

BinaxNOW[®]

Malaria

Test Kit Product Instructions
Comment Utiliser Les Produits Du Kit De Détection
Produktanleitungen Zum Testkit
Istruzioni Per l'uso Del Kit Di Test
Instruções Do Produto Do Kit De Teste
Instrucciones de Producto del Equipo de Pruebas
Produktinstruktionen For Testkit
Instructies Voor Het Testkitproduct
Produktinstruktionen Für Testsats
Produktanvisninger For Testsettet
δοκιμάζω Kit προϊόν οδηγίες

**KEY TO SYMBOLS / TOUCHE À SYMBOLE / LÖSUNG ZU SYMBOLE / CHIAVE VERSO SIMBOLO / CHAVE PARA SÍMBOLOS / TECLA HASTA SÍMBOLOS /
NØGLEN HEN TIL SYMBOLER / TOONSOORT VOOR ZINNEBEELD / NYCKEL TILL SYMBOLERNA / NØKKEL Å SYMBOLER / κλειδί σε σύμβολο**



CE mark / CE trace / CE anmerken / CE segno / CE marcar / CE señalar / CE afmærke / CE teken / CE märke / CE flekk / CE σημάδευα



Manufacturer / Le fabricant / Hersteller / Fabbicante / Fabricante / Fabricante / Producent / Vervaardiger / Fabrikant / Fabrikant / κατασκευαστής



In vitro diagnostic medical device / Dans vitro diagnostique médical truc / In glasig diagnostisch medizinisch Gerät / In vitro diagnóstico médico schema / Em vitro diagnóstico médico dispositivo / In vitro diagnóstico medios aparato / I glasagtig diagnostic lægeundersøgelse indretning / Ter vitritiool diagnose medische zinspreuk / I glasaktig diagnos medicinsk anordning / Inne glassaktig diagnostic lægeundersøkelse apparat / μέσα vitro διαγνωστικός medical μηχανήμα



Catalog number / Le numéro du catalogue / Katalogisierte Zahl / Catalogo numero / Catálogo número / Catálogo número / Katalog antal / Catalogus telefoonnummer / Katalogiserat antal / Liste antallet / κατάλογος αριθμός



Consult instructions for use / Consulter mode d'emploi / Beratschlagen Anleitungen als Verwendung / Consultare istruzioni poich, uso / Consultar instruções para utilização / Consultar instrucciones por uso / Høre instruks nemlig hjælp / Raadplegen gebruiksaanwijzing / Rådfråga instruktionerna för använda / Rådfrø seg instruksjoner for bruk / συμβουλευόμεαι οδηγίες για χρήση



Batch code / Lot code / Schub Kode / Informata codice / Lote código / Lote clave / Serie kode / Stapel wetboek / Baken koden / Bakst koden / Κώδικας



Use by / Utilité près de / Verwendung beim / Uso da / Usar por / Uso por / Hjeløp af / Toepassing tegen / Använda vid / Bruk a / χρήση από



Do not reuse / Font pas réemploi / Ausführen nicht wiederverwendbar / Fare non riutilizzazione / Não reciclar / Hacer no reuse / Lave ikke genanvende / Verrichten niet recycleren / Inte reuse / Ikke reuse / κάνω όχι χρήση δύο φορές

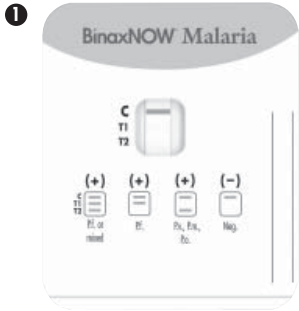


Contains sufficient for <n> tests / Renfermer suffisante pour n tests / Beinhaltet genügend als beklungen Proben / Contenere sufficiente poich, n esame / Contém suficiente para n testes / Contener suficiente por n pruebas / Indeholder tilstrækkelig nemlig n prøver / Bevat voldoende voor berechting toets / Innehåll tillräcklig för n proverna / Behersker nok for n prøver /

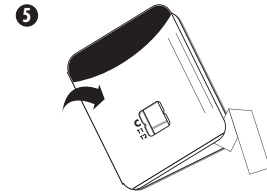
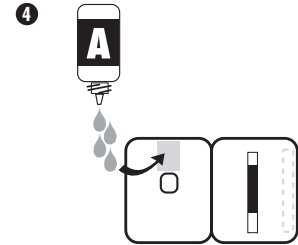
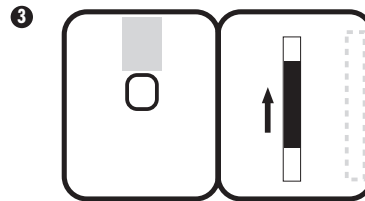
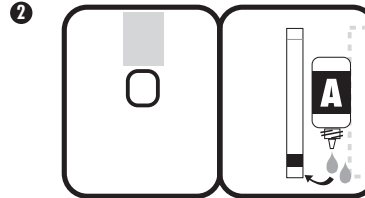
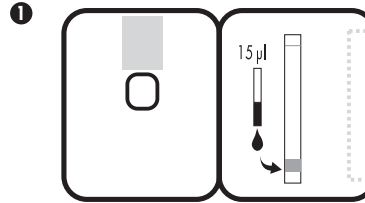


Temperature limitation / Température restriction / Temperatur Begrenzung / Temperatura limitazione / Temperatura limitação / Temperatura limitación / Temperatur indskrænkning / Temperatur beperktheid / Temperatur begränsning / Temperatur begrænsningen / θερμοκρασία περιορίζω

**MATERIALS PROVIDED / MATÉRIAUX SUPPLÉER /
 STOFFE VORAUSGESETZT / MATERIALE FORNITO /
 MATERIAIS PROPORCIONOU / MATERIALES SUMINISTRAR /
 ARBEJDSMATERIALE HVIS ELLER / MATERIEEL VOORZIEN /
 MATERIALEN FÖRSYNT / ARBEJDSMATERIALE FORSYNT /
 προμήθευσα προμήθευσα**



**TEST PROCEDURE / ÉPREUVE PROCÉDURE / TESTEN VERFAHREN / ESAME PROCEDURA /
 TESTE PROCEDIMENTO / PRUEBA PROCESO / ØVERHØRE FREMGANGSMÅDE /
 TOETS WIJZE VAN HANDELEN / PROV PROCEDUR / TEST FREMGANGSMÅTE / δοκιμάζω οδηγίες**



INTENDED USE

The BinaxNOW® Malaria Test is an *in vitro* immunochromatographic assay for the qualitative detection of *Plasmodium* antigens circulating in human venous and capillary EDTA whole blood of individuals with signs and symptoms of malarial infection. The test targets the histidine-rich protein II (HRPII) antigen specific to *Plasmodium falciparum* (P.f.) and a pan-malarial antigen, common to all four malaria species capable of infecting humans - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.), and *P. malariae* (P.m.). It is intended to aid in the rapid diagnosis of human malaria infections and to aid in the differential diagnosis of *Plasmodium falciparum* (P.f.) infections from other less virulent malarial infections. Negative results must be confirmed by thin / thick smear microscopy.

