

VITALITY HEALTH CHECK VHC COVID-19 IgG/IgM

Schnelltest zur Bestimmung von anti-SARS-CoV-2 IgG- und IgM-Antikörpern

Ein immunochromatographischer Schnelltest zum qualitativen Nachweis von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das neuartige Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) in menschlichem Vollblut, Serum oder Plasma

REF 1119J-25

Nur für die in-vitro-Diagnostik

Lesen Sie die Gebrauchsanleitung

BESTIMMUNGSGEMÄSSER GEBRAUCH

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test ist ein immunochromatographischer in-vitro-Schnelltest zur qualitativen Bestimmung von IgG- und IgM-Antikörpern gegen das neue Coronavirus SARS-CoV-2 in menschlichem Vollblut, Serum oder Plasma. Der VHC COVID-19 IgG / IgM ist ein ergänzender Frontline-Test für das Screening und zur Überwachung symptomatischer oder asymptomatischer Träger des Virus.

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test dient NICHT zur aktiven Diagnose einer COVID-19-Infektion. Der Test kann zum Screening von Patienten verwendet werden, bei denen der Verdacht besteht, dass sie mit dem neuartigen Coronavirus infiziert sind, und die Ergebnisse sollten in Kombination mit klinischen Beobachtungen und einem RT-PCR (RNA) Test verwendet werden. Die Kombination des VHC COVID-19 IgG/IgM Tests mit RT-qPCR kann die Genauigkeit der Diagnose und das klinische Management von Patienten erheblich verbessern.

ZUSAMMENFASSUNG

Die neuartige **Coronavirus-Disease/Krankheit-2019 (COVID-19)** ist eine akute Infektionskrankheit, die durch das Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht wird. Die Inkubationszeit der Krankheit beträgt 1-14 Tage, in der Regel 3-7 Tage. Bereits die Inkubationszeit ist infektiös. Auch asymptomatische Träger können Infektionsquellen sein. Atemwegströpfchen und Kontakt sind die Hauptübertragungswege. Die Anfangssymptome von COVID-19-Patienten sind Fieber, Müdigkeit und Husten. In späteren Stadien kann es zu schrittweiser verstärkender Dyspnoe und weiteren schwerwiegenden Manifestationen kommen. Die meisten Patienten haben eine gute Prognose, aber bei einigen der schweren Fälle treten akute Atemwegssyndrome auf, die septischen Schocks oder sogar Todesfälle verursachen. Derzeit gibt es keine spezifische Behandlung für die Krankheit. Die Inkubationszeit nach Infektion mit SARS-CoV-2 beträgt mehrere Tage, in denen zunächst das angeborene Immunsystem für die Virusabwehr verantwortlich ist. Kurz nach Auftreten klinischer Symptome beginnt das (erworbene) Immunsystem mit dem Aufbau der spezifischen Immunantwort, die einem typischen Muster folgt.

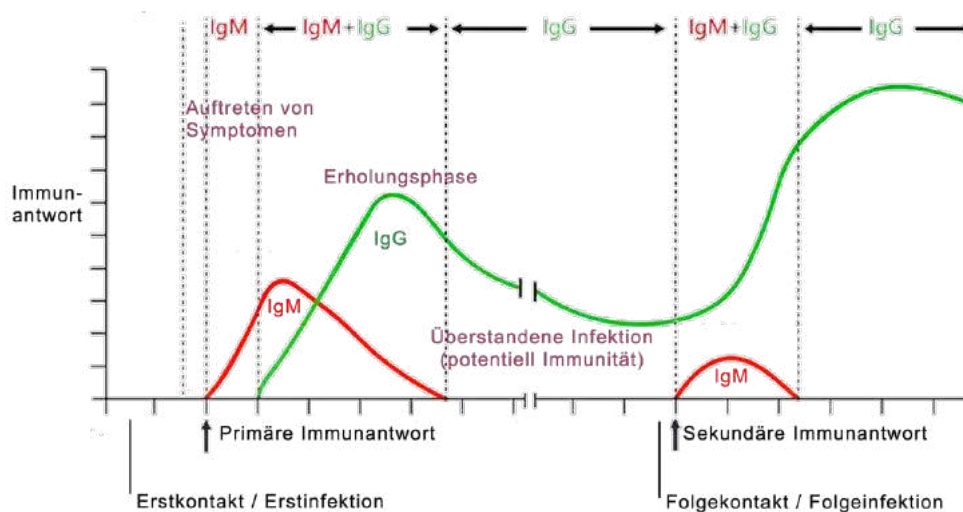


Abbildung 1: Typische Entwicklung der anti-viralen IgM- und IgG-Antikörper Immunantwort nach Erstkontakt mit einem unbekanntem viralen Pathogen/Antigen während eines Krankheitsverlaufs bei dem die Infektion erfolgreich abgewehrt wird. In Abhängigkeit von dem erreichten Niveau der IgG-Antwort und seiner Persistenz nach überstandener Infektion, kann bereits nach einem Erstkontakt eine schützende Immunität (durch IgG-Antikörper) gebildet werden. Bei einem Folgekontakt mit dem Antigen steigt das Niveau protektiver IgG-Antikörper normalerweise über das beim Erstkontakt erreichte Maximum hinaus und fällt nachfolgend wesentlich langsamer ab. IgM-Antikörper können auch im Rahmen der sekundären Immunantwort erneut auftreten, dabei bleibt ihr relatives Niveau üblicherweise unter dem des spezifischen IgG. Ob die bisher als ausreichend für den Verdacht auf eine COVID-19 Erkrankung bewerteten Symptome, auch jene sind, nach denen sich der dargestellte typische Aufbau der Immunantwort orientiert, ist noch nicht abschließend geklärt.

Die Diagnostik SARS-CoV-2 spezifischer IgG- & IgM-Antikörper kann zusätzliche Informationen liefern, um individuelle Krankheitsstadien besser zu beurteilen und den Immunstatus zu bewerten. Sie kann auch helfen, den Aufbau einer Herdenimmunität zu verfolgen.

