : 98,7 % (96,7 % - 99,5 %)\*

\*95 % intervalle de confiance

#### Performances analytiques

##### Seuil de détection

Le seuil de détection du test NADAL® COVID-19 IgG/IgM se situe à 3,4 ng/mL pour les IgG anti-SARS-CoV-2 et 210 ng/mL pour les IgM anti-SARS-CoV-2.

##### Substances interférentes

Les solutions des substances potentiellement interférentes suivantes ont été testées dans 3 séries d'essais (sans anticorps anti-SARS-CoV-2, mélangées avec des IgM anti-SARS-CoV-2 et mélangées avec des IgG anti-SARS-CoV-2) et n'ont montré, pour les concentrations listées ci-dessous, aucune interférence avec le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Acide acétylsalicylique	3,62 mmol/L
Albumine	50.000 mg/L
Amoxicilline	206 µmol/L
Acide ascorbique	342 µmol/L
Bilirubine	50 mg/L
Quinine	148 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L
Ethambutol	58,7 µmol/L
Fluconazole	245 µmol/L
Hémoglobine	200.000 mg/L
Héparine	3000 U/L
Ibuprofène	2425 µmol/L
Isoniazide	292 µmol/L
Oxalate de potassium	2 mg/mL
Caféine	308 µmol/L
Loratadine	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxène	2170 µmol/L
Citrate de sodium	5 mg/mL
Paroxétine	3,04 µmol/L
Rifampicine	78,1 µmol/L
Triglycérides	5000 mg/L

#### Réaction croisée

Des tests ont été réalisés avec le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM sur des échantillons positifs à : ANA, IgM anti-HSV-1, HAMA, virus anti-Chikungunya, IgM anti-HSV-2, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, IgM virus anti-Rubella, borréliose de Lyme, IgM anti-CMV, Syphilis, *P. falciparum*, Virus anti-Dengue, tuberculose, *P. vivax*, IgM anti-HAV, fièvre jaune, FR (titres élevés), anti-HCV, virus anti-Zika, Toxoplasmose, IgM anti-HEV, maladie de Chagas, typhus, anti-HIV et IgG anti-EBV. Aucune réactivité croisée avec les échantillons n'a été observée lors de la détection avec le test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

#### Précision

##### Répétabilité

La répétabilité a pu être déterminée en testant 10 reproductions d'échantillons de plasma négatifs, fortement et faiblement positifs aux IgM anti-SARS-CoV-2 ainsi que fortement et faiblement positifs aux IgG anti-SARS-CoV-2.

##### Reproductibilité

La reproductibilité a pu être déterminée en testant respectivement 3 reproductions d'échantillons de plasma négatifs, fortement et faiblement positifs aux IgM anti-SARS-CoV-2 ainsi que fortement et faiblement positifs aux IgG anti-SARS-CoV-2 avec 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

- 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,

Rev. 0, 2020-03-18 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) las IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 pueden estar por debajo del punto de corte del test. Este test está indicado para el uso como ayuda en el diagnóstico de las infecciones 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 la 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 desarrollan 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 se 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 fallecido alrededor del 2% de las personas infectadas.

La COVID-19 se transmite a través de las 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 la 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.

La región de la línea de test "IgM" de la membrana se encuentra recubierta por IgM antihumana y la región de la línea de test "IgG" está recubierta por IgG antihumana. 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 las IgM e IgG antihumanas en la región de test "IgM" e "IgG" de la membrana. La presencia de una línea roja en la región de test "IgM" y/o "IgG" indica un resultado positivo. La ausencia de

una línea roja en la región de test "IgM" y/o "IgG" indica un resultado negativo.

El cambio de color de una línea azul a una roja 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

- 25 test en casete NADAL® COVID-19 IgG/IgM\*
- 25 pipetas desechables (5 µL)
- 1 búfer (3 mL)
- 1 manual de instrucciones

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

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 (adecuados para el material de muestra que se va a analizar)
- Centrifugadora (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 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 intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits.
- No utilice el búfer si está descolorido o turbio. La decoloración o la turbidez pueden ser un signo de contaminación microbiana.

- 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 todas las muestras como si contuvieran agentes infecciosos. Siga las precauciones establecidas para los riesgos microbiológicos en todos los procedimientos y las directrices estándar para la eliminación apropiada 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.
- Si no se llevan las muestras y los reactivos a temperatura ambiente antes de la prueba, puede disminuir la sensibilidad del test. La recogida, el almacenamiento o el transporte de muestras incorrectos o inadecuados puede dar lugar a resultados falsos negativos.
- 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 hacia 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 punción.

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

### Muestras de sangre completa obtenida por punción venosa

Para la preparación de muestras de sangre completa venosa o plasma deben utilizarse recipientes que contengan anticoagulantes, como EDTA, citrato, heparina u oxalato.

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 el test se va a realizar en los 3 días posteriores a la recolección de la muestra, almacene a 2-8°C la sangre completa recolectada por punción venosa.

No congele las muestras de sangre completa.

### Muestras de suero y plasma

Separe el suero o plasma de la sangre tan pronto como sea 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 7 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 ser completamente descongeladas y mezcladas bien antes de realizar el test. Evite los ciclos repetidos de congelado y descongelado de las muestras.

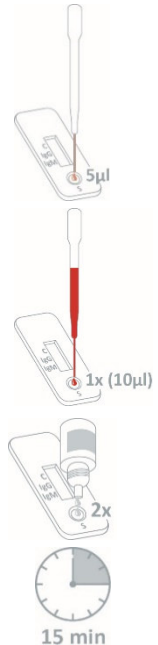
Si las muestras se van a transportar, se deben empaquetar de acuerdo con las regulaciones aplicables para el transporte de agentes etiológicos.

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. Obtendrá los mejores resultados si realiza el test 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. **a) Para muestras de suero o plasma:**  
Sosteniendo la pipeta en posición vertical, aspire la muestra hasta el primer ensanchamiento (aproximadamente 5 µL) y añádala al pocillo de muestras (S) del casete de test.
- b) Para muestras de sangre completa obtenida por punción venosa:**  
Sosteniendo la pipeta en posición vertical, añada 1 gota (aproximadamente 10 µL) de la muestra de sangre completa al pocillo de muestras (S) del casete de test.
4. Sosteniendo el bote del búfer en posición vertical, añada 2 gotas del búfer al pocillo de muestras (S). **Evite la formación de burbujas de aire.**
5. Active el cronómetro.
6. Espere a que aparezca(n) la(s) línea(s) coloreada(s). Lea el resultado del test a los 15 minutos exactamente. No interprete los resultados después de más de 15 minutos.



## 10. Interpretación del resultado

### Positivo para IgM

La línea azul en la región de la línea de control "C" se vuelve roja. En la región de la línea de test "IgM" aparece otra línea roja.



### Positivo para IgG

La línea azul en la región de la línea de control "C" se vuelve roja. Se desarrolla otra línea roja en la región de la línea de test "IgG".



### Positivo para IgG e IgM

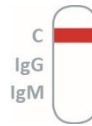
La línea azul en la región de la línea de control "C" se vuelve roja. Se desarrolla una línea roja en la región de la línea de test "IgM" y otra en la región de la línea de test "IgG".



**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

La línea azul en la región de la línea de control "C" se vuelve roja. No se desarrollan líneas en la región de la línea de test "IgM" e "IgG".



### No válido

Los resultados de cualquier test donde la línea azul en la región de la línea de control "C" permanezca total o parcialmente azul al tiempo de lectura especificado deben ser descartados. 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 que pasa del azul al rojo en la región de la línea de control "C" se considera un control de procedimiento interno. 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 inicio 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 con PCR, ya que los anticuerpos todavía están 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.
- Puede producirse un efecto hook de alta dosis cuando la intensidad de color de las líneas de test disminuye a medida que aumenta la concentración de IgM/IgG anti-SARS-CoV-2. Si se sospecha un efecto hook de alta dosis, la dilución de las muestras puede aumentar la intensidad del color de las líneas de test.

## 13. Valores esperados

La infección por SARS-COV-2 se caracteriza por la presencia de IgM detectable 3-7 días después de la aparición de los primeros síntomas. Más tarde en el curso de la infección, también se puede detectar IgG. Los niveles persistentes de IgG en las muestras después de las infecciones por SARS-COV-2 pueden causar resultados positivos en los test incluso si el patógeno ya no se puede detectar con PCR.

## 14. Características del rendimiento

### Rendimiento clínico

#### Sensibilidad y especificidad de diagnóstico

El test NADAL® COVID-19 IgG/IgM fue evaluado usando muestras clínicas de pacientes con síntomas de neumonía o infecciones respiratorias en comparación con PCR.



Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgM)		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
		Positivo	74	2
Negativo	5	225	230	
Total	79	227	306	

Sensibilidad de diagnóstico: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Especificidad de diagnóstico: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Concordancia general: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% de intervalo de confianza

Se evaluó el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM usando muestras clínicas de pacientes convalecientes en comparación con PCR.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgG)		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
		Positivo	82	3
Negativo	1	224	225	
Total	83	227	310	

Sensibilidad de diagnóstico: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Especificidad de diagnóstico: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Concordancia general: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% de intervalo de confianza

#### Rendimiento analítico

##### Punto de corte

El punto de corte del test NADAL® COVID-19 IgG/IgM es de 3,4 ng/mL para IgG anti-SARS-CoV-2 y de 210 ng/mL para IgM anti-SARS-CoV-2.

##### Sustancias interferentes

Se analizaron soluciones de las siguientes sustancias potencialmente interferentes en series de 3 test (sin anticuerpos anti-SARS-CoV-2, enriquecidas con anti-SARS-CoV-2 IgM y con anti-SARS-CoV-2 IgG) y no mostraron ninguna interferencia con el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM a las concentraciones que se indican a continuación.

Ácido acetilsalicílico	3,62 mmol/L
Albúmina	50.000 mg/L
Amoxicilina	206 µmol/L
Ácido ascórbico	342 µmol/L
Bilirrubina	50 mg/L
Cafeína	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Etanol	86,8 mmol/L
Etambutol	58,7 µmol/L
Fluconazol	245 µmol/L
Hemoglobina	200,000 mg/L
Heparina	3.000 U/L
Ibuprofeno	2425 µmol/L
Isoniazida	292 µmol/L
Loratadina	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxeno	2170 µmol/L
Paroxetina	3,04 µmol/L
Oxalato de potasio	2 mg/mL
Quinina	148 µmol/L
Rifampicina	78,1 µmol/L
Citrato de sodio	5 mg/mL
Triglicéridos	5000 mg/L

##### Reacciones cruzadas

Se analizaron muestras positivas de ANA, IgM anti-VHS-1, HAMA, anti-chikungunya, IgM anti-VHS-2, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, IgM anti-rubeola, Lyme borreliosis, IgM anti-CMV, sífilis, *P. falciparum*, anti-dengue, tuberculosis, *P. vivax*, IgM anti-HAV, fiebre amarilla, FR (título alto), anti-VHC, anti-Zika, toxoplasmosis, IgM anti-VHE, enfermedad de Chagas, fiebre tifoidea, anti-VIH e IgG anti-VEB usando el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM. No se observaron reacciones cruzadas con las muestras cuando se analizaron con el test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

##### Precisión

##### Repetibilidad

La repetibilidad se estableció analizando 10 réplicas de muestras de plasma negativas, fuerte y débilmente positivas para IgM anti-SARS-CoV-2 y fuerte y débilmente positivas para IgG anti-SARS-CoV-2.