Clinical performance has not been adequately established for *P. ovale* (P.o.) and *P. malariae* (P.m.). The user must establish performance characteristics of this test with these *Plasmodium* species.

The test is not intended for use in screening asymptomatic populations.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Malaria is a major parasitic disease, which is endemic in many countries in various areas of the world. Each year it causes up to 3 million deaths and close to 5 billion cases of clinical illness worldwide.¹

Diagnosis of malaria using traditional microscopy methods can be difficult and requires precise and meticulous microscopy. Thin and thick smears for malaria detection are labor-intensive and require skilled handling. An experienced technologist is required for interpretation. Even under ideal conditions, microscopic examination of stained blood smears is less than 100% sensitive.

The BinaxNOW® Malaria Test is a simple, rapid test for the diagnosis of malaria using whole blood collected by finger stick or venous draw. The dual line format allows for detection of malaria parasites and for differentiation of *Plasmodium falciparum* (Pf) from other less virulent malaria species. The test cannot distinguish a single species malaria infection from a mixed species infection. Good clinical practice warrants that microscopy be performed to make this determination, as well as to differentiate among the non-falciparum *Plasmodium* species.

It is important that physicians be aware that empiric treatment is required for *P. falciparum* if signs and symptoms of individuals warrant immediate therapy.² Life threatening end-organ damage can result if treatment is delayed.

PRINCIPLES OF THE PROCEDURE

The BinaxNOW® Malaria Test is an immunochromatographic membrane assay that uses monoclonal antibodies to detect *Plasmodium falciparum* antigen and pan-malarial antigen (an antigen shared by all *Plasmodium* species causing human malaria) in venous and capillary whole blood specimens. These antibodies, and a control antibody, are immobilized on a membrane support as three distinct lines and are combined with a sample pad, which is impregnated with visualizing particles conjugated to control and anti-malaria antibodies, to create a test strip. This test strip is mounted in a book-shaped, hinged test device, along with wash and absorbent pads, intended to aid in the clearing of the membrane when the device is closed.

To perform the test, whole blood is applied to the sample pad. Malarial antigen present in the sample reacts to bind the anti-malaria conjugated antibody. Reagent A is added to the bottom of the test strip and allows the antigen-conjugate complexes to migrate along the test strip, where they are captured by the immobilized antibodies, forming the Test Line(s). Immobilized control antibody captures control conjugate, forming the Control Line. Once the blood sample has migrated the length of the test strip, the device is closed, allowing Reagent A that has been added to the wash pad to clear the test strip of excess blood.

Test results are interpreted by the presence or absence of visually detectable pink-to-purple colored lines. A positive test result, read in 15 minutes, will include the detection of both a Test Line (or Test Lines) and a Control Line. A negative test result, read in 15 minutes, will produce only a Control Line, indicating that malarial antigens were not detected in the sample. Failure of the Control Line to appear, whether the Test Line(s) is present or not, indicates an invalid result.

REAGENTS AND MATERIALS

Materials Provided

BinaxNOW® Malaria Test Kit:
Refer to illustrations on pull-out flap.

- 1 Test Devices:** A cardboard, book-shaped, hinged test device containing the test strip
- 2 Reagent A:** Tris buffer containing detergent and sodium azide
- 3 Capillary tubes:** EDTA capillary tubes used to transfer whole blood samples obtained via fingerstick to the test devices

MATERIALS REQUIRED BUT NOT PROVIDED

Lancets, sterile wipes or pads, clock, timer or stopwatch

Note: When pipetting sample, use a calibrated pipette capable of delivering a 15 µl volume.

PRECAUTIONS

- For *in vitro* diagnostic use.
- Leave test device sealed in its foil pouch until just before use.
- Do not use kit past its expiration date.
- Do not mix components from different kit lots.
- Samples and Reagent A must be added as described in the test procedure to obtain optimal sample flow and test performance. The following precautions should be taken when adding Reagent A to the test device.
 - To ensure delivery of the appropriate volume of Reagent A to both pads on the test device, hold the vial vertically, ½ - 1 inch above the pads and slowly add free falling drops.
 - When adding Reagent A to the white pad directly below the purple sample pad, allow the first drop to absorb completely into the pad before adding the second drop. A third drop of Reagent A may be added to this pad if necessary — see Test Procedure, Step 3.
- If using venous blood, mix sample by tapping the tube or vial gently, and before sampling, prime the pipette tip by drawing the sample into the tip and expelling it a couple of times.

- If using blood obtained via fingerstick, use the capillary tubes supplied in the test kit to deliver the blood to the test device and fill the entire volume of the tube.
- Patient samples and test devices should be handled as though they are capable of transmitting disease. Observe established precautions against bloodborne pathogens. Do not reopen or reuse test cards.
- Excessive air circulation (i.e. air conditioners, fans, etc.) can slow the flow of the sample. During testing, protecting the devices from excessive air flow is recommended.
- When interpreting test results, use a bright, unfiltered light.
- All capillary tubes and pipette tips are single use items — do not use with multiple specimens. Contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to inaccurate results.
- Reagent A contains sodium azide as a preservative. Sodium azide is toxic and should be handled carefully, avoiding ingestion or skin contact. It may react with lead or copper plumbing to form explosive metal azides. Flush with a liberal volume of water when disposing of unwanted reagent.

STORAGE AND STABILITY

Store kit at 2-37°C (36-98.6°F). The BinaxNOW® Malaria Test Kit and reagents are stable until the expiration dates marked on their outer packaging and containers when stored as specified.

QUALITY CONTROL

Daily Quality Control:

The BinaxNOW® Malaria Test has built-in procedural controls. For daily quality control, the manufacturer recommends that you record these controls for each test run.