- IgM-Antikörper können ggf. bereits in oder bald nach Ende der symptomfreien Inkubationszeit nachgewiesen werden. Ihr relatives Niveau sinkt während des Aufbaus der IgG-Antwort und unterschreitet kurz vor oder nach überstandener Infektion die Nachweisgrenze.
- IgG-Antikörper treten um einige Tage zeitlich versetzt nach der Bildung von IgM-Antikörpern oder Auftreten klinischer Symptome auf. Sie verbleiben auch nach überstandener Infektion und können über einige Zeit vor Erkrankung nach Reinfektion schützen.
- IgM positive Blutproben können auf eine akute Erstinfektion hinweisen, da IgM die erste Phase der spezifischen Immunantwort kennzeichnet. Sie können auch bei einer Folgeinfektion kurzzeitig erneut auftreten. Ihr relatives Niveau bleibt dann jedoch in der Regel unter dem der bereits bestehenden IgG-Antikörperantwort.
- IgG positive Blutproben können auf eine akute oder überstandene frühere Infektion hinweisen. Das in Folge eines Erstkontakts erreichte Niveau kann bereits vor erneuter Erkrankung schützen. Dieser schützende Spiegel bleibt jedoch nicht unbedingt über längere Zeit erhalten. Ein zweiter Antigenkontakt erhöht die relativen IgG-Spiegel über das initiale Maximum hinaus und verlangsamt nachfolgendes Absinken.
- Blutproben, die sowohl IgM als auch IgG positiv sind, können auf eine akute Infektion oder eine kurz zuvor überstandene Infektion hinweisen.
- SARS-CoV-2 verursacht meist nur milde bis mäßige COVID-19 Infektionen. Betroffene erhalten daher häufig die Empfehlung oder entscheiden für sich selbst zu Hause zu bleiben, um ihre Erkrankung dort auszukurieren. Falls sich die Symptome nicht deutlich verschlimmern, erhalten Sie dann oft keine abschließende Diagnose. Viele Menschen überstehen eine Infektion auch, ohne dass sich überhaupt Symptome ausbilden. Der VHC COVID-19 Test daher auch kann dazu beitragen, das unangenehme Gefühl der Ungewissheit über den eigenen Status und das fortbestehende individuelle Risiko zu beseitigen.
- Der VHC COVID-19 Test kann helfen, die Entwicklung von Herdenimmunitäten zu verfolgen.
- Der VHC COVID-19 Test kann Menschen identifizieren, von denen aufgrund einer bestehenden IgG-Antikörper-Antwort nicht anzunehmen ist, dass sie asymptomatische Überträger des Virus sein könnten.

Die Kombination von RT-qPCR- und IgG/IgM-Antikörper-Diagnostik kann die Genauigkeit der Diagnose von COVID-19 und das klinische Management der Patienten verbessern

Die RT-qPCR (**R**eal-Time **q**uantitative reverse transcriptase **P**olymerase **C**hain-**R**eaction) war das erste verfügbare in-vitro Diagnostikum für SARS-Cov-2. Die RT-qPCR kann virale RNA aus Schleimhautabstrichen des Nasen-Rachenraumes nachweisen. Bei Patienten mit COVID-19 typischen Symptomen wird dieser Test eingesetzt, um SARS-CoV-2-Infektionen zu bestätigen. Aufgrund der (anfänglich) begrenzten Verfügbarkeit, hohen Kosten, dem erhöhten Infektionsrisiko während der Probenahme und dem zeitlichen Versatz bis zum Vorliegen der Testergebnisse, eignet sich die RT-qPCR nicht als breit einsetzbarer Screening-Test.

- Im Allgemeinen ist die Spezifität der RT-qPCR mit geringen, unvermeidbaren Einschränkungen gut. Ihre Sensitivität ist jedoch begrenzt. Das führt dazu, dass die RT-qPCR bei einem Teil der Patienten, die tatsächlich an COVID-19 erkrankt sind, ein falsch negatives Testergebnis liefert. Diese werden, falls die Symptome nicht schwerwiegend sind, wieder nach Hause entlassen und können dann unbeabsichtigt weitere Menschen infizieren.
- Weiterhin ist allein der Nachweis von viraler RNA auf den Schleimhäuten kein abschließender Beweis, dass der Patient tatsächlich infiziert ist.
- Die ergänzende Testung auf SARS-CoV-2 spezifisches IgG und IgM kann sowohl bei positivem als auch bei negativem RT-qPCR-Testergebnis die Genauigkeit der Diagnose verbessern.

Die RT-qPCR Testung in Kombination mit dem VHC COVID-19 IgG/IgM Test kann...

- ... die Genauigkeit der Diagnose verbessern und das Risiko, aufgrund der limitierten Sensitivität der RT-qPCR, akute COVID-19 Infektionen zu übersehen reduzieren.
- ... die Zuverlässigkeit der Aussage, ob beobachtete Symptome tatsächlich in direkter Verbindung mit einer akuten SARS-CoV-2 Infektion stehen oder andere Ursachen haben können, verbessern.
- ... wichtige zusätzliche Informationen zum aktuellen Stadium des Krankheitsverlaufs und seiner voraussichtlichen weiteren Entwicklung liefern.

Test Ergebnisse			Potentielle klinische Signifikanz der kombinierten Bewertung von RT-qPCR und qualitativen VHC COVID-19 IgG/IgM Testergebnissen
RT-qPCR	IgM	IgG	
+	-	-	Patient kann in einer sehr frühen (symptomfreien) Infektionsphase sein.
+	+	-	Patient kann in einer frühen Infektionsphase sein.
+	+	+	Patient kann in der aktiven Infektionsphase sein.
+	-	+	Patient kann in der Spät- oder Erholungsphase einer Erstinfektion oder in einer aktiven Folgeinfektion sein.
-	+	-	Patient kann in einer frühen Infektionsphase sein und das RT-qPCR Ergebnis ist möglicherweise falsch negativ.
-	-	+	Patient kann eine Infektion bereits erfolgreich überstanden haben.
-	+	+	Patient kann in der späten Erholungsphase sein und das RT-qPCR Ergebnis ist bereits negativ.

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test kann das allgemeine Interesse an individueller Gesundheitsberatung und die generelle Bereitschaft zu aktiver Gesundheitsprävention steigern

Das prozentual geringe, jedoch grundsätzlich bestehende Risiko bei einer SARS-CoV-2 Infektion selbst schwerwiegend an COVID-19 zu erkranken ist, für viele Menschen, auch wenn sie nicht zu den bisher identifizierten Hauptrisikogruppen gehören eine nicht unerhebliche permanente und zumindest unterschwellige psychische Belastung. Die Reduzierung der allgemeinen Maßnahmen zur Kontaktvermeidung, mit dem Ziel die Ausbreitung zu verlangsamen, erhöht unweigerlich auch das individuelle Infektionsrisiko. Gleichzeitig wird vermutet, dass eine COVID-19 Infektion häufig auch völlig oder nahezu symptomfrei verlaufen kann und überhaupt nicht realisiert bzw. diagnostiziert wird. Eine Testung mit dem VHC COVID-19 IgG/IgM bietet die Möglichkeit ohne großen Aufwand zu erfahren, ob dies individuell der Fall ist.