##### Reproducibilidad

La reproducibilidad se estableció analizando 3 réplicas de muestras de plasma negativas, fuerte y débilmente positivas para IgM anti-SARS-CoV-2, así como fuerte y débilmente positivas para IgG anti-SARS-CoV-2, con cada uno de los 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

- 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, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502,

Rev. 0, 2020-03-18 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) 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 campioni di 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

- 25 test NADAL® COVID-19 IgG/IgM; test a cassetta\*
- 25 pipette monouso (5 µL)
- 1 soluzione "buffer" (3 mL)\*\*
- 1 istruzioni per l'uso

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

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

### 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. Fare attenzione a proteggere i componenti del kit di test dalla contaminazione. Non utilizzare i componenti del kit di test 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 utilizzare il tampone se è scolorito o torbido.
- Lo scolorimento o la torbidità può essere un segno di contaminazione microbica.
- 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.
- Se non si portano i campioni e i reagenti a temperatura ambiente prima del test, la sensibilità del test può diminuire. La raccolta, la conservazione o il trasporto inappropriati dei campioni può dare risultati falsi negativi.
- 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 EDTA, citrato, eparina o ossalato 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 3 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 7 giorni. Per conservazioni prolungate, i campioni vanno conservati a -20°C.


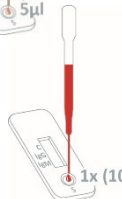
Portare i campioni a temperatura ambiente prima di eseguire il test. I campioni congelati vanno fatti scongelare completamente e mescolati adeguatamente prima di eseguire il test. Evitare episodi ripetuti di congelamento e scongelamento dei campioni.

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

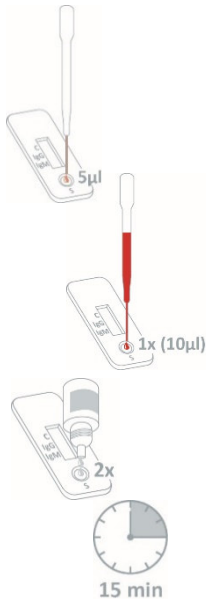
I campioni itterici, lipemici, emolizzati, trattati termicamente e contaminati possono portare a risultati imprecisi del test.

### 9. Procedura del Test

**Portare i test, i campioni, soluzioni e/o controlli a temperatura ambiente (15-30°C) 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. **a) Per i campioni di siero o plasma:** Tenendo la pipetta in verticale, aspirare il campione fino al primo allargamento (circa 5 µL) e aggiungere il campione al pozzetto (S) della cassetta del test.
 
- b) Per i campioni di sangue intero prelevato tramite prelievo venoso:** Tenendo la pipetta in verticale, aggiungere 1 goccia (circa 10 µL) di sangue intero al pozzetto (S) della cassetta del test.
 
4. Tenendo il flacone del tampone in verticale, aggiungere 2 gocce di soluzione al pozzetto di raccolta del campione (S). **Evitare la formazione di bolle d'aria.**

5. Avviare il timer.
6. Attendere la comparsa delle linee rosse. Leggere il risultato del test entro 15 minuti esatti. Non interpretare i risultati dopo più di 15 minuti.



### 10. Interpretazione dei risultati

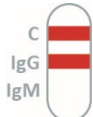
#### Positivo per IgM

La linea blu nella regione della linea di controllo (C) diventa rossa. Un'altra linea rossa si sviluppa nella regione della linea del test per "IgM".



**Positivo per IgG**

La linea blu nella regione della linea di controllo (C) diventa rossa. Un'altra linea rossa si sviluppa nella regione della linea del test per "IgG".

**Positivo per IgG ed IgM**

La linea blu nella regione della linea di controllo (C) diventa rossa. Un'altra linea rossa si sviluppa nella regione della linea del test per "IgG" e una nella regione della linea del test per "IgM".



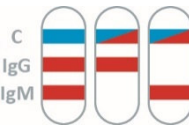
**Nota:** L'intensità del colore nella regione della linea del test "IgG ed IgM" può variare a seconda della concentrazione di anticorpi anti-SARS-CoV-2 nel campione. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test per "IgG" o "IgM" va considerata come indicativa di un risultato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

**Negativo**

La linea blu nella regione della linea di controllo (C) diventa rossa. Non compare alcuna linea nella regione della linea del test "IgM" ed "IgG".

**Non valido**

I risultati di qualsiasi test in cui la linea blu nella regione della linea di controllo "C" rimane completamente o parzialmente blu al tempo di lettura specificato devono essere scartati. 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.
- Un effetto hook ad alto dosaggio può verificarsi quando l'intensità del colore delle linee di test diminuisce con l'aumentare della concentrazione di anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG. Se si sospetta un effetto hook ad alto dosaggio, la diluizione dei campioni può aumentare l'intensità del colore delle linee di test.

**13. Valori attesi**

L'infezione primaria da SARS-COV-2 è caratterizzata dalla presenza di IgM rilevabili 3-7 giorni dopo l'inizio dei primi sintomi. In seguito, durante il corso dell'infezione, potrebbero essere rilevati IgG. 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 dopo che la concentrazione dell'agente patogeno nel sangue è diminuita al di sotto del limite di rilevazione della PCR.

**14. Caratteristiche Tecniche****Performance clinica****Sensibilità e Specificità diagnostica:**

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è stato valutato utilizzando campioni clinici prelevati da pazienti con sintomi di polmonite o infezioni respiratorie in confronto ad un test PCR tra i principali disponibili in commercio.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgM)	PCR		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	74	2	76
Negativo	5	225	230
Totale	79	227	306

Diagnostic sensitivity: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostic specificity: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Overall agreement: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% Accuratezza

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test è stato valutato utilizzando campioni clinici di pazienti convalescenti in confronto a un test PCR.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgG)	PCR		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	82	3	85
Negativo	1	224	225
Totale	83	227	310

Diagnostic sensitivity: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostic specificity: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Overall agreement: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% Accuratezza

### Performance Analitica

#### Limiti di rilevamento

Il limite di rilevazione del test NADAL® COVID-19 IgG/IgM è 3,4 ng/mL per IgG anti-SARS-CoV-2 e 210 ng/mL per IgM anti-SARS-CoV-2.

#### Sostanze interferenti

Soluzioni delle seguenti sostanze potenzialmente interferenti sono stati testati in 3 serie di test (senza anticorpi anti-SARS-CoV-2, alterate con IgM anti-SARS-CoV-2 e anti-SARS-CoV-2 IgG) e non hanno mostrato alcuna interferenza con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM alle concentrazioni elencate di seguito.

Acido salicilico	3,62 mmol/L
Albumina	50.000 mg/L
Amoxicillina	206 µmol/L
Acido Ascorbico	342 µmol/L
Bilirubina	50 mg/L
Caffeina	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Etanolo	86,8 mmol/L
Etambutolo	58,7 µmol/L
Fluconazolo	245 µmol/L
Emoglobina	200.000 mg/L
Eparina	3.000 U/L
Ibuprofene	2425 µmol/L
Isoniazide	292 µmol/L
Loratadina	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxen	2170 µmol/L
Paroxetina	3,04 µmol/L
Ossalato di potassio	2 mg/mL
Quinina	148 µmol/L
Rifampicina	78,1 µmol/L
Citrato di sodio	5 mg/mL
Trigliceridi	5000 mg/L

#### Reattività incrociata

I campioni positivi a ANA, anti-HSV-1 IgM, HAMA, virus anti-chikungunya, anti-HSV-2 IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-rubella virus IgM, borreliosi di Lyme, anti-CMV IgM, sifilide, *P. falciparum*, virus anti-dengue, tubercolosi, *P. vivax*, anti-HAV IgM, febbre gialla, RF (titolo alto), anti-HCV, anti-Zika virus, toxoplasmosi, anti-HEV IgM, malattia di Chagas, febbre tifoide, anti-HIV e anti-EBV IgG, sono stati testati con il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Non è stata osservata alcuna reazione incrociata con i campioni testati utilizzando il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

### Precisione

#### Ripetibilità

La ripetibilità è stata stabilita testando 10 repliche di campioni negativi, anti-SARS-CoV-2 IgM forte e basso positivo così come campioni di plasma anti-SARS-CoV-2 IgG forte e basso positivo.

#### Riproducibilità

La riproducibilità è stata stabilita testando 3 repliche di campioni di plasma negativo, anti-SARS-CoV-2 IgM forte e debole positivo e anti-SARS-CoV-2 IgG forte e debole positivo con ciascuno dei 3 lotti indipendenti del test NADAL® COVID-19 IgG/IgM.

Il test NADAL® COVID-19 IgG/IgM ha dimostrato una ripetibilità e riproducibilità accettabile. 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, TrendsMicrobiol 2016;24:490-502,

Rev. 0, 2020-03-18 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 ludzkiej, surowicy lub osocza pacjentów z objawami (patrz punkt 12. "Ograniczenia testu"). Należy zauważyć, że IgG przeciw-SARS-CoV-2 i IgM mogą znajdować się poniżej granicy wykrywalności testu we wczesnych stadiach infekcji (3 do 7 dni po wystąpieniu objawów). Test ma na celu pomóc w diagnozowaniu zakażeń SARS-CoV-2. Test nie jest zautomatyzowany 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 Wuhan w Chinach, w grudniu 2019 roku. Najczęstsze objawy COVID-19 to gorączka, suchy kaszel, zmęczenie, wydzielanie płociny, 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%) dochodzi do siebie po chorobie bez potrzeby specjalnego leczenia. Około jedna na sześć osób zarażonych COVID-19 poważnie zachoruje 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 zarażonych osób, przez 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 chorzy mogą już zarażać innych, 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.

Przeciw ludzkie IgM są wstępnie powlekane w obszarze linii testowej „IgM”, a przeciw-ludzkie 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-ludzką IgM i anty-ludzką IgG w obszarze linii testowej „IgM” i „IgG” błony. Obecność czerwonej linii w obszarze linii testowej „IgM” i / lub „IgG” wskazuje na wynik dodatni. Brak czerwonej linii w obszarze linii testowej „IgM” i/lub „IgG” wskazuje na wynik ujemny.

Zmiana koloru linii z niebieskiej na czerwoną w obszarze linii kontrolnej „C” służy jako kontrola procesu i wskazuje, że

podano wystarczającą objętość próbki i że membrana jest wystarczająco nasączona.