Procedural Controls:

- The pink-to-purple line at the “C” (Control) position in a tested device can be considered an internal positive procedural control. If the sample flows and the reagents work, this line will always appear.
- The clearing of background color from the result window is a negative background control. The background color in the window should be light pink to white at 15 minutes. Background color should not hinder reading of the test.

External Positive and Negative Controls:

Good laboratory practice recommends that positive and negative controls be run with each new shipment or lot to ensure that:

- test reagents are working, and
- the test is being correctly performed

For training purposes, it is recommended that all first time users of the test perform external control testing prior to running patient samples.

For a negative control, a pool of 3-5 EDTA whole blood samples from presumed malaria negative individuals can be used. For a positive control, an EDTA whole blood sample containing *P. falciparum* can be used.

Other controls must be tested in order to conform with:

- local, state and/or federal regulations,
- accrediting groups, and/or,
- your laboratory's standard Quality Control procedures

If the correct control results are not obtained, do not report patient results. Contact Binax Technical Service during normal business hours (EST).

SPECIMEN COLLECTION AND HANDLING

Collect venous blood, by the standard venipuncture procedure, into an EDTA tube. Test whole blood samples as soon as possible after collection. If the test cannot be performed immediately, the blood may be stored for up to three days at 2° to 30°C (36-86°F). If blood is refrigerated, allow it to come to room temperature (15-30°C) prior to testing. Mix gently before testing. If microscopy confirmation of a BinaxNOW® negative test result is necessary on a venous blood sample that has been stored, appropriate criteria for the handling of samples used for microscopy should be followed. In some cases, it may be necessary to obtain a fresh sample from the patient.

To obtain capillary blood via puncture of a finger, cleanse the area with a sterile wipe or pad and dry. Use a lancet to puncture the skin and collect the blood directly into the EDTA capillary tube provided in the test kit. Fill the entire capillary tube with blood and use immediately.

TEST PROCEDURE

See the Specimen Collection and Handling section for information regarding sample collection. Ensure that all blood samples are warmed to room temperature prior to use. Refer to illustrations on pull-out flap.

Remove test device from pouch just prior to use. Open the device and lay it flat on the work surface.

- If using a capillary blood sample, slowly apply blood from the capillary tube to cover the entire **PURPLE** sample pad on the right side of the device. This is done by holding the capillary tube vertically and gently pressing the end against the purple pad in several places. Once the pad is saturated, properly discard the capillary tube. The test may not require all of the blood that has been collected into the capillary tube. Go to Step 2.

If using a venous blood sample, prime the pipette tip by drawing up sample and expelling it a couple of times. Then **slowly** add 15 µl of blood to the bottom half of the **PURPLE** sample pad. Go to Step 2.

IMPORTANT: Incorrect addition of sample may lead to an invalid or uninterpretable test.

- There is a **white** pad immediately below the purple sample pad. Hold the Reagent A bottle vertically and add **two (2) free-falling drops** of Reagent A to this white pad. **Allow the first drop to absorb into the pad before adding the second drop.** Do **not** add Reagent A directly to the purple pad.
- Allow the blood sample to run up the full length of the test strip. **Do not** allow the blood to run into or under the absorbent pad at the **TOP** of the strip, as doing so will hinder optimal washing (clearance) of the test strip.

NOTE: If blood flow up the test strip appears to stall or is less than halfway up the strip after one (1) minute, add one (1) additional drop of Reagent A to the white pad at the bottom of the test strip (below the sample pad where the blood was added).



- 4 Just before the blood sample reaches the base of the white absorbent pad located at the top of the test strip, **SLOWLY** add four (4) **free-falling drops** of Reagent A to the wash pad on the top left-hand side of the test device, allowing each drop to absorb into the pad before adding the next. Note that the third and fourth drops may not completely absorb into the pad.
- 5 When the sample just reaches the base of the white absorbent pad at the top of the test strip, remove the adhesive liner from the right edge of the device, and close the device. This allows the Reagent A to wash (clear) the blood sample off the test strip. To ensure good device closure and test flow, press very firmly along the entire edge to the right of the result window.
- 6 Read the test result through the viewing window 15 minutes after closing the test device. Results read before or after 15 minutes may be inaccurate.

Note: When reading test results, tilt the device to reduce glare on the result window, if necessary.

RESULT INTERPRETATION

Valid Test Results

The Control Line (C) will appear on all valid tests and, when it is present, test results are interpreted as follows. Note that the appearance of any Test Line, even when very faint, indicates a positive result.

TEST	RESULTS	DESCRIPTION / INTERPRETATION
T1 Positive		Positive result for <i>P. falciparum</i> (Pf.)
T2 Positive		Positive result for <i>P. vivax</i> (Pv.) or <i>P. malariae</i> (P.m.) or <i>P. ovale</i> (P.o.) In some cases the appearance of only the T2 Line may indicate a mixed infection with two or more of Pv., P.m., and P.o.

T1 + T2 Positive



Positive result for *P. falciparum* (Pf.) In some cases the appearance of both the T1 and T2 Lines may indicate a mixed infection of Pf. with another species.

No T1 or T2 Lines



Negative result (no malaria antigens were detected)

Invalid and/or Uninterpretable Test Results



The test is invalid if the Control (C) Line does not appear, whether a Test Line(s) is present or not.



The test is uninterpretable if the background color hinders reading of the test result at 15 minutes. Invalid or uninterpretable tests can occur due to improper sample or Reagent A addition. Consult the Test Procedure section and Precaution # 5 before repeating testing with a new device. Call Technical Service if the problem persists.

REPORTING OF RESULTS

Result	Suggested Report
T1 Positive	Positive for <i>P. falciparum</i> protein antigen only
T2 Positive	Positive for malaria protein antigen, representing <i>P. vivax</i> or <i>P. malariae</i> or <i>P. ovale</i> or a mix of these. Differentiation of the species is not possible.
T1 and T2 Positive	Positive for <i>P. falciparum</i> protein antigen. In some cases this may represent a mix of <i>P. falciparum</i> antigen with <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> , or <i>P. ovale</i> protein antigen. Differentiation between a <u>Pf.</u> only infection and a <u>mixed</u> infection containing Pf. and another malaria species is not possible with this test. Microscopy must be performed to make this

determination, as well as to differentiate among the non-*falciparum Plasmodium* species.

Negative

Presumptive negative for malaria antigens. Infection due to malaria cannot be ruled out. Malaria antigen in the sample may be below the detection limit of the test. Negative results must be confirmed by thin / thick smear microscopy.