Wird diese Testung angeboten, kann dies für viele Menschen Anlass sein, erstmalig auch ein kostenpflichtiges Angebot der individuellen Gesundheitsberatung wahrzunehmen. Sie zeigen damit, dass Ihnen die eigene Gesundheit wichtig und „etwas Wert“ ist. Wenn sich diese Beratung nicht nur auf die Durchführung und Auswertung des VHC COVID-19 IgG/IgM beschränkt, sondern zusätzlich auch vermittelt, wie die normale Funktion des Immunsystems gefördert und unterstützt werden kann, um individuelle Risiken zu minimieren, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass sie dies aufgrund der akuten persönlichen Betroffenheit auch unmittelbar aktiv umsetzen.

TESTPRINZIP

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test verwendet das Prinzip der Immunchromatographie. Maus-Anti-Mensch-IgM- und Maus-Anti-Mensch-IgG-Antikörper werden auf der Nitrozellulose-Membran als zwei einzelne Testlinien (IgM-Linie [**M**]) und IgG-Linie [**G**]) im Bereich des Sichtfensters der Testkassette immobilisiert. Wenn die Testprobe innerhalb der Testkassette durch die Membran fließt, bildet das gefärbte SARS-CoV-2-Antigen-kolloidale-Goldkonjugat Komplexe mit spezifischen anti-SARS-CoV-2-Antikörpern (IgM und/oder IgG), falls diese in der Probe vorhanden sind. Diese Antigen-Antikörper-Komplexe bewegen sich weiter in der Membran in Richtung Testregion, angetrieben von einem kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom, verursacht durch den von der Membran aufgesaugten Probenpuffer. Dort werden sie von den an die Membran gebundenen Anti-Mensch-IgM-Antikörpern im mit „**M**“ gekennzeichneten Bereich oder den Anti-Mensch-IgG-Antikörpern im mit „**G**“ gekennzeichneten Bereich des Sichtfensters eingefangen.

In Abhängigkeit vom Vorhandensein und der Gesamtmenge SARS-CoV-2 spezifischer IgM- und/oder IgG-Antikörper in der Probe, führt dies zur Ausbildung rötlich gefärbter Banden mit variablen Intensitäten.

- Unabhängig von ihrer Intensität, zeigt die Bildung von einer oder zwei rötlich-gefärbten Banden an der „**M**“- oder „**G**“-Position ein positives, qualitatives Testergebnis an.
- Ist an der jeweiligen Position keine Bande zu erkennen, ist dies als negatives qualitatives Testergebnis zu bewerten.
- Eine zusätzliche Kontrolllinie (integrierte Verlaufskontrolle) wird im mit „**C**“ markierten Bereich des Sichtfensters angezeigt, wenn der Test ordnungsgemäß abgelaufen ist. Die C-Linie erscheint unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2 spezifischen Antikörpern in der Probe.

Hinweis: Die Qualität und Funktionsfähigkeit des VHC COVID-19 IgG/IgM Tests und seiner Komponenten wird vom Hersteller während der Produktion laufend überprüft und abschließend für jedes Produktions-LOT (Charge) vor der Freigabe kontrolliert. Der Anwender selbst hat nur sehr geringen Einfluss auf die Funktionsfähigkeit des Testablaufes und die Testergebnisse, da außer der Probe alle Komponenten und Chemikalien, die zur Durchführung des Tests benötigt werden, gebrauchsfertig mitgeliefert werden. Die fest integrierte Verlaufskontrolle informiert den Anwender über den grundsätzlich ordnungsgemäßen Testablauf und die Funktionsfähigkeit jeder einzelnen Testkassette. Daher sind zusätzliche interne oder externe Qualitätskontrollen durch den Anwender nicht erforderlich.

MITGELIEFERTE MATERIALIEN

Kit Größe: 25 Tests pro Schachtel

- 25 x VHC COVID-19 IgG/IgM Testkassetten, einzelverpackt in Feuchtigkeitsschutz-Beuteln
- 1 x Probenpuffer in Tropfflasche mit Schraubdeckel (Volumen 3 ml)
- 25 x Kapillarpipetten zur Probenahme (2 µl)
- 1 x LOT spezifische RFID-Karte
- 1 x VHC COVID-19 IgG/IgM Gebrauchsanleitung (zweisprachig DE/EN)

BENÖTIGTE, ABER NICHT MITGELIEFERTE ODER OPTIONALE MATERIALIEN

- Uhr oder Kurzzeitmesser, Sicherheitslanzetten, Alkohol-Tupfer, Watte-Tupfer, Permanent-Marker.
- Zur Vorbereitung und Handhabung von **Serum- oder Plasma-Proben** werden weitere Labormaterialien, wie Probenbehälter, Zentrifuge und andere benötigt.
- Optional: VHC-Reader, zum automatischen Auslesen qualitativer Testergebnisse nach 15 Minuten ohne weiteres Eingreifen auch in Abwesenheit des Anwenders, Adapter für die Testkassetten (separat erhältlich).

LAGERUNG

- Lagern Sie die Testkassetten und den Probenpuffer bei 4° bis 30° C. Unter diesen Bedingungen ist die Funktionsfähigkeit bis zum Erreichen des angegebenen Verfallsdatums gewährleistet.
- Die Testkassette ist feuchtigkeitsempfindlich und sollte unmittelbar nach Öffnen des Schutzbeutel verwendet werden. Testkassetten, deren Schutzbeutel beschädigt wurde oder unvollständig versiegelt ist, sind zu verwerfen.

VORSICHTSMASSNAHMEN

- Nur für die professionelle Anwendung in der *in-vitro*-Diagnostik.
- Verwenden Sie das Produkt nicht über das angegebene Verfallsdatum hinaus.
- Verwenden Sie die Testkassetten nicht, wenn der Beutel beschädigt wurde oder das Siegel gerissen ist.
- Behandeln Sie alle Proben als potenziell infektiös entsprechend den allgemeinen Sicherheitsrichtlinien für die Handhabung und Entsorgung von potentiell infektiösem Material.

PROBENAHE UND LAGERUNG VON SERUM/PLASMA-PROBEN

- Die Probe sollte stets unter Beachtung von Standardlabor- & Sicherheitsrichtlinien entnommen werden.
- Eine Hitzeeinwirkung auf die Probe, die zu Hämolyse & Denaturierung führen könnte, ist zu vermeiden.
- Der Test funktioniert am besten mit frischen Vollblut-, Serum- oder Plasma-Proben.
- Wenn der Test nicht sofort durchgeführt werden kann, können Serum- oder Plasma-Proben bis zu 3 Tagen bei 2-8° C gelagert werden. Zur Langzeitlagerung können Serum- oder Plasma-Proben auch bis zu 3 Monaten bei -20° C oder für einen längeren Zeitraum bei -70° C eingefroren werden. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Probe ist zu vermeiden.
- Zu Konservierung kann den Proben Natriumazid (bis max. 0,1%) zugesetzt werden, ohne das Testergebnis zu beeinflussen.