### 4. Materiały zawarte w zestawie

- 25 testów kasetowych NADAL® COVID-19 IgG/IgM\*
- 25 pipet jednorazowych (5 µl)
- 1 Bufor „Buffer” (3 mL)
- 1 Instrukcja obsługi

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

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)
- Płytki alkoholowe
- 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 dozujących, zbiorników lub probówek, 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 używać bufora, jeśli pojawiła się zmiana koloru lub zmętnienie. Przebarwienia lub zmętnienie mogą być oznaką zanieczyszczenia mikrobiologicznego.
- 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 odczynnik zakazne. 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 gwarantuje braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakazne. Postępując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności, np. unikać pokłnięcia lub wdychania.
- Temperatura otoczenia może wpływać na wyniki testu.
- Jeśli próbki i odczynniki nie zostaną doprowadzone do temperatury pokojowej przed przeprowadzeniem testu, może to zmniejszyć czułość testu. Nieprawidłowe lub niewłaściwe pobieranie próbek, nieodpowiednie przechowywanie i transport może spowodować fałszywie ujemne wyniki testów.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutilizowane 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 sterylnego nakłuwacza. Wyrzucić pierwszą kroplę krwi.
- Pocierać ostrożnie dłoń od nadgarstka do powierzchni dłoni 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 próbek krwi pełnej krwi żylny lub osocza powinny być używane pojemniki na próbki z antykoagulantami, takimi jak EDTA, cytrynian, heparyna lub szczawian.

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 3 dni po pobraniu próbki.

Nie zamrażać próbek z krwi pełnej.

#### Próbki surowicy i osocza

Jak najszybciej rozdzielić surowicę lub osocze z 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 przy temperaturze 2-8°C do 7 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

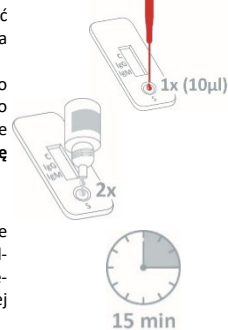
**Przed przeprowadzeniem testu, doprowadzić wszystkie testy, próbki i/albo kontrole do temperatury pokojowej (15-30°C).**

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. Oznacz kasetę testową z danymi pacjenta lub identyfikacją kontrolną.
2. Kasetę testową połóż na czystą i równą powierzchnię.
3. **a) dla próbek surowicy lub osocza:** trzymać pipetę pionowo, użyć jej, aby odessać próbkę do pierwszego rozszerzenia (około 5 µl) i dodać ją do zagłębienia na próbkę (S) na kasecie testowej.



#### b) dla próbek krwi pełnej:

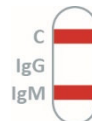
- trzymać pipetę pionowo i dodać 1 kroplę (około 10 µl) do zagłębienia na próbkę (S) na kasecie testowej.
4. Trzymać fiolkę z buforem pionowo i dodać 2 krople buforu do zagłębienia na próbkę (S) na kasecie testowej. **Unikać tworzenia się pęcherzyków powietrza.**
5. Włączyć stoper.
6. Zaczekać, aż pojawią się czerwone linie. Wynik interpretować dokładnie po 15 minutach. Nie interpretować wyników po upływie więcej jak 15 minut.



### 10. Interpretacja wyników

#### Pozytywny dla IgM

Niebieska linia w obszarze linii kontrolnej „C” zmieni kolor na czerwony. Kolejna czerwona linia pojawi się w obszarze linii testowej „IgM”.



### Pozytywny dla IgG

Niebieska linia w obszarze linii kontrolnej „C” zmienia kolor na czerwony. Kolejna czerwona linia pojawia się w obszarze linii testowej „IgG”.



### Pozytywny dla IgM i IgG

Niebieska linia w obszarze linii kontrolnej „C” zmienia kolor na czerwony. Jedna czerwona linia pojawia się w obszarze linii testowej „IgM”, a druga w obszarze linii testowej „IgG”.



### 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.

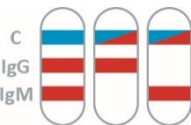
### Negatywny

Niebieska linia w obszarze linii kontrolnej „C” zmienia kolor na czerwony. W obszarze linii testowej „IgM” i „IgG” nie pojawiają się żadne linie.



### Nieważny

Wyniki testów, w których niebieska linia w obszarze linii kontrolnej „C” pozostaje całkowicie lub częściowo niebieska po określonym czasie oceny, należy odrzucić. Sprawdzić 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:

linia zmieniająca kolor z niebieskiego na czerwony w obszarze linii kontrolnej „C” jest uważana za wewnętrzną kontrolę procesu. 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 w kolejnymi klinicznymi informacjami, które udostępnione są lekarzowi.
- Na początku choroby stężenie anty-SARS-CoV-2-IgM może być poniżej granicy wykrywalności testu.
- Ciągła obecności 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.
- Może wystąpić efekt Hook'a przy dużej dawce, intensywność koloru linii testowych zmniejsza się, ponieważ wzrasta stężenie anty-SARS-CoV-2-IgM/-IgG. Jeżeli podejrzewany jest efekt Hook'a, rozcieńczenie próbki może zwiększyć intensywność kolorów linii testowej.

### 13. Oczekiwane wartości

Infekcja SARS-CoV-2 charakteryzuje się obecnością wykrywalnej IgM w 3-7 dni po wystąpieniu pierwszych objawów. IgG można również wykryć w miarę postępu infekcji. Utrzymujące się poziomy IgG w próbkach po zakażeniach SARS-CoV-2 mogą powodować pozytywne wyniki badań, nawet jeśli nie można wykryć patogenu za pomocą PCR.

### 14. Charakterystyka testu

#### Właściwości kliniczne

#### Czułość i swoistość diagnostyczna

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM oceniono na podstawie próbek klinicznych od pacjentów z objawami zapalenia płuc lub infekcji dróg oddechowych w porównaniu z PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)	PCR		
	Pozytywny	Negatywny	Suma
Pozytywny	74	2	76
Negatywny	5	225	230
Suma	79	227	306

Czułość diagnostyczna: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Swoistość diagnostyczna: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Ogólna zgodność: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% przedział ufności



Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM oceniono na próbkach klinicznych od pacjentów rekonwalescencyjnych w porównaniu z PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)	PCR			
		Pozytyw-ny	Negatyw-ny	Suma
	Pozytywny	82	3	85
Negatywny	1	224	225	
Suma	83	227	310	

Czułość diagnostyczna: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Swoistość diagnostyczna: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Ogólna zgodność: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% przedział ufności

#### Właściwości analityczne

##### Granica wykrywalności

Granica wykrywalności testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM wynosi 3,4 ng/ml dla IgG anty-SARS-CoV-2 i 210 ng/ml dla IgM anty-SARS-CoV-2.

##### Substancje interferujące

Roztwory następujących potencjalnie zakłócających substancji przetestowano i pokazano w 3 seriach testowych (bez anty-SARS-CoV-2-IgM, zmieszanych z anty-SARS-CoV-2-IgM i zmieszanych z anty-SARS-CoV-2-IgG) brak interferencji z testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM w stężeniach wymienionych poniżej.

Kwas acetylosalicylowy	3,62 mmol/L
Albumina	50.000 mg/L
Amoksylicyna	206 µmol/l
Kwas askorbinowy	342 µmol/l
Bilirubina	50 mg/L
Chinina	148 µmol/l
EDTA	3,4 µmol/l
Etanol	86,8 mmol/L
Etambutol	58,7 µmol/l
Flukonazol	245 µmol/l
Hemoglobina	200 000 mg/L
Heparyna	3000 U/L
Ibuprofen	2425 µmol/l
Flukonazol	292 µmol/l
Szczawian potasu	2 mg/mL
Kofeina	308 µmol/l
Loratadyna	0,78 µmol/l
Nadolol	3,88 µmol/l
Naproksen	2170 µmol/l
Cytrynian sodu	5 mg/mL
Paroksetyna	3,04 µmol/l
Ryfampicyna	78,1 µmol/l
Triglicerydy	5000 mg/L

##### Reakcje krzyżowe

ANA, anty-HSV-1 IgM, HAMA, anty-Chikungunya, anty-HSV-2 IgM, anty-HBsAg, anty-*Chlamydia trachomatis*, anty-wirus różyczki IgM, borelioza, anty-CMV -IgM, kiła, *P. falciparum*, wirus anty-denga, gruźlica, *P. vivax*, anty-HAV-IgM, żółta gorączka, RF (wysokie miano), anty-HCV, wirus anty-Zika, toksoplazmoza, anty-HEV -IgM, próbki Chagasa, dur brzuszny, anty-HIV i anty-EBV-IgG pozytywnie zbadano testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM. Podczas testowania za pomocą testu

NADAL® COVID-19 IgG/IgM nie zaobserwowano reaktywności krzyżowej z próbkami.

##### Precyzyjność

##### Powtarzalność

Powtarzalność określono przez przetestowanie 10 powtórzeń próbek silnie i słabo dodatnich anty-SARS-CoV-2-IgM oraz silnych i słabo dodatnich próbek anty-SARS-CoV-2-IgG.

##### Odtwarzalność

Odtwarzalność została określona przez badanie 3 powtórzeń próbek silnie i słabo dodatnich anty-SARS-CoV-2-IgM oraz silnych i słabo dodatnich próbek anty-SARS-CoV-2-IgG, każda z 3 niezależnymi partiami NADAL® COVID-19 testów 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. TrendsMicrobiol 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-18 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 após o início dos sintomas) os IgG e IgM anti-SARS-CoV-2 podem estar abaixo do limite de detecção do teste. Este teste é destinado ao uso como auxílio no diagnóstico de infecções por SARS-CoV-2. O procedimento de 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 os IgM anti-humanos e IgG anti-humanos na região da linha de teste 'IgM' e 'IgG' da membrana. A presença de uma linha vermelha na região da linha de teste 'IgM' e/ou 'IgG' indica um resultado positivo. A ausência de uma linha vermelha na região da linha de teste 'IgM' e/ou 'IgG' indica um resultado negativo.

A mudança de cor de uma linha azul para uma vermelha na região da linha de controlo 'C' serve como um controlo de procedimento, indicando que o volume adequado de amostra foi adicionado e a absorção da membrana ocorreu.

### 4. Reagentes e Materiais Fornecidos

- 25 testes cassete NADAL® COVID-19 IgG/IgM\*
- 25 pipetas descartáveis (5 µL)
- 1 tampão (3 mL)
- 1 folheto informativo

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

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 de álcool
- Lancetas (apenas para amostras de sangue total por picada no dedo)
- Temporizador

### 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 de diagnóstico profissional *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 use o tampão se estiver descolado ou turvo. Descoloração ou turbidez podem ser um sinal de contaminação microbiana.