LIMITATIONS

A negative test result does not exclude infection with malaria, particularly at low levels of parasitemia. Therefore, the results obtained with the BinaxNOW® Malaria Test should be used in conjunction with other laboratory and clinical findings to make an accurate diagnosis. As is often done in serial microscopy testing, another sample can be collected and retested.³

The BinaxNOW® Malaria Test detects antigen from both viable and non-viable malaria organisms, including gametocytes⁴ and sequestered *P. falciparum* parasites⁵. Test performance depends on antigen load in the specimen and may not directly correlate with microscopy performed on the same specimen.

Performance of the BinaxNOW® Malaria Test has not been established for monitoring treatment of malaria. Residual plasmodium antigen may be detected for several days following elimination of the parasite by anti-malarial treatment.⁴

Samples with positive rheumatoid factor (Rf) titers may produce false positive results in the BinaxNOW® Malaria Test. Rheumatoid factors are autoantibodies, and positive Rf titers are associated with acute autoimmune disorders, such as rheumatoid arthritis, as well as with chronic viral infections (such as hepatitis C) and parasitic infections.⁶ In addition, positive Rf titers are present in 1 to 4% of the general population.⁷ Like other rapid malaria antigen detection tests⁸, the BinaxNOW® test has been shown to generate false positive results in samples of some individuals with positive Rf titers (see Performance Characteristics section).

Analytical reactivity testing demonstrates that the pan malarial test line (T2) on the BinaxNOW® test is capable of detecting all four malaria species (Pf., Pv., P.o., or P.m.). However, during clinical trials, insufficient data was generated

to support clinical performance claims for the detection of P.m. or P.o. Clinical performance claims for this test are made for P.f. and P.v. detection only.

The test is not intended for use in screening asymptomatic populations.

EXPECTED VALUES

Malaria is a serious parasitic disease and is a major health problem in much of the tropics and subtropics. The rate of positive results found in malaria testing is dependent on many factors including the method of specimen collection, the test method used, geographic location, and the disease prevalence in specific localities. *P. falciparum* infection is considered to be the most serious and is often fatal, while infections with the other species such as *P. vivax* are typically less fatal.²

In a clinical study conducted in 2001 in areas considered to be endemic for malaria, the average prevalence of *P. falciparum* (as determined by microscopy) in symptomatic patients was 14%, and the average prevalence of *P. vivax* was 29%. The prevalence of *P. ovale*, *P. malariae*, and mixed infections of P.f. and P.v. was significantly less, totaling less than 2% in the population tested. When only the pan malarial (T2) line appears in the result window of the BinaxNOW® Malaria Test, it is likely that the infection is due to the presence of P.v., rather than P.m. or P.o., given the relatively low incidence of these two species in most areas of the world. Areas of West Africa, where P.o. is common, and P.v. is rare, may be an exception to this general rule.^{3,9}

In a multi-site study conducted in the eastern US in 2005-2006, 217 whole blood specimens, collected from adult hospitalized patients and outpatients with fever or history of fever, were tested in the BinaxNOW® Malaria Test. Two hundred and sixteen (216 – 99.5%) of these presumed negative patients, who were living in areas with a low incidence of malaria, produced negative BinaxNOW® test results.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Clinical Sample Performance - BinaxNOW® Malaria Test Sensitivity & Specificity – Endemic Population:

The performance of the BinaxNOW® test was compared to Giemsa malaria microscopy in a multi-center prospective study conducted in 2001 outside the U.S., in regions considered endemic for malaria. A total of 4,122 whole blood specimens collected from patients presenting with malaria-like symptoms were

evaluated on the BinaxNOW® test. Microscopy was considered positive only when asexual malaria forms were detected, since asexual forms (not gametocytes) are indicative of active infection.

Forty-four percent (1,796/4,122) of the tested population was microscopy positive for malaria, including 557 patients with P.f., 1,187 with P.v., 16 with P.m., 2 with P.o., and 34 with mixed P.f./P.v. infections. Fifty-nine percent of patients were male, 41% female, 19% pediatric (<18 years) and 81% adult (≥18 years). BinaxNOW® test performance for detection of the individual malaria species and for mixed P.f./P.v. infections is summarized below.

No differences in BinaxNOW® Malaria Test performance were observed based on patient age or gender. BinaxNOW® test specificity for P.f. trends slightly lower (89.4%) in the 5% of patients who were on anti-malarial drug therapy, than in patients not receiving therapy (94.4%), but does not achieve statistical significance.

BinaxNOW® Malaria test performance on samples with low hematocrit and with high hematocrit values was equivalent to its performance on the overall study population.

Detection of P.f. Infection

BinaxNOW® test sensitivity and specificity for detection of P.f. vs. microscopy is presented below. Sensitivity was evaluated based on the levels of parasitemia (parasites per µl) observed in microscopy.

BinaxNOW® Malaria Test Sensitivity and Specificity for P.f. vs. Microscopy

SENSITIVITY FOR P.f.

Parasitemia Level	% Sensitivity	95%CI
> 5000	99.7% (326 / 327)	98 - 100%
1000 – 5000	99.2% (126 / 127)	96 - 100%
500 – 1000	92.6% (25 / 27)	76 - 99%
100 – 500	89.2% (33 / 37)	75 - 97%
0 – 100	53.9% (21 / 39)	37 - 70%
Overall	95.3% (531 / 557)	93 - 97%

SPECIFICITY FOR P.f.

% Specificity	95% CI
94.2% (3297 / 3500)	93-95%

Detection of P.v. Infection

BinaxNOW® test sensitivity and specificity for detection of P.v. vs. microscopy is presented below. Sensitivity was evaluated based on the levels of parasitemia (parasites per µl) observed in microscopy. There were 68 samples generating two BinaxNOW® test lines that were microscopy positive for P.v. only. When these samples are included in the true positive calculation, BinaxNOW® test sensitivity for overall detection of P.v. increases from 68.9% to 74.6% (886/1,187).

BinaxNOW® Malaria Test Sensitivity and Specificity for P.v. vs. Microscopy

SENSITIVITY FOR P.v.

Parasitemia Level	% Sensitivity	95%CI
> 5000	93.5% (462 / 494)	91 - 96%
1000 – 5000	81.0% (277 / 342)	76 - 85%
500 – 1000	47.4% (37 / 78)	36 - 59%
100 – 500	23.6% (34 / 144)	17 - 31%
0 – 100	6.2% (8 / 129)	3 - 12%
Overall	68.9% (818 / 1187)	66 - 72%

SPECIFICITY FOR P.v.

