

## NÁVOD K POUŽITÍ

### Rychlý test pro detekci virových infekcí

#### Bi-VirTest®

#### Určené použití:

Rychlý kvantitativní imunochromatografický test, který pomáhá rozlišit příčinu počínající respirační nebo jiné akutní infekce virového nebo bakteriálního původu. Test je určený pro použití v blízkosti pacienta nebo přímo u pacienta.

Bi-VirTest® měří hladinu proteinu MxA (myxovirus resistance protein A) ve vzorku kapilární krve. Tento protein se tvoří v buňkách v reakci na zvýšení hladiny protivirotických interferonů typu I a III (1). Mezi ostatními mediátory imunitní odpovědi je významný svou aktivitou proti neobvykle širokému spektru virů (2). Zvýšené hladiny byly pozorovány během infekcí rhinovirem, influenzavirem, lidským parainfluenzavirem, koronavirem, respiračním syncytiálním virem nebo lidským metapneumovirem (3). Protivirotická aktivita dále zahrnuje řadu dalších virů vyvolávajících infekce mimo dýchací cesty (4; 5).

V klinické diagnostice se využívá toho, že hladiny proteinu MxA v krvi jsou v klidovém stavu velmi nízké a zvyšují se specificky v reakci na akutní virovou infekci (6). K nárůstu dochází v řádu hodin a nejvyšší koncentrace je dosaženo během prvního dne (7; 8). V přítomnosti interferonu se zvýšené hladiny udržují a protein je navíc velmi stabilní (poločas rozpadu ~ 2,3 dnů). Bakteriální infekce hladinu proteinu MxA nezvyšuje (6). Klinická užitečnost tohoto markeru při stanovení infekcí virového původu byla potvrzena řadou klinických studií, které byly prováděny zejména na pediatrické populaci (3; 9; 6; 10).

#### Indikace:

Pacienti s celkovými klinickými příznaky akutní infekce včetně infekce horních cest dýchacích (do 3 dnů od začátku horečky nebo do 7 dnů od počátku příznaků, včetně respiračních) bakteriálního nebo virového původu. Test nemusí být přesný za následujících okolností:

- Chronická horečka trvající více než 7 dnů.
- Nedostatečná imunita, popř. užívání imunosupresivních léků.
- Užívání perorálních léků proti infekci.
- Do 30 dnů od vakcinace živými virovými vakcínami.
- Užívání interferonu (např. k léčbě roztroušené sklerózy).
- Do 30 dnů od závažného úrazu nebo velké operace.

#### Balení:

10 testů ( katalogové číslo BI005-10)

#### Obsah:

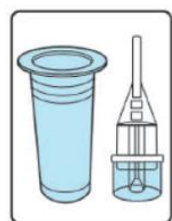
- Testovací kazeta 10x
- Lanceta 12x
- UniSampler™ 10x
- RFID karta 1x
- Lyžační roztok v 3–5ml lahvičce 1x
- Návod k použití 1x
- Promývací roztok v Unisampleru™ 1x

**Složení:** Přesné složení je součástí obchodního tajemství. **POZOR:** Roztok může při zasažení očí způsobit jejich vážné podráždění.

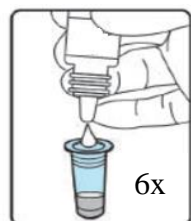
#### Požadovaný materiál a vybavení, které nejsou součástí balení:

- Rukavice, sterilní tampony, dezinfekce
- Čtečka Bi-Reader® (výrobce: Chembio Diagnostics GmbH, distributor: Bioinova, a.s.)

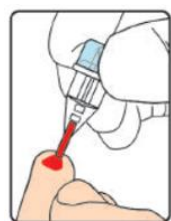
#### Provedení testu:



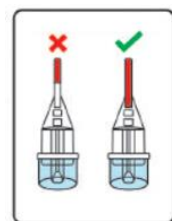
UniSampler™ má 2 části: nádobku a víčko s dvojitou kapilárou pro odběr krve.