- 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 para os olhos 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.
- Não fazer com que as amostras e os reagentes atinjam a temperatura ambiente antes do teste pode diminuir a sensibilidade do teste. A recolha, armazenamento ou transporte de amostras de maneira imprecisa ou inadequada pode resultar em resultados de testes negativos falsos.
- 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.
- Massageie 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 em direcção ao dedo para formar uma gota arredondada de sangue sobre o local da punção.

O sangue total da picada no dedo deve ser testado imediatamente.

### Amostras de sangue total por punção venosa

Recipientes contendo anticoagulantes, como EDTA, citrato, heparina ou oxalato 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 3 dias após a recolha da amostra, o sangue total recolhido por punção venosa deve ser armazenado entre 2-8°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 até 7 dias. Para armazenamento a longo prazo, as amostras devem ser mantidas a -20°C.

Deixe as amostras atingir a 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.

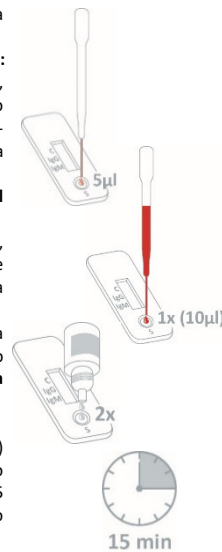
Se as amostras tiverem que ser transportadas, elas devem ser embaladas em conformidade com todos os regulamentos aplicáveis para o transporte de agentes etiológicos.

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

## 9. Procedimento de Teste

**Deixe os testes, amostras, tampão e/ou controlos atingir a temperatura ambiente (15-30°C) antes do teste.**

1. Remova o teste cassete 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 cassete com a identificação do paciente ou controlo.
2. Coloque o teste cassete numa superfície limpa e nivelada.
3. **a) Para amostras de soro ou plasma:** Segurando a pipeta na vertical, aspire a amostra até ao primeiro alargamento da pipeta (aproximadamente 5 µL) e adicione ao poço da amostra (S) do teste cassete.
- b) Para amostras de sangue total por punção venosa:** Segurando a pipeta na vertical, adicione 1 gota (aproximadamente 10 µL) de sangue total ao poço da amostra (S) do teste cassete.
4. Segurando a garrafa de tampão na vertical, adicione 2 gotas de tampão ao poço da amostra (S). **Evite a formação de bolhas de ar.**
5. Inicie o temporizador.
6. Espere pelo aparecimento da(s) linha(s) vermelha(s). Leia o resultado do teste após exactamente 15 minutos. Não interprete o resultado após mais de 15 minutos.



## 10. Interpretação de Resultados

### Positivo para IgM

A linha azul na região da linha de controlo 'C' fica vermelha. Outra linha vermelha desen-



volve-se na região da linha de teste 'IgM'.

#### Positivo para IgG

A linha azul na região da linha de controlo 'C' fica vermelha. Outra linha vermelha desenvolve-se na região da linha de teste 'IgG'.



#### Positivo para IgG e IgM

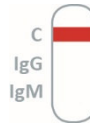
A linha azul na região da linha de controlo 'C' fica vermelha. Uma linha vermelha desenvolve-se na região da linha de teste 'IgM' e outra desenvolve-se na região da linha de teste 'IgG'.



**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. Note que este é apenas um teste qualitativo e não pode determinar a concentração de analito na amostra.

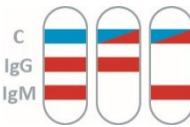
#### Negativo

A linha azul na região da linha de controlo 'C' fica vermelha. Nenhuma linha se desenvolve na região da linha de teste 'IgM' e 'IgG'.



#### Inválido

Os resultados de qualquer teste em que a linha azul na região da linha de controlo 'C' permaneça total ou parcialmente azul 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 seu distribuidor.



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

#### 11. Controlo de Qualidade

Um controlo de procedimento interno está incluído no teste cassete:

A linha que passa de azul para vermelha na região da linha de controlo 'C' é considerada um controlo de procedimento interno. Isto confirma um volume de amostra suficiente, a absorção adequada da membrana e a 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 de diagnóstico profissional *in-vitro*. Deve ser utilizado para a

deteção 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 negativos por PCR 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.
- Pode ocorrer um efeito gancho de alta dose, onde a intensidade da cor das linhas de teste diminui à medida que a concentração de IgM/IgG anti-SARS-CoV-2 aumenta. Se houver suspeita de um efeito de gancho de alta dose, a diluição das amostras pode aumentar a intensidade da cor das linhas de teste.

#### 13. Valores Esperados

A infecção por SARS-COV-2 é caracterizada pela presença de IgM detectáveis 3-7 dias após o início dos primeiros sintomas. Mais tarde, no curso da infecção, IgG também podem ser detectados. Níveis persistentes de IgG em amostras após infecções por SARS-COV-2 podem causar resultados positivos, mesmo que o patógeno já não possa ser detectado por PCR.

#### 14. Características de Desempenho

##### Desempenho clínico

##### Sensibilidade e especificidade de diagnóstico

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM foi avaliado usando amostras clínicas de pacientes com sintomas de pneumonia ou infecções respiratórias em comparação com um PCR.

		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
Teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgM)	Positivo	74	2	76
	Negativo	5	225	230
	Total	79	227	306

Sensibilidade do diagnóstico: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Especificidade do diagnóstico: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Concordância geral: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*Intervalo de confiança de 95%

O teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM foi avaliado usando amostras clínicas de pacientes convalescentes em comparação com um PCR.

Teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgG)		PCR		
		Positivo	Negativo	Total
		Positivo	82	3
Negativo	1	224	225	
Total	83	227	310	

Sensibilidade do diagnóstico: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Especificidade do diagnóstico: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Concordância geral: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*Intervalo de confiança de 95%

### Desempenho analítico

#### Limite de detecção

O limite de detecção do teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM é de 3,4 ng/mL para IgG anti-SARS-CoV-2 e 210 ng/mL para IgM anti-SARS-CoV-2.

#### Substâncias de interferência

Soluções das seguintes substâncias potencialmente interferentes foram testadas em 3 séries de testes (sem anticorpos anti-SARS-CoV-2, com IgM anti-SARS-CoV-2 e com IgG anti-SARS-CoV-2) e não mostraram interferência com o teste NADAL® COVID-19 IgG/IgM nas concentrações listadas abaixo.

Ácido acetilsalicílico	3,62 mmol/L
Albumina	50.000 mg/L
Amoxicilina	206 µmol/L
Ácido ascórbico	342 µmol/L
Bilirrubina	50 mg/L
Cafeína	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Etanol	86,8 mmol/L
Etambutol	58,7 µmol/L
Fluconazol	245 µmol/L
Hemoglobina	200.000 mg/L
Heparina	3.000 U/L
Ibuprofeno	2425 µmol/L
Isoniazida	292 µmol/L
Loratadin	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxeno	2170 µmol/L
Paroxetina	3,04 µmol/L
Oxalato de potássio	2 mg/mL
Quinina	148 µmol/L
Rifampicina	78,1 µmol/L
Citrato de sódio	5 mg/mL
Triglicéridos	5000 mg/L

#### Reactividade cruzada

Amostras positivas de ANA, IgM anti-HSV-1, HAMA, anti-vírus chikungunya, IgM anti-HSV-2, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, IgM anti-vírus rubella, Borreliose de Lyme, IgM anti-CMV, sífilis, *P. falciparum*, anti-vírus dengue, tuberculose, *P. vivax*, IgM anti-HAV, febre amarela, FR (alto teor), anti-HCV, anti-vírus Zika, toxoplasmose, IgM anti-HEV, doença de Chagas, febre tifóide, anti-HIV e IgG anti-EBV 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.

### Precisão

#### Repetibilidade

A repetibilidade foi estabelecida através do teste de 10 replicados de amostras de plasma negativas, positivas fortes e fracas de IgM anti-SARS-CoV-2 IgM, bem como positivas fortes e fracas de IgG anti-SARS-CoV-2.

#### Reprodutibilidade

A reprodutibilidade foi estabelecida testando 3 replicados de amostras de plasma negativas, positivas fortes e fracas de IgM anti-SARS-CoV-2, bem como positivas fortes e fracas de IgG anti-SARS-CoV-2 IgG com cada um dos 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

- 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,

Rev. 0, 2020-03-18 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. Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy 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 zemřela asi 2 % infikovaných lidí.

COVID-19 se přenáší prostřednictvím respiračních kapek, které vydechují infikovaní lidé kašlem, kýcháním nebo při mluvení. Tyto kapénky 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 červené linie v oblasti testovací linie „IgM“ a/nebo „IgG“ poukazuje na pozitivní výsledek. Absence červené linie v oblasti testovací linie „IgM“ a/nebo „IgG“ poukazuje na negativní výsledek.

Barevná změna z modré linie na červenou linii v oblasti kontrolní linie „C“ slouží jako procedurální kontrola

a znamená, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k promočení membrány.

### 4. Činidla a dodávané materiály

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM testovacích kazet\*
- 25 jednorázových pipet (5 μl)
- 1 pufr (3 ml)
- 1 návod k použití

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

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

### 5. Další potřebné materiály

- 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 vytištěného na zapečetěné ochranné fólii. Testovací kazety by do doby použití měly zůstat v zapečetěném sáčku. Testovací sadu 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.
- Nenanášejte 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.
- Nepoužívejte pufr, pokud je zbarvený nebo zakalený. Zbarvení nebo zakalení může být známkou mikrobiální kontaminace.
- 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 potenciaálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevedchujte).
- Teplota může nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Pokud se vzorky a činidla před testováním nepřivedou na pokojovou teplotu, může to snížit senzitivitu testu. Nepřesný nebo nevhodný odběr vzorku, jeho skladování nebo přeprava mohou vést k falešně negativním výsledkům 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 prostředníčku 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 EDTA, citrát, heparin nebo oxalát.

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

Pokud bude test proveden do 3 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 7 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.

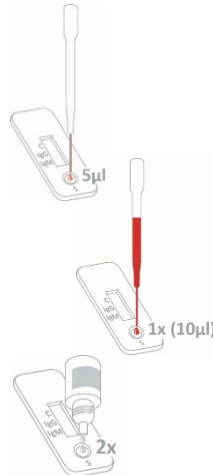
Pokud jsou vzorky přepravovány, měly by být zabalené v souladu s místními předpisy pro přepravu etiologických agens.

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. **a) Pro vzorky séra nebo plazmy:**  
Držte pipetu svisle, nasajte vzorek až k prvnímu rozšíření (cca 5 µL) a přidejte ho do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě.



#### b) Pro vzorky plné krve odebrané venepunkcí:

4. Držte lahvičku s pufrům svisle a přidejte 1 kapku (cca 10 µL) vzorku plné krve do otvoru pro vzorek (S) na testovací kazetě. **Zamezte utváření vzduchových bublin.**
5. Spusťte stopky.
6. Vyčkejte na zobrazení červené linie/linií. Výsledek testu odečtěte po 15 minutách. Po více než 15 minutách již výsledek neodečítejte.