% Specificity	95% CI
99.8% (2863 / 2870)	99-100%

Detection of P.m. and P.o. Infection

BinaxNOW[®] test sensitivity was 43.8% (7/16) for detection of P.m. and 50% (1/2) for detection of P.o. When five P.m. microscopy positive samples that generated two test lines in the BinaxNOW[®] test are included in the true positive calculation, BinaxNOW[®] test sensitivity for P.m. increases from 43.8% to 75.0% (12/16).

Detection of Mixed Pf./Pv. Infection

Thirty-four samples were both Pf. and Pv. positive by microscopy, based on the detection of asexual forms of both species. The BinaxNOW[®] test detected 32 of these samples by generating both test lines, for a sensitivity of 94.1% (95% CI of 81-98%).

Pf. and Pv. Limits of Detection:

In the study described above, BinaxNOW[®] test clinical limit of detection (LOD) for Pf., defined as the parasitemia level in infected blood that produces positive BinaxNOW[®] test results approximately 95% of the time, was determined to be 1001-1500 parasites per μ l and the clinical LOD for Pv. was determined to be 5001-5500 parasites per μ l.

Clinical Sample Performance - BinaxNOW[®] Malaria Test Sensitivity & Specificity using Venous Draw and Fingertick Samples – Endemic Population:

The performance of the BinaxNOW[®] test on both venous draw and fingertick samples was compared to Giemsa malaria microscopy in a prospective study conducted in 2003 outside the U.S. in a region considered endemic for malaria. Whole blood specimens, collected by both venipuncture and fingertick from 787 patients presenting with malaria-like symptoms, were evaluated on the BinaxNOW[®] test. Microscopy was considered positive only when asexual malaria forms were detected, since asexual forms (not gametocytes) are indicative of active infection.

Samples that were microscopy positive for P.m. or P.o. and those that were a mix of Pf. and Pv. by microscopy were excluded from the analysis. BinaxNOW[®] test sensitivity and specificity for detection of Pf. and Pv. versus microscopy is presented below for the remaining 782 samples collected via venipuncture and the remaining 784 samples collected via fingertick.

BinaxNOW[®] Malaria Test Sensitivity and Specificity for Pf. and Pv. vs. Microscopy in Venous Draw and Fingertick Samples

Venous Draw Samples				
	% Sens	95% CI	% Spec	95% CI
P. f.	100% (81/81)	96-100%	94.7% (664/701)	93-96%
P.v.	81.6% (102/125)	74-87%	99.7% (655/657)	99-100%

Fingertick Samples				
	% Sens	95% CI	% Spec	95% CI
P. f.	98.8% (82/83)	94-100%	90.4% (634/701)	88-92%
P.v.	80.6% (104/129)	73-87%	99.5% (652/655)	99-100%

Clinical Sample Performance - BinaxNOW[®] Malaria Test Specificity – Non-Endemic Population:

The performance of the BinaxNOW[®] test was compared to Giemsa malaria microscopy in a prospective study conducted in the eastern US in 2006-2007. One hundred (100) whole blood specimens collected from febrile patients were evaluated on the BinaxNOW[®] test and on microscopy. All 100 samples were negative for malaria on microscopy, and 99 of these samples generated negative BinaxNOW[®] test results, yielding a specificity of 99% (99/100) in this low incidence population. BinaxNOW[®] test specificity versus microscopy is presented below.

BinaxNOW[®] Malaria Test Specificity vs. Microscopy

	- / -	+ / -	% Spec	95% CI
P.f.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Analytical Reactivity:

The four species of malaria that infect humans, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) and *Plasmodium malariae* (P.m.), tested positive in the BinaxNOW[®] Malaria Test at the concentrations listed below.

Species	Concentration in Parasites per μ l Whole Blood
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analytical Specificity (Cross-Reactivity):

To determine the analytical specificity of the BinaxNOW[®] Malaria Test, 28 pathogenic microorganisms (7 bacteria, 5 protists and 16 viruses) that may be present in whole blood were tested. All were negative when tested at the concentrations listed below.

TYPE	PATHOGEN TESTED	CONCENTRATION TESTED
Bacteria	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40 strain)	2.3 x 10 ⁴ organisms/ml
	<i>Leptospira interrogans</i> (icterohaemorrhagiae)	1.0 x 10 ⁷ organisms/ml
	<i>Leptospira biflexa</i> (andamana)	1.0 x 10 ⁷ organisms/ml
	<i>Treponema pallidum</i>	1.0 x 10 ⁵ organisms/ml
	<i>Rickettsia canarii</i> (Malish 7)	1.0 x 10 ⁷ organisms/ml
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1.0 x 10 ⁷ organisms/ml
Protists	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1.0 x 10 ⁷ organisms/ml
	<i>Babesia microti</i> (RMNS strain)	4.4 x 10 ⁷ parasites/ml
	<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y strain)	1.3 x 10 ⁴ parasites/ml
	<i>Leishmania donovani</i>	1.0 x 10 ⁴ parasites/ml

TYPE	PATHOGEN TESTED	CONCENTRATION TESTED
Protoists	<i>Leishmania infantum</i>	1.0 x 10 ⁴ parasites/ml
	<i>Leishmania chagasi</i>	1.0 x 10 ⁶ parasites/ml
Viruses	Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1.2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Epstein-Barr virus (EBV)	1.1 x 10 ⁴ copies/ml
	Dengue virus - West Pac 74	1.2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Dengue virus – S16803	3.9 x 10 ⁴ PFU/ml
	Dengue virus – CH53489	1.3 x 10 ⁴ PFU/ml
	Dengue virus – TYP360	1.4 x 10 ⁵ PFU/ml
	Yellow Fever virus	7.9 x 10 ⁶ PFU/ml
	West Nile virus	1.6 x 10 ⁵ PFU/ml
	Chikungunya virus	4.0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Ross-River virus	1.0 x 10 ⁶ PFU/ml
	Influenza A – Bayern/7/95	2.5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Influenza B – Victoria/2/87	1.0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (Subtype B)	1.4 x 10 ⁵ copies/ml
	Hepatitis B	2.0 x 10 ⁵ IU/ml
	Hepatitis C	1.9 x 10 ⁵ IU/ml
Rubella virus	≥ 2.0 x 10 ² TCID ₅₀ /ml	

Interference from Exogenous Blood Components:

The following substances that may be artificially introduced into whole blood were evaluated in the BinaxNOW® Malaria Test at the concentrations listed and were found not to affect test performance. Note: The analytical effects of these drugs on the BinaxNOW® test were studied by taking whole blood and spiking it with quantities at high therapeutic concentrations and then testing these samples. The effects of the clinical metabolites of these drugs on the test were not studied.