TESTDURCHFÜHRUNG

Vorbereitung

- Bringen Sie alle Komponenten vor Durchführung des Tests auf Raumtemperatur.
- Überprüfen Sie das auf dem Testkassetten-Beutel und Probenpuffer angegebene Verfallsdatum.
- Öffnen Sie den Beutel, entnehmen Sie die Testkassette und platzieren sie auf eine flache Oberfläche.
- Beschriften Sie die Testkassette mit einer eindeutigen Probenidentifikation (ID).

Hinweis: Der VHC COVID-19 Test wurde als Schnelltest konzipiert, der direkt mit Vollblut, das frisch aus der Fingerkuppe entnommen wurde, innerhalb von 15 Minuten durchgeführt werden kann. Er kann alternativ auch mit Serum- oder Plasma-Proben durchgeführt werden.

Diese Anleitung beschränkt sich auf die Gewinnung von Vollblutproben.

Vollblut Probenahme

- Für optimalen Blutfluss im Finger sollte die Testperson aufrecht stehen, dabei Arm und Hand locker nach unten hängen lassen.
- Reinigen Sie den für die Probenahme vorgesehen Finger mit einem Alkoholtupfer und wischen ihn anschließend mit einem Watte-Tupfer trocken.
- Verwenden Sie eine Sicherheitslanzette, um den Finger seitlich zu punktieren.
- Den **ersten austretenden Blutstropfen** mit einem Watte-Pad **abwischen**, um vorzeitigen Wundverschluss zu verhindern.
- Warten Sie, bis sich ein **zweiter Blutstropfen** von etwa 2 mm Durchmesser gebildet hat, um sicherzustellen, dass die **Pipette in einem Zug mit mindestens 2 µl gefüllt werden kann**.

Hinweis:

- Für die visuelle **Ablesung mit dem bloßen Auge** und qualitative Auswertung erfolgt die Probenahme mit einer der den Testkits beiliegenden Kunststoffpipetten.
→ **a) Probenahme mit Kunststoffpipette**
- Bei der optionalen, automatischen **Ablesung des Tests mit dem VHC-Reader** erfolgt neben der qualitativen Auswertung auch eine semiquantitative Berechnung der relativen Signalstärken des IgM- und IgG-Signals. Um die Entwicklung der Immunantwort auch im zeitlichen Verlauf verfolgen zu können, müssen Schwankungen des Probenvolumens ausgeschlossen werden, da sie die Signalstärken beeinflussen können. Daher erfolgt die Probenahme hier mit den separat erhältlichen, bzw. alternativ mitgelieferten, geeichten 2 µl End-2-End-Kapillaren.
→ **b) Probenahme mit 2 µl End-2-End-Kapillare**

a) Probenahme mit Kunststoffpipette (visuelle Ablesung und Auswertung)

- Drücken Sie die Pipette vor dem Ansetzen an den Blutstropfen mit Daumen und Zeigefinger seitlich zusammen, damit sie Probe aufsaugen kann.
- Nachdem die Pipette am Blutstropfen angesetzt ist, reduzieren Sie den mit Daumen und Zeigefinger ausgeübten Druck, um die Probe blasenfrei einzusaugen.
- Drücken Sie überschüssige Probe vorsichtig heraus, bis die **Pipette bis zum Eichstrich (2 µl Marke)** blasenfrei gefüllt ist.
- Geben Sie **2 µl Probe in die rechteckige Vertiefung** des mit „S1“ markierten **Probeneinlasses** der Testkassette, direkt unterhalb des Testfensters. Drücken Sie dazu die Pipette erneut seitlich zusammen, um die Probe vollständig aufzutragen.



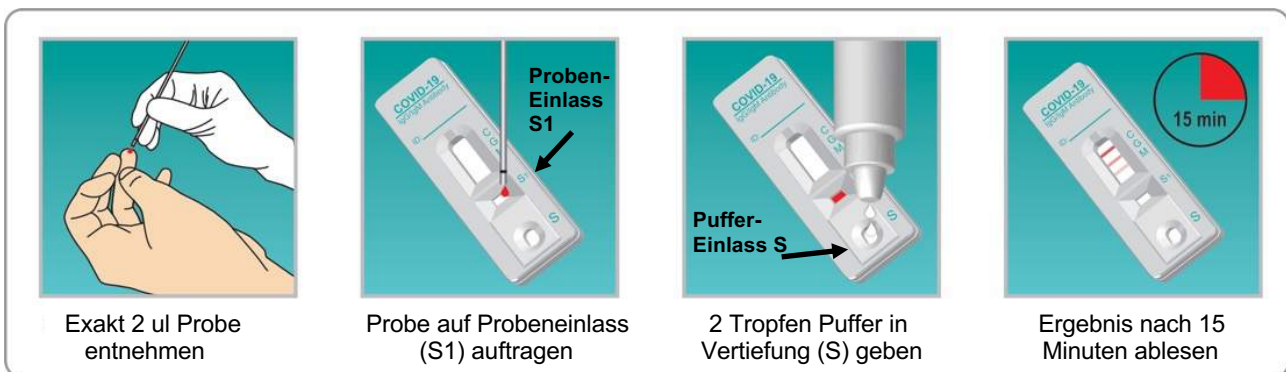
b) Probenahme mit End-2-End-Kapillare (Auswertung mit dem VHC-Reader)

- Führen Sie eine 2 µl End-2-End-Kapillare in die Silikonmanschette am unteren Ende der Pipettierhilfe soweit ein, bis sie einige Millimeter in das transparente Kunststoffröhrchen hineinragt und gut festgehalten wird.
- Führen Sie die Einlassöffnung der End-2-End-Kapillare seitlich und leicht schräg gehalten an den Blutstropfen heran.
Hinweis: Achten Sie darauf, die Luftaustrittsöffnung am oberen Ende des Gummibalges der Pipettierhilfe nicht versehentlich mit dem Finger zu verschließen, damit sich die Kapillare vollsaugen kann.
- Wenn die Kapillare vollständig vom unteren bis zum oberen Ende gefüllt ist, beträgt das Probenvolumen im Inneren exakt 2 µl.
- Entleeren Sie die **2 µl Probe in die rechteckige Vertiefung** des mit „S1“ markierten **Probeneinlasses** der Testkassette, direkt unterhalb des Testfensters. Verschließen Sie dazu die Luftaustrittsöffnung am oberen Ende des Gummibalges der Pipettierhilfe und drücken ihn anschließend seitlich zusammen, um die Probe vollständig aufzutragen.



Hinweis: Wenn Sie zur Testdurchführung zuvor vorbereitete **Serum- oder Plasma-Proben** einsetzen, bringen Sie diese vor der Testdurchführung auf Raumtemperatur. Zum Probenauftrag können auch kalibrierte **Laborpipetten** mit sterilen Spitzen verwendet werden, um die Probe kontaminationsfrei aus dem Vorratsbehälter zu entnehmen und **2 µl Probe** in den mit „S1“ markierten **Probeneinlass** der Testkassette aufzutragen.