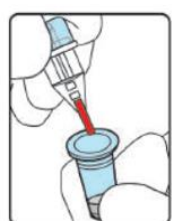
Nakapejte 6 kapek lyzačního roztoku z lahvičky do nádobky prázdného UniSampleru.



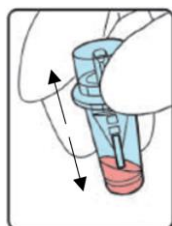
Provedte vpich do bříška prstu (viz postup pro odběr níže). Špičkou kapiláry se dotkněte kapky.



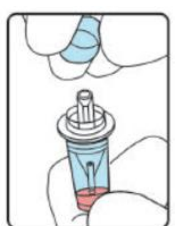
Počkejte, dokud se obě části kapiláry nenaplní krví.



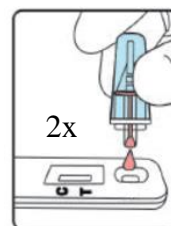
Vložte kapiláru s krví do nádobky a pevně zatlačte, aby se nádobka zcela uzavřela.



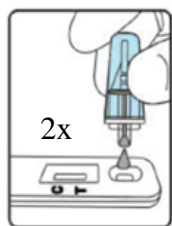
Protřepte UniSampler™ prudkým vertikálním pohybem, aby krev stekla do nádobky a promísila se s roztokem.



Odstraňte víčko.



Otočte UniSampler™ a jemně vytlačte 2 kapky na místo pro vzorek na testovací kazetě.



Po 4 minutách naneste na místo pro vzorek 2 kapky promývacího roztoku z Unisampleru.

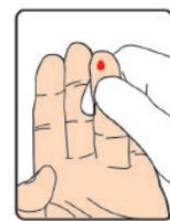


Po 11 minutách odečtěte výsledek na čtečce (viz postup pro odečtení níže).

**POZOR: Promývací roztok je nutné aplikovat přesně v rozmezí 4 až 5 minut po nanesení vzorku, jinak může být výsledek neplatný.**

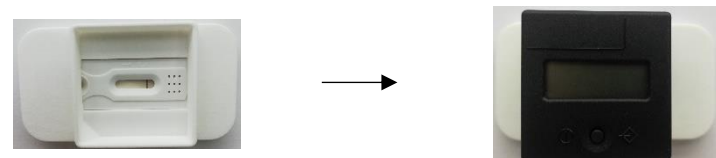
#### Odběr kapilární krve:

1. Vyberte místo vpichu na boku bříška prstu.
2. Zajistěte dostatečné prokrvení (jemným třením rukou nebo teplou vodou).
3. Vydezinfikujte místo vpichu, dodržte dobu působení a nechte zaschnout.
4. Provedte vpich jednorázovou lancetou.
5. První kapku otřete suchým sterilním tamponem.
6. Před odběrem zkontrolujte, zda je kapka krve dostatečně velká. Tvorbu kapky lze podpořit lehkým tlakem. Nevymačkávejte silou!
7. Po odběru přiložte na místo vpichu suchý sterilní tampon.



#### Odečtení výsledků na čtečce Bi-Reader®:

Na použitou testovací kazetu položte držák kazety. Trn na spodní straně držáku musí zapadnout do otvoru pro vzorek.



Zkontrolujte, že je detekční okénko na spodní straně čtečky čisté a nasadte ji na držák s kazetou. Zkosený roh čtečky musí být orientován proti zkosenému rohu držáku.

ON

→

RFID

1. Zapněte čtečku stisknutím tlačítka na přední straně. Čtečka provede kontrolní test, během kterého se zobrazí "WAIT". Po pípnutí se zobrazí "ON". Znovu **krátce** zmáčkněte tlačítko.

2. Na obrazovce se střídá nápis "RFID" a „TEST“.

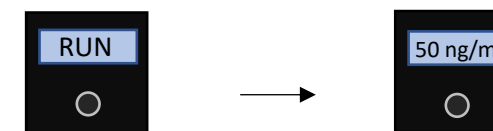
RFID  
Číslo šarže

→

TEST

3. Na horní stranu čtečky umístěte dodanou kartu RFID, jejíž označení odpovídá použité šarži Bi-VirTestu. Tím se do čtečky nahrají příslušné kalibrační údaje.