### 10. Vyhodnocení výsledků

#### Pozitivní pro IgM

Modrá linie v oblasti kontrolní linie „C“ zčervená. Další červená linie se objeví v oblasti testovací linie „IgM“.



#### Pozitivní pro IgG

Modrá linie v oblasti kontrolní linie „C“ zčervená. Další červená linie se objeví v oblasti testovací linie „IgG“.



#### Pozitivní pro IgG a IgM

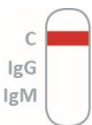
Modrá linie v oblasti kontrolní linie „C“ zčervená. Červená linie se objeví v oblasti testovací linie „IgM“ a další linie se objeví v oblasti testovací linie „IgG“.



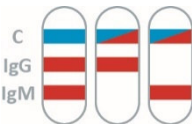
**Poznámka:** Intenzita barvy v oblasti testovací linie „IgG“ a „IgM“ se může lišit v závislosti na koncentraci protilátek proti SARS-CoV-2 ve vzorku. Každý barevný odstín v oblasti testovací linie „IgG“ nebo „IgM“ by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní. Mějte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní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

**Negativní**

Modrá linie v oblasti kontrolní linie „C“ zčervená. Neobjeví se žádná linie v oblasti testovací linie „IgM“ a „IgG“.

**Neplatný**

Výsledky jakéhokoliv testu, kde modrá linie v oblasti kontrolní linie „C“ zůstane zcela nebo částečně modrá ve stanoveném čase pro odečítání výsledků, musí být znehodnoceny. Revidujte prosím postup a zopakujte test s novou testovací kazetou. Pokud problém přetrvává, přestaňte ihned používat testovací sadu a kontaktujte Vašeho distributora.



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

**11. Kontrola kvality**

V testovací kazetě je obsažena interní procedurální kontrola:

Linie, která se v oblasti kontrolní linie „C“ mění z modré na červenou, 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 plně 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 hranicí 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.

- Může se objevit tzv. Hook efekt (vysoká koncentrace analytu), při kterém oslabuje barevná intenzita testovací linie, protože se zvyšuje koncentrace protilátek třídy IgM/IgG proti SARS-CoV-2. Je-li podezření na Hook efekt, může zředění vzorku zvýšit barevnou intenzitu testovacích linií.

**13. Očekávané hodnoty**

Infekce SARS-COV-2 je charakterizována přítomností detekovatelných IgM 3-7 dnů po nástupu prvních příznaků. Později v průběhu infekce mohou být detekovány také IgG. 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 specifita**

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM byl vyhodnocen za použití klinických vzorků od pacientů s příznaky zápalu plic nebo infekcí dýchacích cest ve srovnání s PCR.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgM)		PCR		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	74	2	76
	Negativní	5	225	230
	Celkem	79	227	306

Diagnostická senzitivita: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostická specifita: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Celková shoda: 99,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% interval spolehlivosti

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM byl vyhodnocen za použití klinických vzorků od rekonvalescentních pacientů ve srovnání s PCR.

Test NADAL® COVID-19 IgG/IgM (IgG)		PCR		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
	Pozitivní	82	3	85
	Negativní	1	224	225
	Celkem	83	227	310

Diagnostická senzitivita: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostická specifita: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Celková shoda: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% interval spolehlivosti

**Analytická výkonnost****Hranice detekce**

Hranice detekce testu NADAL® COVID-19 IgG/IgM je 3,4 ng/mL pro protilátky IgG proti SARS-CoV-2 a 210 ng/mL pro protilátky IgM proti SARS-CoV-2.

**Interferující látky**

Roztoky následujících potenciálně interferujících látek byly testovány ve 3 testovacích sériích (bez protilátek proti SARS-CoV-2, obohacené o protilátky IgM proti SARS-CoV-2 a obohacené o protilátky IgG proti SARS-CoV-2) a nevykázaly žádnou interferenci s testem NADAL® COVID-19 IgG/IgM v koncentracích uvedených níže.



Kyselina acetylsalicylová	3,62 mmol/L
Albumin	50 000 mg/L
Amoxicilin	206 µmol/L
Kyselina askorbová	342 µmol/L
Bilirubin	50 mg/L
Kofein	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L
Ethambutol	58,7 µmol/L
Flukonazol	245 µmol/L
Hemoglobin	200 000 mg/L
Heparin	3 000 U/L
Ibuprofen	2 425 µmol/L
Isoniazid	292 µmol/L
Loratadin	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxen	2 170 µmol/L
Paroxetin	3,04 µmol/L
Oxalát draselný	2 mg/mL
Chinin	148 µmol/L
Rifampicin	78,1 µmol/L
Citronan sodný	5 mg/mL
Triglyceridy	5 000 mg/L

### Křížová reaktivita

Pozitivní vzorky ANA, anti-HSV-1 IgM, HAMA, anti-chikungunya virus, anti-HSV-2 IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-*rubeola* virus IgM, lymfská borelióza, anti-CMV IgM, syfilis, *P. falciparum*, anti-virus dengue, tuberkulóza, *P. vivax*, anti-HAV IgM, žlutá horečka, RF (vysoký titr), anti-HCV, anti-Zika virus, toxoplazmóza, anti-HEV IgM, Chagasova nemoc, břišní tyfus, anti-HIV a anti-EBV IgG 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.

### Přesnost

#### Opakovatelnost

Opakovatelnost byla stanovena testováním 10 replikátů negativních, silně a slabě pozitivních anti-SARS-CoV-2 IgM, stejně jako silně a slabě pozitivních anti-SARS-CoV-2 IgG vzorků plazmy.

#### Reprodukovatelnost

Reprodukovatelnost byla stanovena testováním 3 replikátů negativních, silně a slabě pozitivních anti-SARS-CoV-2 IgM, stejně jako silně a slabě pozitivních anti-SARS-CoV-2 IgG vzorků plazmy za použití každé ze 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

- 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, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-18 MP

### 1. Käyttötarkoitukset

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test on lateraalivirtaukseen perustuva kromatografinen immunomääritys anti-SARS-CoV-2 IgG- ja IgM-vasta-aineiden kvalitatiiviseen osoittamiseen oireellisten potilaiden kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä (katso osio 12 "Rajoitukset"). Huomaa, että infektion varhaisessa vaiheessa (3-7 päivää oireiden alkamisesta) anti-SARS-CoV-2 IgG ja IgM voivat alittaa testin havaitsemisrajan. Testi on tarkoitettu SARS-CoV-2-infektioiden diagnosoimiseen apuvälineeksi. Testausmenettely ei ole automatisoitu. Se ei 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 korona-viruksen aiheuttama infektio tauti. Uusi virus oli tuntematon ennen taudin puhkeamista Wuhanissa, Kiinassa joulukuussa 2019. COVID-19:n yleisimmät oireet ovat kuume, kuiva yskä, väsymys, yskösten muodostuminen, hengenahdistus, 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. Ikkäät henkilöt ja henkilöt, joilla on jo olemassa olevia sairauksia, kuten korkea verenpaine, sydänsairaus tai diabetes, sairastuvat todennäköisemmin vakavasti. Toistaiseksi noin 2% tartunnan saaneista henkilöistä on kuollut.

COVID-19 tarttuu ilmaitse pisaratartuntana sairastuneen henkilön yskissä, aivastaessa tai puhuessa. Pisarat voivat tarttua suoraan hengittämisen tai nielemisen kautta, tai ne voivat kontaminoida kosketus-pintoja, 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- ja IgM-vasta-aineiden kvalitatiiviseen osoittamiseen ihmisen kokoveri-, seerumi- tai plasmanäytteistä.

Anti-human-IgM on esipäälystetty membraanille testiliinan alueelle "IgM" ja anti-human-IgG on esipäälystetty testiliinan alueelle "IgG". Testaamisen aikana, näyte reagoi väripartikkeleilla konjugoitujen SARS-CoV-2-antigeenien kanssa. Seos kulkeutuu membraanilla kromatografisesti kapillaarireaktion ansioista ja reagoi membraanin anti-human-IgM:n ja anti-human-IgG:n kanssa testiliinan alueilla "IgM" ja "IgG". Punaisen viivan läsnäolo testiliinan alueilla "IgM" ja/tai "IgG" osoittaa positiivisen tuloksen. Punaisen viivan puuttuminen testiliinan alueilla "IgM" ja/tai "IgG" osoittaa negatiivisen tuloksen.

Värimuutos sinisestä viivasta punaiseksi kontrolliliinan alueella "C" toimii toimintakontrollina, osoittaen että riittävä näytemäärä on lisätty ja riittävä imeytyminen on tapahtunut.

### 4. Reagenssit ja mukana toimitetut materiaalit

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM testikasettia\*
- 25 kertakäyttöpipettiä (5 µL)
- 1 puskuriliuos (3 mL)
- 1 pakkauseloste

\*sisältää natriumatsidi-säilöntäaineen: <0,02% (7,5 ng/testi)

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)
- Alkoholiappuja
- Lansetit (vain kokoverinäytteille sormenpästä)
- Ajastin

### 6. Säilytys ja stabiilius

Testipakkaukset tulee säilyttää 2-30°C lämpötilassa ilmoitettuun viimeiseen käyttöpäivään asti. Testikasetit säilyvät stabiilina foliopakkauksiin painettuun 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 huomaa merkkejä mikrobikontaminaatiosta tai saostumisesta. Annostelutarvikkeiden, säilytysastioiden tai reagenssien biologinen kontaminoituminen 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).
- Kontaminaation välttämiseksi, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteiden ristikontaminaatio käyttämällä aina uutta näytteen-ottoastiaa jokaiselle näytteelle.
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä käytä puskuriliuosta, mikäli sen väri on muuttunut tai sameutunut. Muuttunut väri tai sameutuminen voivat olla merkkejä mikrobikontami-naatiosta.
- 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 varoja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä 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.
- Määrittelyksen herkkyys voi heiketä, mikäli näytteitä ja reagenseja ei tuoda huoneenlämpöön. Epätarkka tai vääränlainen näytteenotto, säilytys tai kuljetus voivat aiheuttaa vääriä negatiivisia testituloksia.
- Käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

## 8. Näytteenotto ja valmistelu

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

### Kerätäksesi kokoverinäytteen sormenpästä:

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

Sormenpästä kerätyt kokoverinäytteet tulee testata välittömästi.

### Laskimokokoverinäytteet

Antikoagulantteja, kuten EDTA, sitraatti, hepariini tai oksalaatti sisältäviä näytteenottoputkia tulisi käyttää laskimokokoveri- tai plasmanäytteiden valmistelussa.

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

Mikäli testi aiotaan suorittaa 3 päivän sisällä näytteen keräämisestä, laskimokokoverinäyte tulee säilyttää 2-8°C lämpötilassa.

Älä pakasta kokoverinäytteitä.

### Seerumi- ja plasmanäytteet

Erota seerumi tai plasma verestä mahdollisimman pian hemolyyysin välttämiseksi. Käytä vain kirkkaita, hemolyysoitumattomia näytteitä.