- Nach Auftrag der Probe öffnen Sie das Vorratsfläschchen mit dem Probenpuffer und geben **2 Tropfen** (ungefähr 80-100 µl) in die mit "S" markierte runde Vertiefung der Testkassette. **Damit startet der Test.**
- Lesen Sie das Ergebnis nach **15 Minuten** ab. Ergebnisse nach 20 Minuten sind möglicherweise ungenau.



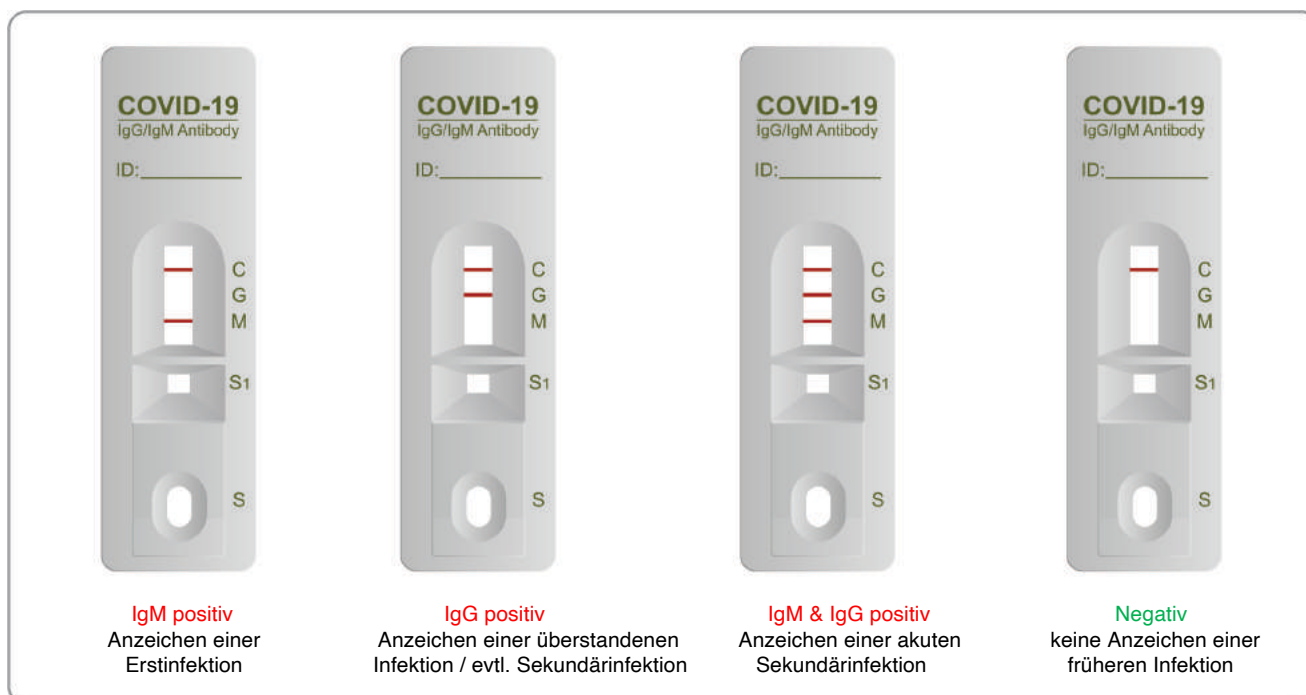
Hinweis: Die relativen Intensitäten der IgG- und IgM-Signale können untereinander stark variieren. Diese Unterschiede sind natürlich. Sie folgen im Verlauf der Infektion bis zur Genesung der typischen Dynamik des Prozesses beim Aufbau der spezifischen (erworbenen) Antikörperantwort durch das Immunsystem.

INTERPRETATION DER ERGEBNISSE

Lesen Sie die **Testergebnisse 15 Minuten nach Auftrag des Probenpuffers** ab. Ergebnisse, die erst nach 20 Minuten abgelesen werden, sind möglicherweise nicht genau.

Prüfen Sie ob eine **sichtbare C-Linie** (integrierte Verlaufskontrolle) vorhanden ist, um sicherzustellen, dass der Test ordnungsgemäß abgelaufen ist. Ist dies nicht der Falls, muss die Testung wiederholt werden.

Für die qualitative Bewertung ist jeweils eine **sichtbare Bande** im Bereich der mit **G** und **M** markierten Positionen, **unabhängig von Ihrer Intensität**, als positives, qualitatives Testergebnis für den **Nachweis von SARS-CoV-2 spezifischen IgG- und/oder IgM-Antikörpern** zu bewerten.



Hinweis: Der **VHC COVID-19 IgG/IgM-Testkassette** dient zum Screening aber NICHT zur aktiven Diagnose einer COVID-19-Infektion. Der Test kann zum Screening von Patienten verwendet werden, bei denen der Verdacht besteht, dass sie mit SARS-Cov-2 infiziert sind, und die Ergebnisse sollten in Kombination mit klinischen Beobachtungen, einem RT-qPCR (RNA) Test und oder verwendet werden.

Qualitatives Testergebnis		Potentielle klinische Signifikanz
IgM	IgG	
-	-	Anzeichen für: keine vorherige Infektion / frühes Infektionsstadium noch vor Antikörperbildung
+	-	Anzeichen für: frühe akute Erstinfektion
+	+	Anzeichen für: akute Erstinfektion / Erholungsphase / frühe akute Folgeinfektion
-	+	Anzeichen für: zurückliegende überstandene Infektion / evtl. Sekundärinfektion

INTERNE VERLAUFSKONTROLLE

Die Kontrollbande (markiert mit "C") ist eine eingebaute interne Verlaufskontrolle. Sie zeigt an, ob der Test korrekt abgelaufen ist und die Reagenzien reaktiv sind. Sie erscheint unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von SARS-CoV-2 spezifischen Antikörpern in der Probe.

Wenn im Verlauf der Testung keine C-Bande erscheint, muss der Test verworfen und mit einer neuen Probe und Testkassette wiederholt werden.



OPTIONAL – QUALITATIVE BESTIMMUNG DER TESTERGEBNISSE MIT DEM VHC-READER

Alternativ zur visuellen Ablesung mit dem Auge, können die qualitativen Testergebnisse optional mit dem VHC-Reader bestimmt werden. Der VHC-Reader zeigt die qualitativen Testergebnisse nur an, wenn das Verfallsdatum des Tests nicht überschritten ist und die integrierte Verlaufskontrolle (C-Linie) ein deutlich erkennbares Signal liefert. Um sicherzustellen, dass auch ohne Anwesenheit des Anwenders die Ablesung der Testergebnisse zum optimalen Zeitpunkt erfolgt, sollte der VHC-Reader im Timer-Modus betrieben werden, bei dem die Ablesung und Bestimmung der Testergebnisse automatisch nach 15 Minuten erfolgt.