4. Po pípnutí se zobrazí "TEST," zmáčkněte tlačítko a zobrazí se "RUN". Po dalším pípnutí se zobrazí koncentrace proteinu MxA v ng/ml.



Poznámka: Pokud chcete využít funkci automatického odečtu po uplynutí inkubační doby testu, zmáčkněte v kroku 1 tlačítko **dlouze** (>1 s). Po ukončení kroku 4 se na obrazovce objeví indikace odpočítávání (tj. opakovaný odpočet od 9 do 0) a výsledek se zobrazí automaticky po uplynutí inkubační doby. Stisknete-li během chodu časovače tlačítko, měření se ukončí.

#### Interpretace výsledků:

Výsledek testu (ng/ml)	Hladina MxA	Susp. původ onemocnění	Klinický stav pacienta	Doporučení s ohledem na další diagnostiku a užití ATB*
0–12	Normální	Bakteriální	Běžné nachlazení	Primárně NE, dále dle průběhu + možnost CRP
			Silné projevy nemoci	ANO (ihned CRP + nasazení ATB)
>12	Zvýšená	Virové	Běžné nachlazení	Primárně NE, dále dle průběhu + možnost CRP
			Silné projevy nemoci	

\* **Důležitá informace: Protein MxA je významný marker probíhající virové infekce. Při stanovení konečné diagnózy je však vždy třeba zohlednit klinický stav pacienta a výsledky případných dalších vyšetření.**

#### Analytická funkce:

##### Senzitivita

Analytická senzitivita (dolní mez detekce) je 2 ng/ml.

##### Rozsah měření

Rozsah měření je 12 ng/ml až 500 ng/ml. Kalibrační křivka obsahovala 6 bodů a vzorky byly měřeny v 10 opakováních.

##### Interferující látky

Interference byla měřena na MxA pozitivních i negativních vzorcích vždy v 5 opakováních. Nízká interference značí zkreslení výsledků o více než 20 %, střední o více než 30 % a vysoká o více než 50 %.

Název látky	Koncentrace	Interference	Název látky	Koncentrace	Interference
Ampicilin-Na	1 mg/ml	žádná	Cyklosporin	5 µg/ml	nízká
Biotin nekonjugovaný	0,66 mg/ml	nízká	Doxycyklin hyklát	5 µg/ml	nízká
	3,5 µg/ml	vysoká	Levodopa	30 µg/ml	žádná
	1,2 µg/ml	střední	Fenylbutazon	0,1 mg/ml	žádná
	0,6 µg/ml	nízká	Rifampicin	60 µg/ml	žádná
	0,1 µg/ml	nízká	Teofylin	0,1 mg/ml	žádná
Biotin konjugovaný	60 mg/dl	nízká			

#### Klinická funkce:

##### Citlivost a specifita

V klinické studii bylo hodnoceno 26 pacientů s příznaky akutní infekce horních cest dýchacích. Hladiny proteinu MxA stanovené pomocí prostředku Bi-VirTest® byly srovnány s průkazem virové infekce ve vzorku z dýchacích cest (referenční test). Na základě předešlé populační studie byla jako mezní hodnota stanovena hladina proteinu MxA 12 ng/ml. Bi-VirTest® označil 17 vzorků za MxA-pozitivní, zbylých 9 bylo MxA-negativních. Pozitivní i negativní výsledky byly ve všech případech potvrzeny metodou ELISA. Výsledná citlivost a specifita testu je 100 %.

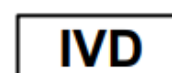
		Referenční test		
		Pozitivní	Negativní	Celkem
Bi-VirTest®	Pozitivní	17	0	17
	Negativní	0	9	9
	<b>Celkem</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>26</b>