Testaus tulee suorittaa välittömästi näytteen keräämisen jälkeen. Älä jätä näytteitä huoneenlämpöön pitkäksi aikaa. Seerumi- ja plasmanäytteet voidaan säilyttää 2-8°C lämpötilassa 7 päivän ajan. Pidempiaikaista säilytystä 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, hemolyyttiset, lämpökäsitellyt ja kontaminoituneet näytteet voivat johtaa epätarkkoihin testituloksiin.

## 9. Testin suorittaminen

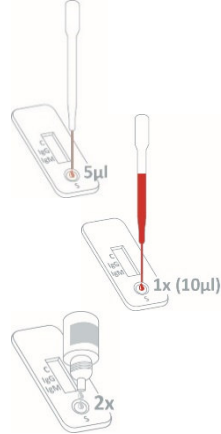
**Tuo testit, näytteet, puskuriliuos ja/tai kontrollit huoneenlämpöön (15-30°C) ennen testaamista.**

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. a) Seerumi- tai plasmanäytteet:

Pida pipetti pystysuorassa. Ota näytettä ensimmäiseen levennykseen (noin 5 µL) asti ja annostele näyte testikasettiin näyteaukkoon (S).



### b) Laskimokokoverinäytteet:

Pida pipetti pystysuorassa ja annostele 1 pisara (noin 10 µL) näytettä testikasetin näyteaukkoon (S).

4. Pidä puskuriliuospulla pystysuorassa, lisää 2 pisaraa puskuriliuosta näyteaukkoon (S). Vältä ilmakuplien muodostumista.

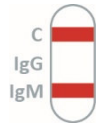
5. Käynnistä ajastin.

6. Odota punaisten viivojen muodostumista. Lue tulokset tasan 15 minuutin kuluttua. Älä tulkitse tuloksia enää 15 minuutin jälkeen.

## 10. Tulosten tulkinta

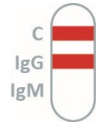
### Positiivinen IgM-tulos

Sininen viiva kontrolliliinan alueella "C" muuttuu punaiseksi. Toinen punainen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgM".



### Positiivinen IgG-tulos

Sininen viiva kontrolliliinan alueella "C" muuttuu punaiseksi. Toinen punainen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgG".



### Positiivinen IgG- ja IgM-tulos

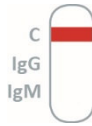
Sininen viiva kontrolliliinan alueella "C" muuttuu punaiseksi. Punainen viiva muodostuu testiliinan alueelle "IgM" sekä toinen viiva testiliinan alueelle "IgG".



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

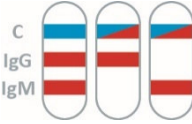
### Negatiivinen

Sininen viiva kontrolliliinjan alueella "C" muuttuu punaiseksi. Viivoja ei muodostu testiliinjan alueelle "IgM" ja "IgG".



### Mitätön

Kaikkien testien tulokset, joiden yhteydessä sininen viiva kontrolliliinjan alueella "C" pysyy kokonaan tai osittain sinisenä ilmoitetun lukuajan puitteissa, tulee hylätä. Lue käyttöohjeet huolellisesti uudelleen ja toista testi uudella testi-kasetilla. Mikäli ongelma jatkuu, lopeta testien käyttö välittömästi ja ota yhteys myyjään.



Riittämätön näytemäärä, väärä testin suoritustapa tai eräntyneet testit ovat yleisimpiä syitä kontrolliviivan epäonnistumiselle.

### 11. Laaduntarkkailu

Testikasetti sisältää sisäänrakennetun laatu-kontrollin:

Sinisestä punaiseksi muuttuva viiva kontrolliliinjan alueella "C" on testin sisäinen toimintakontrolli. Sillä varmistetaan riittävä näytemäärä, oikea suoritustekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen kalvolle.

*Hyvä laboratorioikäntäntö (GLP)* suosittelee käyttämään ulkoisia kontrolli-materiaaleja 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 diagnostiisten testien kanssa, kaikki tulokset tulee tulkita ottaen huomioon muut lääkärin saatavilla olevat kliiniset tiedot.
- Anti-SARS-CoV-2 IgM-pitoisuus voi olla testin havaitsemisrajan alapuolella taudin alkuvaiheessa.
- Vasta-aineiden jatkuvaa läsnä- tai poissaoloa ei voida käyttää arvioitaessa hoidon tehokkuutta.
- 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, lisätästäusta muilla kliinisillä menetelmillä suositellaan. Negatiivinen tulos ei milloinkaan poissulje SARS-CoV-2-infektion mahdollisuutta.

- Korkean pitoisuuden hook-efekti, jossa testiviivojen voimakkuus heikkenee anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG -pitoisuuden noustessa, on mahdollinen. Jos hook-efektiä epäillään, näytteiden laimentaminen voi lisätä väriiviivojen voimakkuutta.

### 13. Odotusarvot

SARS-CoV-2-infektioille on ominaista havaittavissa oleva IgM:n läsnäolo 3-7 päivää ensimmäisten oireiden alkamisen jälkeen. IgG voi myös olla havaittavissa myöhemmin infektion aikana. Pysyvät IgG-tasot näytteissä SARS-CoV-2-infektion jälkeen voivat aiheuttaa positiivisia testituloksia, vaikka tartunnan-aiheuttajaa ei voisikaan enää havaita PCR:llä.

### 14. Suoritusominaisuudet

#### Kliininen suorituskyky

#### Diagnostinen herkkyys ja tarkkuus

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test arvioitiin kliinisiä näytteitä käyttäen verrattuna johtavaan, kaupallisesti saatavilla olevaan PCR-järjestelmään.

		PCR		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)	Positiivinen	74	2	76
	Negatiivinen	5	225	230
	Yhteensä	79	227	306

Diagnostinen sensitiivisyys: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostinen spesifisyys: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Kokonaisyhtäpitävyys: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% luottamusväli

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test arvioitiin kliinisiä näytteitä käyttäen verrattuna johtavaan, kaupallisesti saatavilla olevaan PCR-järjestelmään.

		PCR		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)	Positiivinen	82	3	85
	Negatiivinen	1	224	225
	Yhteensä	83	227	310

Diagnostinen sensitiivisyys: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostinen spesifisyys: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Kokonaisyhtäpitävyys: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% luottamusväli

#### Analyttinen suorituskyky

#### Havaitsemisraja

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testin havaitsemisraja on 3,4 ng/mL anti-SARS-CoV-2 IgG:lle ja 210 ng/mL anti-SARS-CoV-2 IgM:lle.

#### Häiritsevät yhdisteet

Suuravien mahdollisesti häiritsevien yhdisteiden liuokset testattiin kolmessa testisarjassa (ilman anti-SARS-CoV-2 vasta-aineita, anti-SARS-CoV-2 IgM:llä spikattuna ja anti-SARS-CoV-2

IgG:llä spiiikattuna). Niiden ei havaittu häiritsevän NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testiä alla listatuilla pitoisuuksilla.

Asetyyilisalisyylihappo	3,62 mmol/L
Albumiini	50.000 mg/L
Amoksisilliini	206 µmol/L
Askorbiinihappo	342 µmol/L
Bilirubiini	50 mg/L
Kofeiini	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Etanoli	86,8 mmol/L
Etambutoli	58,7 µmol/L
Flukonatsoli	245 µmol/L
Hemoglobiini	200.000 mg/L
Hepariini	3000 U/L
Ibuprofeeni	2425 µmol/L
Isoniatsidi	292 µmol/L
Loratadiini	0,78 µmol/L
Nadololi	3,88 µmol/L
Naprokseeni	2170 µmol/L
Paroksetiini	3,04 µmol/L
Kaliumoksaalaatti	2 mg/mL
Kiniini	148 µmol/L
Rifampisiini	78,1 µmol/L
Natriumsitraatti	5 mg/mL
Triglyseridit	5000 mg/L

#### Ristireaktiivisuus

ANA, anti-HSV-1 IgM, HAMA, anti-chikungunya virus, anti-HSV-2 IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-rubella virus IgM, Lymen borreliosisi, anti-CMV IgM, syfilis, *P. falciparum*, anti-dengue virus, tuberkuloosi, *P. vivax*, anti-HAV IgM, keltakuume, RF (korkea titteri), anti-HCV, anti-Zika virus, toksoplasmoosi, anti-HEV IgM, Chagasin tauti, lavantauti, anti-HIV ja anti-EBV IgG -positiiviset näytteet testattiin käyttäen NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testiä. Näytteiden kanssa ei havaittu ristireaktiivisuutta testattuna NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testillä.

#### Toistotarkkuus

##### Toistettavuus

Toistettavuus määritettiin testaamalla 10 replikaattia negatiivista, anti-SARS-CoV-2 IgM korkea ja matalaa positiivista sekä anti-SARS-CoV-2 IgG korkea ja matalaa positiivista plasmanäytettä.

##### Uusittavuus

Uusittavuus määritettiin testaamalla 3 replikaattia negatiivista, anti-SARS-CoV-2 IgM korkea ja matalaa positiivista sekä anti-SARS-CoV-2 IgG korkea ja matalaa positiivista plasmanäytettä, kukin 3:lla eri NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test testierällä.

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

#### 15. Lähteet

- 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, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.

Rev. 0, 2020-03-18 OL

### 1. Avsedd användning

NADAL® COVID-19 IgG/IgM-testet är en lateral flödes-kromatografisk immunoanalys för kvalitativ detektion av anti-SARS-CoV-2 IgG och IgM i humana helblod-, serum- eller plasmaprover från patienter som uppvisar symptom (se avsnitt 12 "Begränsningar"). Observera att i de tidiga stadierna av en infektion (3-7 dagar efter första tecken på symptom) kan anti-SARS-CoV-2 IgG och IgM ligga under testets angivna detektionsgräns. Detta test är avsett att användas som ett hjälpmedel vid diagnos av SARS-CoV-2-infektioner. Test-proceduren är inte automatiserad och kräver ingen särskild träning eller utbildning. 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 muskelsmär, 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 man hostar, nyser eller pratar med smittad person. 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 testet är ett lateralt 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-antigen 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.

Färgändringen från en blå till en röd linje i kontrollinjeområdet 'C' fungerar om en procedurkontroll och indikerar att den rätta mängden volym av provmaterial har tillsatts och membranvättning har uppstått.

### 4. Reagenser och tillhandahållet material

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testkassetter\*
- 25 engångspipetter (5 µl)
- 1 buffert (3 mL)
- 1 bipacksedel

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

Ingen faromärkning krävs enligt CLP förordningen (EG) № 1272/2008. Koncentrationerna ligger under tröskelvärdet.