Prüfen Sie die "RICHTIGE ORIENTIERUNG" von Testkassette und VHC-Reader, wie auf dem Adapter dargestellt.

Platzieren Sie die Testkassette unter dem Adapter und den VHC-Reader in die Vertiefung auf seiner Oberseite.

DIREKT MODUS



VHC-Reader durch Drücken auf den schwarzen Knopf einschalten. Während des Selbsttests zeigt das Display "WAIT". Nach einem Tonsignal erscheint "ON". Um den DIREKT MODUS zu starten, den Knopf KURZ für MAXIMAL EINE SEKUNDE gedrückt halten und loslassen.

- Das Display zeigt kurz darauf "RFID".



- Die LOT spezifische RFID-Karte auf die Oberseite des **VHC-Readers** auflegen. Die VHC COVID-19 IgG/IgM Test spezifischen Daten zur Auswertung und das Verfallsdatum werden von der RFID-Karte ausgelesen.
- **Hinweis:** Ist das **Verfallsdatum überschritten**, wird der "DATE" Fehler angezeigt und die Testung abgebrochen.
- Nach einem Ton-Signal wird "TEST" angezeigt. Den Knopf erneut KURZ drücken. Das Display zeigt "RUN".



- Der VHC-Reader beginnt mit der Testauswertung. Wurde die interne Verlaufskontrolle nicht bestanden, erscheint der "INVALID"-Fehler im Display.
- Wenn der Test als **GÜLTIG** bewertet wurde, werden im Display die qualitativen Testergebnisse für das Vorhandensein SARS-CoV-2 spezifischer IgG- und/oder IgM-Antikörper und zusätzlich zur Information die Rohwerte der gemessenen, relativen Intensitäten angezeigt.
- Um die Testergebnisse zu speichern, den Knopf erneut für etwa ZWEI SEKUNDEN gedrückt halten.

TIMER MODUS



VHC-Reader durch Drücken auf den schwarzen Knopf einschalten. Während des Selbsttests zeigt das Display "WAIT". Nach einem Tonsignal erscheint "ON". Um den TIMER MODUS zu aktivieren, den Knopf DRÜCKEN & FESTHALTEN BIS das DISPLAY "RFID" anzeigt.

- Das Display zeigt "RFID".



- Die LOT spezifische RFID-Karte auf die Oberseite des **VHC-Readers** auflegen. Die VHC COVID-19 IgG/IgM Test spezifischen Daten zur Auswertung und das Verfallsdatum werden von der RFID-Karte ausgelesen.
- **Hinweis:** Ist das **Verfallsdatum überschritten**, wird der "DATE" Fehler angezeigt und die Testung abgebrochen.
- Nach einem Ton-Signal wird "TEST" angezeigt. Den Knopf erneut KURZ drücken. Das Display zeigt den **Countdown-Timer** bis zur Messung an.



- Nach 15 Minuten beginnt der VHC-Reader automatisch mit der Testauswertung. Wurde die interne Verlaufskontrolle nicht bestanden, erscheint der "INVALID"-Fehler.
- Wenn der Test als **GÜLTIG** bewertet wurde, werden im Display die qualitativen Testergebnisse für das Vorhandensein SARS-CoV-2 spezifischer IgG- und/oder IgM-Antikörper und zusätzlich zur Information die Rohwerte der gemessenen, relativen Intensitäten angezeigt.
- Falls sich der VHC-Reader vor Ablesen der Ergebnisse durch den Anwender abschalten sollte, werden die Testergebnisse automatisch intern gespeichert.

LEISTUNGSPARAMETER

Spezifität:

Die intern durchgeführte Spezifitätsstudie umfasste die retrospektive Analyse von 305 Proben von aufgrund einer negativen RT-qPCR Diagnostik als gesund eingestuften Spendern, 285 Serumproben mit zwei IgG-positiven und einer IgM-positiven Probe sowie 20 Plasmaproben.

Gesamtspezifität von IgG = $\text{IgG negativ} / \text{Gesamtzahl der Proben} = (305-2) / 305 * 100 \% = 99,3\%$

Serumspezifität von IgG = $(285-2) / 285 * 100 \% = 99,3\%$

Plasmaspezifität von IgG = $(20-0) / 20 * 100 \% = 100\%$

Gesamtspezifität von IgM = $\text{IgM negative} / \text{Gesamtzahl der Proben} = (305-1) / 305 * 100 \% = 99,7\%$

Serumspezifität von IgM = $(285-1) / 285 * 100 \% = 99,6\%$

Plasmaspezifität von IgM = $(20-0) / 20 * 100 \% = 100\%$

In einer zweiten, direkt im Krankenhaus durchgeführten retrospektiven Sensitivitätsstudie wurden insgesamt Serum-Proben von 306 Patienten, die aufgrund einer negativen RT-qPCR Diagnostik als gesund eingestuft wurden, untersucht. Von diesen Proben waren im VHC COVID-19 eine Probe IgM und 8 Proben IgG positiv.

Serumspezifität von IgG = $(306-8) / 306 * 100 \% = 97,39\%$

Serumspezifität von IgM = $(306-1) / 306 * 100 \% = 99,67\%$

Bei den IgG und IgM positiven Serumprobe, könnte es sich um Patienten handeln, die allein aufgrund der begrenzten Sensitivität der RT-qPCR Methode als falsch negativ eingestuft wurden, was jedoch aufgrund der retrospektiven Analyse nicht untersucht werden konnte.

Sensitivität:

Die intern durchgeführte Sensitivitätsstudie umfasste 74 positive Proben von aufgrund klinischer Symptome, CT-Scans und/oder positiver RT-qPCR als an COVID-19 erkrankt diagnostizierten Patienten (68 Serumproben mit neun IgG- und IgM-negativen und 6 Plasmaproben). Diese Proben wurden innerhalb der ersten 14 Tage nach Auftreten klinischer Symptome im Krankenhaus gewonnen.

Sensitivität von IgG/IgM = $\text{IgG/IgM positiv} / \text{Gesamtzahl der Proben} = (74-9) / 74 * 100 \% = 87,8\%$

In einer zweiten, direkt im Krankenhaus durchgeführten Sensitivitätsstudie wurden insgesamt Proben von 323 Patienten, die aufgrund klinischer Symptome, CT-Scans und/oder positiver RT-qPCR als an COVID-19 diagnostiziert und stationär aufgenommen wurden, untersucht. Da der Aufbau der Antikörperantwort im Verlauf der Infektion erfolgt, wurden diese Proben nach dem Zeitpunkt der Probenahme in drei Gruppen unterteilt und die Gesamtsensitivität (IgG und/oder IgM positiv) des VHC COVID-19 IgG/IgM jeweils getrennt ausgewertet.