Substance Type	Substance	Concentration	
Anti-malarial drugs (prevention)	Mefloquine (Lariam®)	1 mg/ml	
	Doxycycline* (Vibramycin®)	1 mg/ml	
	Chloroquine	1 mg/ml	
	Hydroxychloroquine sulfate	1 mg/ml	
	Paludrine® (Proguanil)	1 mg/ml	
	Primaquine	1 mg/ml	
	Quinine	1 mg/ml	
	Sulfadoxine and Pyrimethamine (Fansidar®)	1 mg/ml	
	Antibiotic (treatment)	Amoxicillin (Trimox®)	0.1 mg/ml
		Cephalexin	0.1 mg/ml
Ciprofloxacin		0.1 mg/ml	
Erythromycin		0.1 mg/ml	
Anti-inflammatory Drugs (treatment)		Aspirin	1 mg/ml
	Acetaminophen	1 mg/ml	
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml	

* Doxycycline is also used as an antibiotic, typically at a lower dose than that tested in this study.

Interference from Endogenous Blood Components:

The BinaxNOW® Malaria Test was evaluated for possible interference from high levels of endogenous blood components, based on guidelines described in CLSI EP7. EDTA whole blood samples were tested that contained hemoglobin, protein, bilirubin (conjugated and unconjugated) or triglycerides at concentrations above physiological levels. None of the endogenous blood components affected test performance.

Interference from Unrelated Medical Conditions:

To assess the impact of unrelated medical conditions on the specificity of the BinaxNOW® Malaria Test, 116 specimens from subjects with a variety of medical conditions unrelated to malaria were tested. Only five (5) of the 116 specimens tested produced a false positive result on the BinaxNOW® Test, four (4) from subjects known to be positive for rheumatoid factor and one (1) from a subject with a positive human anti-mouse antibody (HAMA) titer.

Medical Condition	Number of Samples Tested	BinaxNOW® Test Negative Results	BinaxNOW® Test Positive Results
Rheumatoid Factor	50	46	4
Human Anti-mouse Antibody (HAMA)	29	28	1
Anti-nuclear Antibody (ANA)	30	30	0
Systemic Lupus Erythematosus (SLE)	7	7	0

In addition, 20 blood samples, with elevated leukocyte levels ranging from 24 x 10⁶ – 87 x 10⁶ white blood cells per ml, were evaluated in the BinaxNOW® Malaria Test and were found not to affect test performance.

Reproducibility Study

A blind study of the BinaxNOW® Malaria Test was conducted at 3 separate sites using panels of blind coded specimens containing negative, limit of detection, and low positive P.f. and P.v. samples. Participants tested each sample multiple times on 3 different days. There was 97% (140/144) agreement with expected test results, with no significant differences within run (replicates tested by one operator), between run (3 different days), between sites (3 sites), or between operators (6 operators). The overall percent detection of each sample type is summarized below.

Overall Percent Detection of P.f. and P.v. Samples

Sample Type	Low Positive	LOD	Negative
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

* One operator called a negative sample a P.f. positive.

ORDERING INFORMATION

Reorder number:

#: 660-000 Malaria 25 Test kit

#: 66005 Malaria 5 Test kit

Contact Information:

Binax, Inc.,

10 Southgate Road

Scarborough, Maine 04074 USA

Tel: 303-530-3888

Fax: 207-730-5710

INDICATIONS

Le test BinaxNOW Malaria est un essai immunochromatographique *in vitro* pour la détection qualitative des antigènes du *Plasmodium* circulant dans le sang complet EDTA capillaire et veineux de personnes manifestant les signes et symptômes d'une infection paludéenne. Le test cible l'antigène HRPII (protéine II riche en histidine) spécifique au *Plasmodium falciparum* (P.f.) et un antigène pan-spécifique, communs aux quatre espèces plasmodiales pouvant infecter l'homme - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.), et *P. malariae* (P.m.). Il a été conçu afin d'aider à obtenir un diagnostic rapide des infections paludéennes humaines et un diagnostic différentiel des infections par le parasite *Plasmodium falciparum* (P.f.) provenant d'autres infections paludéennes moins virulentes. Les résultats négatifs doivent être confirmés par un examen microscopique d'un frottis mince/épais.

La performance clinique n'a pas encore été établie pour *P. ovale* (P.o.), et *P. malariae* (P.m.). L'utilisateur doit établir les caractéristiques de performance de ce test avec ces espèces *plasmodiales*.

Ce test n'a pas été conçu pour être utilisé lors de la sélection des populations asymptomatiques.

RÉCAPITULATIF ET EXPLICATION DU TEST

Le paludisme est une maladie parasitaire majeure, endémique dans de nombreux pays dans diverses zones du monde. Chaque année il est à l'origine de jusqu'à 3 millions de décès et près de 5 milliards de cas de maladies cliniques dans le monde.¹

Le diagnostic du paludisme à l'aide des méthodes d'examen microscopiques traditionnelles peut s'avérer difficile et nécessite une microscopie précise et méticuleuse. Les frottis minces et épais pour la détection du paludisme sont laborieux et exigent une manipulation qualifiée. Un technologue formé est nécessaire pour les interpréter. Même lorsque les conditions sont idéales, l'examen microscopique de frottis sanguins est d'une sensibilité inférieure à 100 %.

Le test BinaxNOW Malaria est un test simple et rapide pour la détection du paludisme qui utilise du sang complet, recueilli par l'intermédiaire d'une lancette ou d'un prélèvement veineux. Le format de la double ligne permet de détecter les parasites du paludisme et de différencier le parasite *Plasmodium falciparum*

(Pf) des autres espèces plasmodiales moins virulentes. Le test ne peut distinguer une infection à une seule espèce paludéenne d'une infection mixte. La bonne pratique clinique exige qu'un examen microscopique soit effectué pour faire cette différence, ainsi que pour faire la différence entre les espèces *Plasmodium* non *falciparum*.