### 5. Övrigt nödvändigt material

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

### 6. Förvaring och hållbarhet

Testkiten 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 iden 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 kit komponenterna 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 noga igenom testproceduren innan testet sätts igång.
- Använd inte testet efter att utgångsdatumet som anges på förpackningen har passerats.
- Använd inte testet om folieförpackningen är skadad.
- Testerna är endast för engångsbruk.
- Lägg inte provmaterial i reaktionsområdet (resultatområde).
- För att undvika kontaminering ska inte reaktionsfältet (resultatfältet) vidröras.
- Undvik korskontaminering av prover genom att använda en ny provuppsamlingsbehållare för varje prov som erhållits.
- Ersätt eller blanda inte komponenter från olika testkit.
- Använd inte bufferten om den är missfärgad eller grumlig. Missfärgning eller grumlighet kan vara ett tecken på mikrobiell kontaminering.
- Ät, drick eller rök ej i området där prov och testkit hanteras.
- Använd skyddsklädsel som laboratorierock, engångshandskar och skyddsglasögon när proverna analyseras.
- Hantera samtliga prov som om de skulle innehålla smittsamma ämnen. Observera fastställda försiktighetsåtgärder mot mikrobiologiska risker genom hela proceduren och standardriktlinjerna för en korrekt avfallsshantering av prov.
- Testkittet innehåller produkter av animaliskt ursprung. Certifierad kunskap om djurs ursprung och/eller sanitära tillstånd garanterar inte fullständigt frånvaron av

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

- Temperatur kan påverka testresultaten negativt.
- Prover och reagenser som inte tas fram till rumstemperatur före testning kan minskad analyskänslighet. Felaktig eller olämplig provinsamling, förvaring, eller transport kan leda till falskt negativa testresultat.
- Använt testmaterial ska kasseras enligt lokala regleringar.

### 8. Provtagning och förberedelser

NADAL® COVID-19 IgG/IgM testet kan utföras med helblod (från venipunktur 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 ringfingret.
- Punktera huden med en steril lansett. Torka bort den första bloddroppen.
- Massera försiktigt handen från handleden till handflatan till fingret för att bilda en rundad bloddroppe från punkteringsplatsen.

Helblodsprover från fingerstick bör testas omedelbart.

#### Helblodsprover från venipunktur

Behållare som innehåller antikoagulantia, såsom EDTA, citrat eller heparin eller oxalat bör användas för framställning av venöst helblod eller plasma prover.

Testning bör utföras omedelbart efter provtagning. Lämnar inte prover i rumstemperatur under längre perioder.

Om testet ska göras inom 3 dagar efter provuppsamling, ska helblod uppsamlat av venipunktur 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. Lämnar inte prover i rumstemperatur under längre perioder. Serum- och plasmaprover kan förvaras vid 2-8°C i upp till 7 dagar. För långtidsförvaring bör proverna förvaras vid -20°C.

Ta fram prover till rumstemperatur före testning. Frysta prover bör tinas och blandas väl före testning. 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. Testprocedur

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

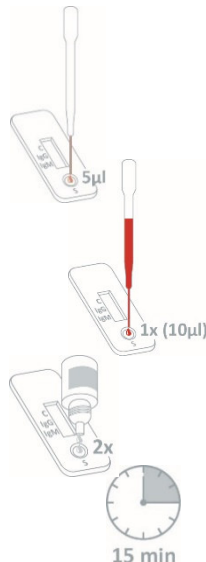
1. Ta ut testkassetten från foliepåsen och använd den så snart som möjligt. De bästa resultaten kommer att erhållas

om testet utförs omedelbart efter öppnandet av foliepåsen. Märk testkassetten med patient- eller kontrollidentifikation.

2. Placera testkassetten på en ren och jämn yta.

#### 3. a) För serum- eller plasmaprover:

Håll pipetten vertikalt, ta upp provet till den första utvidgningen (ungefär 5 µL) och tillsätt det till provbrunnen (S) på testkassetten.



#### b) För venipunktur från helblodsprover:

Håll pipetten vertikalt och tillsätt 1 droppe (ungefär 10 µL) av venipunktur från helblodsprovet till testbrunnen (S) på testkassetten.

4. Håll buffertflaskan vertikalt, tillsätt 2 droppar av bufferten till provbrunnen (S). Undvik bildandet av luftbubblor.

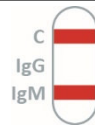
5. Starta tidtagaruret.

6. Vänta på att de färgade linjerna framträder. Läs testresultatet efter 15 minuter. Tolkta inte resultatet efter mer än 15 minuter.

### 10. Tolkning av resultat

#### Positivt för IgM

Den blå linjen i kontrollinjeområdet 'C' blir röd. En annan röd linje utvecklas i testlinjeområdet 'IgM'.



#### Positivt för IgG

Den blå linjen i kontrollinjeområdet 'C' blir röd. En annan röd linje utvecklas i testlinjeområdet 'IgG'.



#### Positivt för IgG och IgM

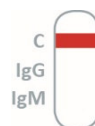
Den blå linjen i kontrollinjeområdet 'C' blir röd. En röd linje utvecklas i testlinjeområdet 'IgM' och en annan utvecklas i testlinjeområdet 'IgG'.



**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 testlinjeområdena 'IgG' eller 'IgM' tolkas som positivt. Observera att detta endast är ett kvalitativt test och testet kan inte bestämma analytkoncentrationen i provet.

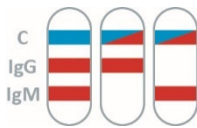
#### Negativt

Den blå linjen i kontrollinjeområdet 'C' blir röd. Inga linjer framträder i testlinjeområdena 'IgM' och 'IgG'.



### Ogiltigt

Resultat från samtliga test där den blå linjen i kontrollinjeområdet 'C' förblir helt eller delvis blå vid den angivna avläsningsstiden måste kasseras. Vänligen gå igenom proceduren och upprepa testet med en ny testkasset. Om problemet kvarstår sluta omedelbart att använda testkittet och kontakta din lokala distributör.



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

### 11. Kvalitetskontroll

En intern procedurkontroll ingår i testkassetten:

Linjen som ändrar från blå till röd 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 användning av 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 kriteriet för COVID-19-diagnos.
- Som vid alla diagnostiska tester ska samtliga resultat tolkas i kombination med annan klinisk information 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.
- Resultaten 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 testning med andra kliniska metoder. Ett negativt resultat utesluter inte möjligheten av en SARS-CoV-2-infektion.
- En s.k. high-dose hook-effekt kan uppstå där färgintensiteten på testlinjer minskar samtidigt som koncentrationen av anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG ökar. Om en high-dose hook-effekt misstänks kan utspädning av prover öka färgintensiteten på testlinjer.

### 13. Förväntade värden

En SARS-COV-2 infektion kännetecknas av närvaron av detekterbar IgM 3-7 dagar efter uppkomsten av de första

symptomen. Senare i infektionsförloppet kan även IgG detekteras. I hållande nivåer 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 Testet utvärderades med användning av kliniska prover från patienter som uppvisat symptom på lunginflammation eller luftvägsinfektioner jämfört med en PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)		PCR		
		Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	74	2	76
	Negativt	5	225	230
	Totalt	79	227	306

Diagnostisk sensitivitet: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostisk specificitet: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Översiktlig överenskommelse: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\* 95% konfidensintervall

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testet utvärderades med användning av kliniska prover från tillfrisknade patienter jämfört med en PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)		PCR		
		Positivt	Negativt	Totalt
	Positivt	82	3	85
	Negativt	1	224	225
	Totalt	83	227	310

Diagnostisk sensitivitet: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostisk specificitet: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Översiktlig överenskommelse: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\* 95% konfidensintervall

#### Analytisk prestanda

##### Detektionsgräns

Detektionsgränsen för NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testet är 3,4 ng/ml för anti-SARS-CoV-2 IgG och 210 ng/ml för anti-SARS-CoV-2 IgM.

##### Interfererande ämnen

Lösningar av följande potentiellt interfererande ämnen testades i 3 testserier (anti-SARS-CoV-2-antikroppar, spetsade med anti-SARS-CoV-2 IgM och spetsade med anti-SARS-CoV-2 IgG) och visade ingen interferens med NADAL® COVID-19 IgG/IgM-test i de koncentrationer som anges nedan.

Acetylsalicylsyra	3,62 mmol/L
Albumin	50.000 mg/L
Amoxicillin	206 µmol/L
Askorbinsyra	342 µmol/L
Bilirubin	50 mg/L
Koffein	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Etanol	86,8 mmol/L
Ethambutol	58,7 µmol/L
Fluconazol	245 µmol/L
Hemoglobin	200.000 mg/L
Heparin	3.000 U/L
Ibuprofen	2425 µmol/L



Isoniazid	292 µmol/L
Loratadin	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxen	2170 µmol/L
Paroxetin	3,04 µmol/L
Kaliumoxalat	2 mg/ml
Kinin	148 µmol/L
Rifampin	78,1 µmol/L
Sodiumcitrat	5 mg/mL
Triglycerider	5000 mg/L

### Korsreaktioner

ANA, anti-HSV-1 IgM, HAMA, anti-Chikungunya virus, anti-HSV-2 IgM, anti-HBsAg, anti-*Chlamydia trachomatis*, anti-*rubella* virus IgM, Lyme Borreliosis, anti-CMV IgM, syfilis, *P. falciparum*, anti-dengue virus, tuberkulos, *P. vivax*, anti-HAV IgM, gula febern, RF (höga titer), anti-HCV, anti-Zikavirus, Toxoplasmos, anti-HEV IgM, Chagas sjukdom, tyfoidfieber, anti-HIV och anti-EBV IgG -positiva prover vid testning med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test. Ingen korsreaktivitet observerades med proverna vid testning med NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test.

### Noggrannhet

#### Repeterbarhet

Repeterbarheten fastställdes genom att testa 10-replikat av negativa, anti-SARS-CoV-2 IgM starkt och svagt positiva samt anti-SARS-CoV-2 IgG starkt- och svagt positiva plasmaprover.

#### Reproducerbarhet

Reproducerbarheten fastställdes genom att testa 3 replikat av negativa, anti-SARS-CoV-2 IgM starkt och svagt positiva likväl som anti-SARS-CoV-2 IgG starkt och svagt positiva plasmaprover med 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

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, 2020-03-18 KS

### 1. Beoogd gebruik

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 tijdens de vroege stadia van de infectie (3 tot 7 dagen na de eerste symptomen) anti-SARS-CoV-2-IgG en -IgM onder de detectielimiet van de test kunnen liggen. Deze test is bedoeld als hulpmiddel bij de diagnose van 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 is door het recent ontdekte coronavirus SARS-CoV-2. Dit nieuwe virus was onbekend tot de uitbraak van de ziekte in Wuhan, China in december 2019. De meest voorkomende symptomen van COVID-19 zijn koorts, droge hoest, vermoeidheid, sputumproductie, kortademigheid, keelpijn en hoofdpijn. Sommige patiënten hebben last van spierpijn, rillingen, misselijkheid, neusverstopping en diarree. Deze symptomen beginnen langzaam en zijn in de meeste gevallen mild. Sommige mensen raken geïnfecteerd zonder symptomen te ontwikkelen of zich onwel te voelen. De meeste mensen (ca. 80%) geneest zonder speciale behandeling van de ziekte. Ongeveer één op de zes mensen die geïnfecteerd raken met COVID-19 raken ernstig ziek en krijgen ademhalingsproblemen. 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 ca. 2% van de geïnfecteerde mensen overleden.