Frühstadium	1-7 Tage nach Auftreten klinischer Symptome, 85 Proben Gesamtsensitivität : $(70/85) * 100 \% = 82,95\%$
Mittleres Stadium	8-13 Tage nach Auftreten klinischer Symptome, 123 Proben Gesamtsensitivität : $(121/123) * 100 \% = 98,37\%$
Spätes Stadium	ab 14 Tage nach Auftreten klinischer Symptome, 115 Proben Gesamtsensitivität : $(115/115) * 100 \% = 100\%$

In der ersten Woche nach Auftreten klinischer Symptome liegt die Gesamtsensitivität des VHC COVID-19 IgG/IgM noch bei knapp unter 83%. Diese ist nicht ausreichend hoch, um allein auf Basis des VHC COVID-19 IgG/IgM Ergebnis eine Infektion mit SARS-CoV-2 im Frühstadium sicher ausschließen zu können.

Im späten Stadium der COVID-19 Erkrankung wurde im Rahmen der Studie nach eine Gesamtsensitivität des VHC COVID-19 IgG/IgM von 100% festgestellt.

Der VHC COVID-19 ist somit geeignet, um im Spätstadium, wenn eine RT-qPCR Diagnostik bereits negativ ist, oder nach überstandener Erkrankung, bei Patienten den tatsächlichen Aufbau einer SARS-CoV-2 spezifischen Immunantwort festzustellen, bzw. nachzuverfolgen.

Genauigkeit:

Gesamtkonfidenzintervall: $(305+68) / (305+3+68+9) * 100 \% = 96,8 \%$

Studien zu autologen Serum-, Plasma- und Vollblutproben:

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test wurde intern mit 30 SARS-CoV-2-Antikörper-negativen Serum- und autologen Plasma- und Vollblutproben sowie 15 SARS-CoV-2-Antikörper-positiven Serum- und autologen Plasma- und Vollblutproben durchgeführt.

In einer zweiten retrospektiven Studie wurde der VHC COVID-19 IgG/IgM Test direkt im Krankenhaus mit 85 SARS-CoV-2-Antikörper-negativen Serum- und autologen Plasma- und Vollblutproben sowie 49 SARS-CoV-2-Antikörper-positiven Serum- und autologen Plasma- und Vollblutproben durchgeführt.

Bei allen Proben wurden in beiden Studien konsistente Testergebnisse erzielt, die bestätigen, dass sowohl Serum, Plasma sowie Vollblut als Testproben für den VHC COVID-19 IgG/IgM Test verwendet werden können.

Präzision:

Die Präzisionsstudie wurde durchgeführt, indem jeweils 180 negative, schwach positive und positive Seren (sowohl IgG als auch IgM) mit 3 Chargen (LOTs) getestet wurden. Diese Tests wurden jeweils von drei Fachkräften visuell und parallel mit dem VHC-Reader innerhalb eines Tages doppelt durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten jeweils eine 100%ige Übereinstimmung.

Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD):

Eine analytische Sensitivitäts-/LOD-Studie wird nach Aussage der FDA (auf einem virtuellen Treffen am 15. April 2020) nicht gefordert, bis von der FDA geprüfte und genehmigte Standard-/Referenzpanel für SARS-CoV-2 IgG und für SARS-CoV-2 IgM verfügbar sind. Auf europäischer Ebene gibt es dazu keine gegenteilige Aussage.

In eigenen Untersuchungen mit SARS-CoV-2 positiven Proben aus den internen Studien lieferte der VHC COVID-19 IgG/IgM Test für IgG bis zu einer Verdünnungsstufe von 1/32 (S/CO 2,64) und für IgM bis zu einer Verdünnungsstufe von 1:64 (S/CO 2,52) zu 90-95% positive Signale.

TEST/ASSAY-SPEZIFITÄT

1. Andere Infektionskrankheiten

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test wurde mit Proben durchgeführt, deren Spender in der Vergangenheit mit den folgenden Krankheiten infiziert wurden und für die jeweiligen Erreger Antikörper gebildet hatten: Influenza A-Virus, Influenza B-Virus, Adenovirus, HIV-Virus, Hepatitis-B-Virus, Humane Respiratorische Synzytial-Virus, Parainfluenza Virus Typ 1-3, Rotavirus und Mycoplasma pneumonia.

Bei allen Proben zeigten sich keine Auswirkung auf das Testergebnis.

2. Blutbestandteile, Auto-Antikörper

Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test wurde mit Proben durchgeführt, die jeweils Bilirubin, Triglyzerid, Hämoglobin oder Rheumafaktor (RF) in folgenden Konzentrationen enthielten:

Rheumafaktor: 80 IU/ml Bilirubin: 342 µmol/l
Triglyzerid: 37 mmol/l Hämoglobin: 10 mg/ml

Die Ergebnisse zeigten, dass diese Blutbestandteile, bis in Höhe der angegebenen Konzentrationen, keinen Einfluss auf die Spezifität des Tests hatten. Dies zeigte sich ebenso bei Positiv-Proben für anti-nukleäre Antikörper (ANA) und Thyroperoxidase-Antikörper (TPO-AK).

3. Interferenzstudien - Typische Medikamente

Die folgenden Substanzen zu negativen, schwach positiven und positiven Kontrollen gegeben, um die angegebenen Konzentrationen zu erreichen. Jede dieser Substanzen wurde in Triplikaten unter Verwendung einer Charge des VHC COVID-19 IgG/IgM Tests getestet.

Histaminhydrochlorid: 1,5 mg/ml	Interferon-α: 150 µg/ml	Zanamivir: 426 ng/ml
Ribavirin: 6 mg/l	Oseltamivir: 46,9 mg/l	Peramivir: 132,7 µg/ml
Lopinavir: 3,2 mg/ml	Ritonavir: 159 µg/ml	Arbidol: 2,0 µg/ml
Levofloxacin: 9,2 mg/l	Azithromycin: 9,2 mg/l	Ceftriaxone: 240 mg/l
Meropenem: 200 mg/ml	Tobramycin: 12 mg/l	

Die Ergebnisse zeigten, dass keines dieser Arzneimittel einen Interferenzeffekt auf die Spezifität des Tests hatte.