#### Skladování a další informace:

- Při práci s testem a při odběru krve je nutné používat vhodné ochranné pomůcky (rukavice).
- Skladuje při 2–8 °C, mimo dosah přímého slunečního záření.
- Po otevření je nutné kazetu ihned použít.
- Otevřený roztok je nutné uchovávat za skladovacích podmínek uvedených pro celou soupravu a lze ho použít celou dobu použitelnosti.
- Prostředek lze použít, pouze pokud není obal poškozen. Nepoužívejte poškozené části testu.
- Testovací kazeta, prázdný UniSampler™ a lanceta jsou určeny pro jednorázové použití.
- Použitý materiál (kazetu a lancetu) zlikvidujte společně s infekčním odpadem. Případné zbytky roztoků je třeba zlikvidovat jako nebezpečný odpad.
- Výsledek odečítejte pouze pomocí čtečky Bi-Reader® a jejího příslušenství doporučeného výrobcem testu.
- Případné závažné nežádoucí příhody související s produktem (např. závažné zhoršení zdravotního stavu), je nutno hlásit výrobci a Státnímu úřadu pro kontrolu léčiv.
- Uchovávejte mimo dosah dětí.

#### Literatura:

1. **Zav'yalov VP et al.** 2019. Interferon-Inducible Myxovirus Resistance Proteins: Potential Biomarkers for Differentiating Viral from Bacterial Infections. *Clin Chem.* 65(6):739-750.
2. **Michell PS et al.** 2014. An evolutionary perspective on the broad antiviral specificity of MxA. *Curr Opin Microbiol.* 16(7):493–499.
3. **Toivonen L et al.** 2015. Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J Clin Vir.* 62:8–13.
4. **Schneider-Schaulies S et al.** 1994. Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J Virol.* 68(11):6910–6917.
5. **Frese M et al.** 1996. Inhibition of bunyaviruses, phleboviruses, and hantaviruses by human MxA protein. *J Virol.* 70(2):915–923.
6. **Nakabayashi M et al.** 2006. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr Res.* 60:770-4.
7. **Ronni T et al.** 1993. Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells. *J Immunol.* 150(5):1715–1726.
8. **Abrahams ME et al.** 1995. IFN-α induces MxA gene expression in cultured human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 60(2):137-142.
9. **Engelmann I et al.** 2015. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics.* 135:e985–93.
10. **Sambursky R et Shapiro N.** 2015. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J.* 2:10.3402/eocrj.v2.28245.



Výrobce: Bioinova, a.s.  
Videňská 1083  
142 00 Praha 4 – Krč  
[www.bioinova.cz](http://www.bioinova.cz)

**INSTRUCTIONS FOR USE**  
**Rapid test for detection of viral infections**  
**Bi-VirTest®**

**Intended use:**

Bi-VirTest® is a rapid quantitative immunochromatographic test that helps to distinguish the cause of an incipient respiratory or other acute infection of viral or bacterial origin. The test is intended for near-patient testing.

Bi-VirTest® measures the level of MxA (myxovirus resistance protein A) in a capillary blood sample. MxA is produced in cells in response to elevated levels of antiviral interferons type I and III (11). Among other mediators of the immune response, it is significant for its activity against an unusually broad spectrum of viruses (2). Elevated MxA levels have been observed during infections with rhinovirus, influenza virus, human parainfluenza virus, coronavirus, respiratory syncytial virus, or human metapneumovirus (3). Its antiviral activity also includes some viruses causing infections beyond the respiratory tract (4; 5).

Clinical diagnosis is based on the fact that normal MxA level in blood is very low and increases specifically in response to acute viral infection (6). MxA increase occurs within hours and the highest concentration is reached within the first day (7; 8). In the presence of interferon, elevated levels are maintained. MxA is also very stable (half-life ~ 2.3 days). Bacterial infections do not increase MxA level (6). The clinical utility of this biomarker in the determination of infections of viral origin has been confirmed by numerous clinical studies conducted mostly in the pediatric population (3; 9; 6; 10).

**Indications:**

Patients with general symptoms of acute infection including upper respiratory tract infection (within 3 days of onset of fever or 7 days of onset of symptoms, including respiratory symptoms) of bacterial or viral origin. The test may not be accurate in the following circumstances:

- Chronic fever lasting more than 7 days.
- Immunodeficiency, or use of immunosuppressive drugs.
- Use of oral medications for infection.
- Within 30 days after vaccination with live virus vaccines.
- Use of interferons (e.g., to treat multiple sclerosis).
- Within 30 days after a major injury or surgery.