COVID-19 wordt overgedragen via ademhalingsdruppeltjes, welke uitgedamd worden door geïnfecteerde mensen door te hoesten, niezen of te praten. Deze druppeltjes kunnen worden ingeademd of direct worden ingeslikt door anderen of kunnen oppervlakken besmetten welke vervolgens enkele dagen lang infectieus kunnen zijn. De meeste schattingen inzake de incubatieperiode van COVID-19 reiken van 1 tot 14 dagen, waarbinnen mensen mogelijk al infectieus kunnen zijn zonder symptomen van de ziekte 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- of 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 rode lijn in het testlijngedebied 'IgM' en/of 'IgG' duidt op een positief resultaat. De afwezigheid van een rode lijn in het testlijngedebied 'IgM' en/of 'IgG' duidt op een negatief resultaat.

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

- 25 NADAL® COVID-19 IgG/IgM Testcassettes\*
- 25 wegwerppipetten (5 µL)
- 1 buffer (3 mL)
- 1 bijsluiters

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

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

### 5. Overig benodigd materiaal

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

### 6. Opslag & stabiliteit

De tests kunnen het best worden bewaard bij 2-30°C tot 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 test niet invriezen. Gebruik de tests niet na verstrijken van de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Draag er zorg voor dat de componenten van de testkit beschermd zijn tegen besmetting. 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.
- Alleen voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monsters op het reactieveld aan (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaat gedeelte) 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.

- De buffer niet gebruiken indien deze verkleurd of troebel is. Verkleuring of troebelheid kan een teken zijn van microbiële.
- 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 de monsters worden getest.
- Behandel monstermateriaal als zijnde besmettelijk. 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 testresultaten negatief beïnvloeden.
- Het niet op kamertemperatuur brengen van monsters en reagentia vooraf aan uitvoer van de test kan de sensitiviteit van het assay verminderen. Inaccurate of incorrecte monsterverzameling, opslag of transport kan vals negatieve resultaten opleveren.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd/ weggegooid volgens de plaatselijke voorschriften.

## 8. Monsterafname- en preparatie

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

### Voor het verzamelen van uit vingerprik verkregen volbloedmonsters:

- 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 in de huid met een steriel lancet en veeg de eerste bloeddruppel 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.

### Uit venapunctie verkregen volbloedmonsters

Containers die antistollmiddelen bevatten, zoals EDTA, citraat, heparine of oxalaat moeten worden gebruikt voor de bereiding 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 3 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 7 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.

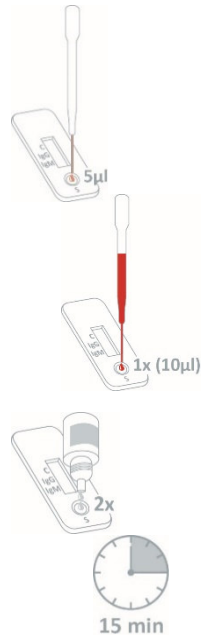
Indien monsters verscheept moeten worden, moeten ze verpakt worden overeenkomstig de lokale regelgeving omtrent transportatie van etiologische agentia.

Icterische, lipemische, gehemolyseerde, warmtebehandelde en besmette monsters kunnen tot inaccuraten 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. **a) Voor serum- of plasmamonsters:**  
Zuig, de pipet verticaal houdende, de monstervloeistof op tot aan de eerste verwijding (ca. 5 µL) en voeg dit toe aan het monsterreservoir (S) van de testcassette.
3. **b) Voor uit venapunctie verkregen volbloedmonsters:**  
Voeg, de pipet verticaal houdende, 1 druppel (ca. 10 µL) van het volbloedmonster toe aan het monsterreservoir (S) van de testcassette.
4. Voeg, het bufferflesje verticaal houdende, 2 druppels bufferoplossing toe aan het monsterreservoir (S) toe. **Vermijd luchtbelvorming**
5. Start de stopwatch.
6. Wacht tot er één of meerdere rode lijn verschijnen. Lees het resultaat na exact 15 minuten af. Interpreteer



de resultaten na 15 minuten niet meer.

**10. Resultaatinterpretatie**

**Positief voor IgM**

De blauwe lijn in het controlelijngedebied 'C' kleurt rood. Er ontstaat een andere rode lijn in het testlijngedebied 'IgM'.



**Positief voor IgG**

De blauwe lijn in het controlelijngedebied 'C' kleurt rood. Er ontstaat een andere rode lijn in het testlijngedebied 'IgG'.



**Positief voor IgG en IgM**

De blauwe lijn in het controlelijngedebied 'C' kleurt rood. Er ontstaat een rode lijn in het testlijngedebied 'IgM' en tevens een andere lijn in het testlijngedebied 'IgG'.



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

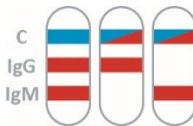
**Negatief**

De blauwe lijn in het controlelijngedebied 'C' kleurt rood. Er ontstaan geen lijnen in de testlijngedebieden 'IgM' en 'IgG'.



**Ongeldig**

Resultaten van tests waar de blauwe lijn in het controlelijngedebied 'C' geheel of gedeeltelijk blauw blijft op de aangegeven afleestijd dienen te worden weggegooid. 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.

De lijn welke van blauw naar rood verkleurt in het controlelijngedebied 'C' wordt beschouwd als een interne procedurele controle. Deze bevestigt voldoende monster-

materiaal, 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 plasmaproblemen. Noch de kwantitatieve waarde, noch de mate van toename van de concentratie van IgM-antilichamen tegen CMV 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.
- Aan het begin van de ziekte kan de concentratie anti-SARS-CoV-2-IgM onder de detectielimiet van de test liggen.
- De aanhoudende aanwezigheid of afwezigheid van antilichamen kan niet worden gebruikt om het slagen of falen van therapie te bepalen.
- Resultaten van patiënten met verminderde immunowerking 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.
- Een hoge-dosis hook effect kan voorkomen, waarbij de kleurintensiteit van de testlijnen afneemt naar mate de concentratie van anti-SARS-CoV-2-IgM/IgG toeneemt. Indien een hoge-dosis hook effect wordt vermoed, kan verdunning van het monster de kleurintensiteit van de testlijnen doen toenemen.

**13. Verwachte waarden**

Een SARS-CoV-2-infectie wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van detecteerbaar IgM 3-7 dagen na het begin van de infectie. In een later stadium van de infectie kan IgG tevens worden gedetecteerd. Persistente IgG-waarden in monsters na SARS-CoV-2-infecties kunnen een positief testresultaat veroorzaken zelfs wanneer 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 afkomstig van patiënten met symptomen

van longontsteking of luchtwegeninfecties in vergelijking met een PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgM)	PCR			
	Positief	Negatief	Totaal	
	Positief	74	2	76
	Negatief	5	225	230
Totaal	79	227	306	

Diagnostische sensitiviteit: 93,7% (86,0% - 97,3%)\*

Diagnostische specificiteit: 99,1% (96,8% - 99,8%)\*

Algehele overeenkomst: 97,7% (95,4% - 98,9%)\*

\*95% Betrouwbaarheidsinterval

De NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test is geëvalueerd met klinische monsters afkomstig van herstellende patiënten in vergelijking met een PCR.

NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test (IgG)	PCR			
	Positief	Negatief	Totaal	
	Positief	82	3	85
	Negatief	1	224	225
Totaal	83	227	310	

Diagnostische sensitiviteit: 98,8% (93,5% - 99,8%)\*

Diagnostische specificiteit: 98,7% (96,2% - 99,5%)\*

Algehele overeenkomst: 98,7% (96,7% - 99,5%)\*

\*95% Betrouwbaarheidsinterval

**Analytische prestatie**

**Detectielimiet**

De detectielimiet van de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test bedraagt 3,4 ng/mL voor anti-SARS-CoV-2-IgG en 210 ng/mL voor anti-SARS-CoV-2-IgM.

**Interfererende substanties**

Oplossingen van de volgende mogelijk interfererende substanties zijn getest in 3 testseries (zonder anti-SARS-CoV-2-antilichamen, verrijkt met anti-SARS-CoV-2-IgM en verrijkt met anti-SARS-CoV-2-IgG) en vertoonden geen interferentie met de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test bij de volgende concentraties.

Acetylsalicylzuur	3,62 mmol/L
Albumine	50.000 mg/L
Amoxicilline	206 µmol/L
Ascorbinezuur	342 µmol/L
Bilirubine	50 mg/L
Cafeïne	308 µmol/L
EDTA	3,4 µmol/L
Ethanol	86,8 mmol/L
Ethambutol	58,7 µmol/L
Fluconazol	245 µmol/L
Hemoglobine	200.000 mg/L
Heparine	3.000 U/L
Ibuprofen	2425 µmol/L
Isoniazide	292 µmol/L
Loratadine	0,78 µmol/L
Nadolol	3,88 µmol/L
Naproxen	2170 µmol/L
Paroxetine	3,04 µmol/L
Kaliumoxalaat	2 mg/mL
Kinine	148 µmol/L
Rifampicine	78,1 µmol/L
Natriumcitraat	5 mg/mL
Triglyceriden	5000 mg/L

**Kruisreactiviteit**

ANA-, anti-HSV-1-IgM-, HAMA-, anti-chikungunyavirus-, anti-HSV-2-IgM-, anti-HBsAg-, anti-*Chlamydia trachomatis*-, anti-rubellavirus-IgM-, Lyme-borreliose-, anti-CMV-IgM, syfilis-, *P. falciparum*-, anti-denguevirus-, tuberculose-, *P. vivax*-, anti-HAV-IgM-, gele koorts-, RF (hoog titer)-, anti-HCV-, anti-zikavirus-, toxoplasmose-, anti-HEV-IgM-, ziekte van Chagas-, buiktyfus-, anti-HIV- en anti-EBV-IgG- 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.

**Precisie**

**Herhaalbaarheid**

Herhaalbaarheid is vastgesteld door 10 replicaten van negatieve, anti-SARS-CoV-2-IgM sterk en zwak positieve evenals anti-SARS-CoV-2-IgG sterk en zwak positieve plasmamonsters te testen.

**Reproduceerbaarheid**

Reproduceerbaarheid is vastgesteld door 3 replicaten van negatieve, anti-SARS-CoV-2-IgM sterk en zwak positieve evenals anti-SARS-CoV-2-IgG sterk en zwak positieve plasmamonsters met elk 3 verschillende batches van de NADAL® COVID-19 IgG/IgM Test te testen.

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, 2020-03-18 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