LIMITATIONEN, GRENZEN DES TESTVERFAHRENS

- Der VHC COVID-19 IgG/IgM Test ist auf den qualitativen Nachweis von Anti-SARS-Cov-2 Antikörpern in Serum-, Plasma- oder Vollblutproben beschränkt. Die genaue Konzentration der Anti-SARS-CoV-2 Antikörper kann mit diesem Assay nicht bestimmt werden.
- Obwohl der Test beim Nachweis von Anti-SARS-Cov-2-Antikörpern sehr genau ist, kann es zu einer geringen Inzidenz falscher Ergebnisse kommen. Weitere klinisch verfügbare Tests sind erforderlich, falls fragwürdige Ergebnisse erzielt werden.
- Die normale Reaktion des Immunsystems auf einen Kontakt mit SARS-COV-2 ist, beginnend mit der weltweiten CORONA-Pandemie, seit Anfang 2020 Gegenstand klinischer Forschung und Studien. In der Frühphase einer COVID-19 Erkrankung ist diese anhand klinischer Symptome in der Regel nur schwer von anderen Erregern viraler Atemwegsinfektionen, bzw. grippalen Infekten zu unterscheiden.
- Wie bei allen diagnostischen Tests sollte eine klinische Diagnose nicht auf dem Ergebnis eines einzelnen Tests beruhen, sondern erst dann gestellt werden, wenn alle klinischen und diagnostischen Befunde ausgewertet wurden. Im frühen Stadium der Infektion, wenn noch keine SARS-CoV-2 spezifischen IgM- und IgG-Antikörper produziert werden oder ihr Titer noch sehr niedrig ist, können auch mit dem VHC COVID-19 IgG/IgM noch falsch negative Ergebnisse auftreten. Es wird daher empfohlen, im Zweifel von diesen Patienten nach 7 bis 14 Tagen erneut Proben nehmen und dabei gleichzeitig sowohl die zuvor entnommene als auch die aktuelle Probe zu testen. Durch den Vergleich der Ergebnisse lässt sich prüfen und ggf. bestätigen, ob inzwischen eine serologisch positive Umwandlung oder ein signifikanter Anstieg des Titers vorliegt. Im späteren Stadium der Infektion wird der IgM-Titer abnehmen und kann sogar unter die Nachweisgrenze fallen, wohingegen der IgG-Titer weiter ansteigt.
- Der VHC COVID-19 wurde in Studien mit Seren, Plasma oder Vollblut von Patienten getestet, die aufgrund einer fortgeschrittenen Symptomatik und positiver RT-qPCR-Diagnostik stationär im Krankenhaus aufgenommen wurden. Bei diesen Patienten lag die Gesamtsensitivität des Tests (IgG oder IgM positiv) innerhalb der ersten 7 Tage nach Auftreten von Symptomen bei 82,35%. Im Zeitraum von 8 bis 13 Tagen nach Auftreten von Symptomen lag die Gesamtsensitivität bei 98,37%, nach 14 Tagen oder mehr bei 100%. Es ist daher davon auszugehen, dass er in der Regel auch eine unbemerkte bzw. nicht gezielt diagnostizierte COVID-19 Erkrankung noch nachträglich nachweisen kann.
- Die in unseren Studien untersuchten positiven Proben lieferten noch bis zu einer Verdünnungsstufe von 1/32 (S/CO 2,64) zu 90-95% positive Signale mit dem VHC COVID-19 IgG/IgM. Die erfolgreiche Abwehr von SARS-CoV-2 Infektionen scheint aufgrund bisher verfügbarer Daten aus publizierten Ergebnissen klinischer Studien nicht ausschließlich von den am Ende einer COVID-19 Erkrankung erreichten SARS-COV-2 spezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen abzuhängen. Es wird vermutet, dass die Schwere des Krankheitsverlaufs bei einer Erstinfektion und der zur erfolgreichen Abwehr erforderlichen und abschließend erreichten Konzentration SARS-CoV-2 spezifischer IgG Antikörper auch von der generellen Leistungsfähigkeit der Komponenten des angeborenen Immunsystems abhängen.
- Ein nach überstandener Erstinfektion weiterhin positives VHC COVID-19 IgG/IgM Testergebnis für SARS-CoV-2 spezifische IgG-Antikörper zeigt an, dass grundsätzlich im Verlauf einer zurückliegenden COVID-19 Erkrankung eine spezifische Immunantwort des angeborenen Teils des Immunsystems aufgebaut wurde, die aktuell fortbesteht und bei einer Reinfektion unmittelbar einen Beitrag zur frühzeitig erfolgreichen Abwehr leisten kann. Allein ein positives VHC COVID-19 IgG/IgM Testergebnis ist jedoch nicht ausreichend, um zu beurteilen, ob auch die Gesamtfunktion aller Komponenten des Immunsystems, die gemeinsam dafür verantwortlich waren, die zurückliegende Infektion erfolgreich abzuwehren, unverändert in gleichem Umfang sichergestellt ist. Nur wenn dies gewährleistet ist, sollte davon ausgegangen werden, dass individuelle Risiken einer Reinfektion tatsächlich vermindert sind.

LITERATUR

- World Health Organization (WHO) Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Beijing: WHO; 9 Jan 2020.
<https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> (Abgerufen 26 Januar 2020).
- World Health Organization (WHO). Coronavirus.
<https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
- Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19; April 8, 2020.
<https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
- FAQs on Diagnostic Testing for SARS-CoV-2.
<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2>
- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Update.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- Yujiao Jin. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. Intl. J. of Infectious Diseases. 94 (2020) 49-52.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronavirus. Nat Rev Microbiol 2019; 17:181-192. PMID: 30531947 DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Weiss SR, Leibowitz, JL. Coronavirus pathogenesis. Adv Virus Res 2011; 81: 85-184 PMID: 22094080 DOI: 10.1016/B978-D-12-385885-6.00009-2.
- Yafang Li, Lin Yao, Jiawei Li, Lei Chen, Yiyan Song, Zhifang Cai, Chunhua Yang: *Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19*. In: *Journal of medical virology*. 26. March 2020, doi:10.1002/jmv.25786

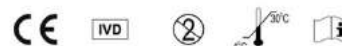
VERWENDETE SYMBOLE

Symbole Symbols	Beschreibung / Description	Symbole Symbols	Beschreibung / Description
	Bestellnummer / Order number		Chargenbezeichnung / Batch code
	Verwendbar bis (JJJJ-MM) / Use by (YYYY-MM)		Hersteller / Manufacturer
	Nicht wiederverwenden / Do not reuse		Gebrauchsanweisung beachten Consult instructions for use
	CE-Zeichen / CE-Mark		Temperaturbegrenzung / Temperature limit
	Nur für die In-vitro-Diagnostik For in vitro diagnostics use only		



Jungbrunnen – Fountain of Youth GmbH
Cantianstrasse 23
10437 Berlin, Deutschland

<https://jungbrunnen.co>
<https://vhc-covid19.com>
service@vhc-covid19.com



Versionsnummer: DE-2/25-06-2020
Gebrauchsabweisung / Packungsbeilage-Nr. 2
VHC COVID-19 IgG/IgM