Il est important que les médecins sachent qu'un traitement empirique est nécessaire pour le *P. falciparum* si les signes et symptômes des patients exigent une thérapie immédiate.² Des plaques terminales endommagées risquant d'entraîner la mort peuvent survenir si le traitement n'est pas immédiat.

PRINCIPES DE LA PROCÉDURE

Le test BinaxNOW Malaria est un test immunochromatographique sur membrane qui utilise des antigènes monoclonaux afin de détecter l'antigène *Plasmodium falciparum* et l'antigène pan-spécifique (un antigène commun à toutes les espèces de *Plasmodium* qui sont la cause de paludisme chez l'homme) dans des échantillons de sang complet capillaire et veineux. Ces anticorps, ainsi qu'un anticorps de contrôle, sont immobilisés sur une membrane sous forme de trois lignes distinctes et sont combinés à l'aide d'un tampon imprégné de particules conjugués à des anticorps de contrôle et anti-paludisme, afin de créer une bandelette de test. Cette bandelette de test est placée dans un appareil de test articulé en forme de livre, accompagné de tampons de lavage absorbants, conçus pour aider à nettoyer la membrane lorsque l'appareil est fermé.

Afin d'effectuer le test, du sang complet est appliqué sur le tampon. L'antigène paludéen dans l'échantillon réagit et lie l'anticorps conjugué anti-paludéen. Le réactif A est ajouté sur le bas de la bandelette de test et permet aux complexes antigènes conjugués de migrer le long de la bandelette où ils sont capturés par les anticorps immobilisés, formant ainsi la (les) Ligne(s) de test. L'anticorps de contrôle immobilisé capture le conjugué de contrôle et forme la ligne de contrôle. Lorsque l'échantillon de sang a migré le long de la bandelette, l'appareil est fermé, permettant au Réactif A ajouté au tampon de lavage d'ôter tout excès de sang de la bandelette.

Le test s'interprète selon la présence ou l'absence de lignes de couleurs visibles à l'œil nu variant du rose au violet. Un résultat positif, lu au bout de 15 minutes, comprendra la détection d'une Ligne de test (ou de lignes de test) et d'une Ligne

de contrôle. Un résultat négatif, lu au bout de 15 minutes, ne produira qu'une Ligne de contrôle indiquant qu'aucun antigène paludéen n'a été détecté dans l'échantillon. Toute absence de la Ligne de contrôle, que la/les lignes de Test soient présente(s) ou non, indique un résultat non valide.

RÉACTIFS ET MATÉRIEL

Matériel fourni

Kit du test BinaxNOW Malaria
Se reporter à illustration one trainer - éteint rabat

- 1 Appareils de test :** un appareil de test articulé, en carton et en forme de livre, contenant une bandelette de test
- 2 Réactif A :** tampon Tris contenant du détergent et de l'azotate de sodium
- 3 Tubes capillaires :** tubes capillaires EDTA utilisés pour le transfert d'échantillons de sang complet obtenus par l'intermédiaire d'une lancette vers les appareils de test

MATÉRIEL NÉCESSAIRE MAIS NON FOURNI

Lancettes, lingettes ou tampons stériles, horloge, minuterie ou chronomètre

Remarque : pour pipeter l'échantillon, utiliser une pipette échelonnée capable de contenir un volume de 15 µl.

PRÉCAUTIONS

1. Emploi pour établir un diagnostic *in vitro*.
2. Laisser le test dans son sachet aluminium jusqu'à utilisation.
3. Ne pas utiliser le kit au-delà de la date de péremption.
4. Ne pas mélanger les composants issus de lots différents.
5. Les échantillons et le réactif A doivent être ajoutés tel que décrit dans la procédure de test afin d'obtenir un débit de l'échantillon et une performance de test optimaux. Les précautions suivantes doivent être prises lorsque le Réactif A est ajouté à l'appareil de test.

- a. Afin d'assurer que le volume approprié de Réactif A est ajouté aux deux tampons sur l'appareil, tenir le flacon à la verticale entre 1 et 2,5 cm au-dessus des tampons et laisser tomber les gouttes lentement.
 - b. Lorsque le Réactif A est ajouté au tampon blanc juste en dessous du tampon violet, laisser la première goutte pénétrer complètement dans le tampon avant d'y ajouter la deuxième goutte. Au besoin, une troisième goutte de Réactif A peut être ajoutée au tampon - voir Procédure du test, étape 3.
6. Si on utilise du sang veineux, mélanger l'échantillon en tapant doucement sur le tube ou le flacon, et, avant d'effectuer l'échantillonnage, amorcer l'embout de la pipette en aspirant l'échantillon dans l'embout et en l'expulsant plusieurs fois de suite.
 7. Si on utilise du sang obtenu par l'intermédiaire d'une lancette, utiliser les tubes capillaires fournis dans le kit du test afin de livrer le sang à l'appareil de test et remplir complètement le tube.
 8. Les échantillons de patient et les appareils de test doivent être manipulés comme s'ils étaient susceptibles de transmettre la maladie. Toujours respecter les précautions établies contre les pathogènes transmis par le sang. Ne pas rouvrir ni réutiliser les cartes de test.
 9. Une circulation d'air excessive (c.-à-d. les climatiseurs, ventilateurs, etc.) peut ralentir le débit de l'échantillon. Pendant le test, il est recommandé de protéger les appareils contre toute circulation d'air excessive.
 10. Lors de l'interprétation des résultats du test, utiliser une lumière vive et non filtrée.
 11. Les tubes capillaires et les embouts de pipette sont tous des articles à un seul usage - ne pas les utiliser pour plusieurs échantillons. La contamination du matériel de distribution, des récipients ou des réactifs risque de causer des résultats incorrects.
 12. Le Réactif A contient de l'azoture de sodium en tant qu'agent de conservation. L'azoture de sodium est toxique et doit être manipulé avec soin, en évitant toute ingestion ou contact avec la peau. Il peut réagir avec les tuyauteries en plomb ou en cuivre et créer des azotures métalliques explosifs. Rincer abondamment avec de l'eau à chaque fois qu'on se débarrasse de réactif non utilisé.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le kit entre 2 et 37 °C (36 et 98,6 °F). Le kit de test BinaxNOW Malaria et les réactifs sont stables jusqu'aux dates de péremption indiquées sur l'emballage et les récipients lorsqu'ils sont conservés comme spécifié.

CONTRÔLE QUALITÉ

Contrôle qualité quotidien :

Le test BinaxNOW Malaria a des contrôles de procédures incorporés. Pour effectuer un contrôle de qualité quotidien, le fabricant Binax vous conseille d'enregistrer ces contrôles à chaque fois qu'un test est effectué.