**Packaging:**

10 tests (catalog number BI005-10)

**Contents:**

- Test cassette 10x
- Lancet 12x
- UniSampler™ 10x
- RFID card 1x
- Lysis Buffer in 3-5ml bottle 1x
- Instructions for use 1x
- Wash Buffer in Unisampler™ 1x

**Composition:** The exact composition is a matter of business secret. **WARNING!** Contact with buffers may cause severe eye irritation.

**Materials and equipment required but not provided:**

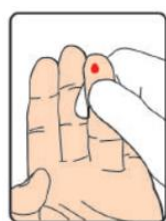
- Gloves, sterile swabs, disinfection
- Bi-Reader® (manufacturer: Chembio Diagnostics GmbH, distributor: Bioinova, a.s.)

**Test procedure:**

**WARNING: The Wash Buffer must be applied exactly 4 to 5 minutes after the sample, otherwise the result may be invalid.**

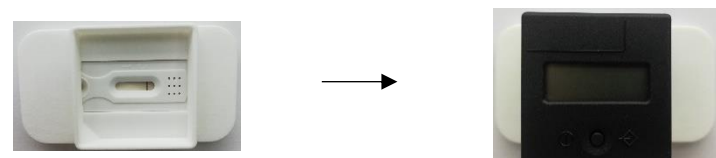
**Capillary blood collection:**

8. Select a puncture site on the side of the finger belly.
9. Ensure sufficient blood flow (by gently rubbing the hand or running it under warm water).
10. Cleanse the selected site, allow the disinfection to act for a sufficient time, and let dry.
11. Perform the finger prick with a disposable lancet.
12. Wipe the first droplet with a sterile dry swab.
13. Check that the blood droplet is large enough before collection. The formation of the droplet can be enhanced by light pressure. Do not squeeze with force!
14. After collection, place a sterile dry swab at the puncture site.



**Results readout using Bi-Reader®:**

Place the cassette holder onto the used test cassette. The pin on the bottom of the holder must fit into the sample well.



Make sure the detection window on the bottom of the reader is clean and place the reader on the cassette holder. The slanted corner of the reader must face its counterpart on the holder.

4. After the beep signal, "TEST" is displayed. Press the button to display "RUN". After the next beep signal, the MxA concentration in ng/ml is displayed.

Note: If you want to use the automatic readout function after the incubation time of the test, press the button longer (>1 s) in step 1. After step 4, a countdown indication appears on the display (i.e., a repeated countdown from 9 to 0) and the result is displayed automatically after the incubation time. If you press the button during the countdown, the measurement is terminated.

**Interpretation of results:**

Test result (ng/ml)	MxA level	Suspected origin of the disease	Clinical condition of the patient	Recommendations about further diagnosis and use of antibiotics*
0-12	Normal	Bacterial	Mild symptoms	Primarily NO, then according to the course of the disease + CRP test may be done
			Severe symptoms	YES (CRP test immediately + use of antibiotics)
>12	Elevated	Viral	Mild symptoms	Primarily NO, then according to the course of the disease. CRP test may be done.
			Severe symptoms	

\* Important information: the MxA protein is an important marker of ongoing viral infection. However, the clinical condition of the patient and the results of any further investigations should always be taken into account when making a definitive diagnosis.

**Analytical performance:**

**Sensitivity**

The analytical sensitivity (lower limit of detection) is 2 ng/ml.

**Measurement range**

The measurement range is 12 ng/ml to 500 ng/ml. The calibration curve contained 6 points and the samples were measured in 10-fold determination.

**Interfering substances**

Interference was measured on MxA positive and negative samples in 5-fold determination. Low interference indicates a bias of more than 20%, medium interference more than 30% and high interference more than 50%.

Name of substance	Concentration	Interference	Name of substance	Concentration	Interference
Ampicillin-Na	1 mg/ml	None	Cyclosporine	5 µg/ml	Low
Biotin unconjugated	0.66 mg/ml	Low	Doxycycline Hyclate	5 µg/ml	Low
	3.5 µg/ml	High	Levodopa	30 µg/ml	None
	1.2 µg/ml	Medium	Phenylbutazone	0.1 mg/ml	None
	0.6 µg/ml	Low	Rifampicin	60 µg/ml	None
	0.1 µg/ml	Low	Theophylline	0.1 mg/ml	None
Biotin conjugated	60 mg/dl	Low			

**Clinical performance:**

**Sensitivity and specificity**

In a clinical study, 26 patients with symptoms of acute upper respiratory tract infection were evaluated. MxA levels obtained by Bi-VirTest® were compared with the evidence of viral infection in a respiratory sample ("reference test"). Based on a previous population-based study, MxA level 12 ng/ml was set as the cut-off value. Bi-VirTest® identified 17 samples as MxA-positive, the remaining 9 were MxA-negative. Positive and negative results were confirmed by ELISA in all cases. The resulting sensitivity and specificity of the test is 100%.

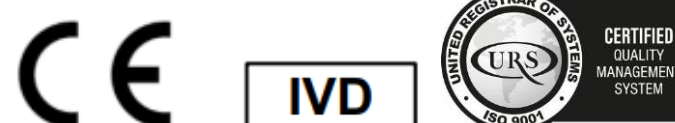
		Reference test		
		Positive	Negative	Total
Bi-VirTest®	Positive	17	0	17
	Negative	0	9	9
	Total	17	9	26

**Storage and other information:**

- Appropriate protective equipment (gloves) must be worn when working with the test and during blood collection.
- Store at 2-8 °C, out of direct sunlight.
- Once opened, the cassette must be used immediately.
- Open buffers must be stored under the storage conditions specified for the entire kit and can be used for the entire shelf life.
- The product can be used only if the packaging is not damaged. Do not use damaged parts of the test.
- The test cassette, empty UniSampler™, and lancet are intended for single use.
- Dispose of the used material (cassette and lancet) as infectious waste. Residual buffers must be disposed of as hazardous waste.
- Read the result only with the Bi-Reader® and its accessories recommended by the test manufacturer.
- Any serious adverse events related to the product (e.g. serious deterioration of health) shall be reported to the manufacturer and local competent authority if required by local regulations.
- Keep out of the reach of children.

**Literature:**

1. Zav'yalov VP et al. 2019. Interferon-Inducible Myxovirus Resistance Proteins: Potential Biomarkers for Differentiating Viral from Bacterial Infections. *Clin Chem.* 65(6):739-750.
2. Michell PS et al. 2014. An evolutionary perspective on the broad antiviral specificity of MxA. *Curr Opin Microbiol.* 16(7):493-499.
3. Toivonen L et al. 2015. Blood MxA protein as a marker for respiratory virus infections in young children. *J Clin Vir.* 62:8-13.
4. Schneider-Schaulies S et al. 1994. Cell type-specific MxA-mediated inhibition of measles virus transcription in human brain cells. *J Virol.* 68(11):6910-6917.
5. Frese M et al. 1996. Inhibition of bunyaviruses, phleboviruses, and hantaviruses by human MxA protein. *J Virol.* 70(2):915-923.
6. Nakabayashi M et al. 2006. MxA-based recognition of viral illness in febrile children by a whole blood assay. *Pediatr Res.* 60:770-4.
7. Ronni T et al. 1993. Control of IFN-inducible MxA gene expression in human cells. *J Immunol.* 150(5):1715-1726.
8. Abrahams ME et al. 1995. IFN-α induces MxA gene expression in cultured human corneal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 60(2):137-142.
9. Engelmann I et al. 2015. Diagnosis of viral infections using myxovirus resistance protein A (MxA). *Pediatrics.* 135:e985-93.
10. Sambursky R et Shapiro N. 2015. Evaluation of a combined MxA and CRP point-of-care immunoassay to identify viral and/or bacterial immune response in patients with acute febrile respiratory infection. *Eur Clin Respir J.* :10.3402/ecrj.v2.28245.



Producer: Bioinova, a.s.  
 Videnska 1083  
 142 00 Prague 4 – Krč  
 Czech Republic  
[www.bioinova.cz](http://www.bioinova.cz)