Contrôles de procédures :

- A. La ligne rose à violette en position « C » (Contrôle) dans un appareil testé peut être considérée comme un contrôle de procédure interne positif. Si l'échantillon circule et les réactifs fonctionnent, cette ligne apparaîtra toujours.
- B. La disparition de la couleur de fond de la fenêtre de résultat correspond à un contrôle négatif. La couleur de fond dans la fenêtre doit être rose clair à blanc au bout de 15 minutes. La couleur de fond ne doit pas empêcher la lecture du test.

Contrôles externes positifs et négatifs :

Les bonnes pratiques de laboratoire conseillent d'effectuer des contrôles positifs et négatifs avec chaque nouvel envoi ou nouveau lot afin d'être certain que :

- les réactifs produisent leurs effets et
- le test est effectué correctement.

Aux fins de formation, il est conseillé que les personnes qui réalisent le test pour la première fois fassent un test de contrôle externe avant d'analyser des échantillons de patients.

Pour un contrôle négatif, un ensemble de 3 à 5 échantillons de sang complet EDTA de personnes que l'on présume être négatifs pour le paludisme peuvent être utilisés. Pour un contrôle positif, un échantillon sang EDTA, confirmé par un examen microscopique standard comme étant positif pour le *P. falciparum* peut être utilisé.

D'autres contrôles pourront être effectués pour se conformer aux points suivants :

- réglementations locales, de l'État et/ou fédérales,
- organismes d'agrément, et/ou,
- vos procédures de contrôle qualité standard en laboratoire.

Inutile d'inscrire les résultats du patient si l'on n'obtient pas les bons résultats de contrôle. Le contrat votre local distributeur.

PRÉLÈVEMENT ET MANIPULATION DES ÉCHANTILLONS

Recueillir du sang veineux dans un tube EDTA, en suivant la procédure de ponction veineuse courante. Analyser les échantillons sanguins aussitôt que possible après le prélèvement. Si le test ne peut être effectué immédiatement, le sang peut être conservé pendant une période allant jusqu'à trois jours entre 2 et 30 °C (36 et 86 °F). Si le sang a été réfrigéré, le laisser revenir à température ambiante (15-30 °C) avant de le tester. Mélanger doucement avant d'effectuer le test. Si une confirmation par microscopie d'un test BinaxNOW négatif est nécessaire sur un échantillon de sang veineux qui a été stocké, des critères appropriés de manipulation des échantillons pour la microscopie doivent être suivis. Dans certains cas, il sera peut-être nécessaire d'obtenir un nouvel échantillon du patient.

Pour obtenir du sang capillaire par une ponction au doigt, nettoyer le site à l'aide d'une lingette ou d'un tampon stérile et sécher. Utiliser une lancette pour percer la peau et prélever le sang directement dans un tube capillaire EDTA fourni dans le kit de test. Remplir complètement le tube capillaire de sang et l'utiliser immédiatement.

PROCÉDURE DE TEST

Se reporter à la Section Prélèvement et manipulation des échantillons pour obtenir des informations concernant le prélèvement des échantillons. Vérifier que tous les échantillons sanguins sont chauffés à température ambiante avant de les utiliser. Se reporter à l'illustration one trainer - éteint rabat.

Retirer l'appareil de test de la pochette juste avant de l'utiliser. Ouvrir l'appareil et le poser à plat sur la surface de travail.

- 1 Si un échantillon de sang capillaire est utilisé, appliquer lentement le sang du tube capillaire afin de couvrir l'ensemble du tampon **VIOLET** sur le côté droit de l'appareil. Ceci se fait en tenant le tube capillaire à la verticale et en poussant doucement l'extrémité contre le tampon violet à plusieurs endroits. Lorsque le tampon est saturé, mettre le tube capillaire au rebut. Il ne sera peut-être pas nécessaire d'utiliser tout le sang prélevé dans le tube capillaire. Passer à l'étape 2.

Si un échantillon de sang veineux est utilisé, amorcer l'embout de la pipette en aspirant l'échantillon et en l'expulsant quelques fois de suite. Ensuite, ajouter **lentement** 15 µl de sang sur la moitié inférieure du tampon **VIOLET**. Passer à l'étape 2.

IMPORTANT : si l'échantillon n'est pas ajouté correctement, le test risque de ne pas être valide ou de ne pas pouvoir être interprété.

- 2 Un tampon **blanc** se trouve directement sous le tampon violet. Tenir le flacon de Réactif A à la verticale et ajouter **deux (2) gouttes** de Réactif A en les laissant tomber sur ce tampon blanc. **Laisser la première goutte pénétrer le tampon avant d'ajouter la deuxième. Ne pas** ajouter de Réactif A directement sur le tampon violet.
- 3 Laisser l'échantillon de sang remonter le long de la bandelette de test. **Ne pas** laisser le sang couler dans ou sous le tampon absorbant sur le **haut** de la bandelette, car ceci risque d'empêcher un lavage optimal (clairance) de la bandelette de test.

REMARQUE : si la migration du sang vers le haut de la bandelette semble être bloquée à mi-chemin le long de la bandelette après une (1) minute, ajouter une (1) goutte de Réactif A supplémentaire au tampon blanc sur le bas de la bandelette de test (sous le tampon où le sang a été ajouté).

- 4 Juste avant que l'échantillon sanguin n'atteigne la base du tampon blanc situé sur le haut de la bandelette de test, laisser tomber **LENTEMENT** quatre (4) **gouttes** de Réactif A au tampon de lavage sur le haut du côté gauche de l'appareil de test, laisser chaque goutte pénétrer le tampon

avant d'ajouter la suivante. Noter que les troisième et quatrième gouttes pourraient ne pas pénétrer complètement le tampon.



- 5 Lorsque l'échantillon arrive au bord de la base du tampon blanc en **haut** de la bandelette de test, retirer l'isolant adhésif du bord droit de l'appareil et fermer l'appareil. Ceci permet au Réactif A de laver (éliminer) l'échantillon de sang de la bandelette de test. Pour être certain que l'appareil est bien fermé et que le test fonctionne, bien appuyer tout au long du bord à la droite de la fenêtre de résultats.
- 6 Lire le résultat du test dans la fenêtre de lecture 15 minutes après avoir fermé l'appareil. Si les résultats sont lus dans un délai inférieur ou supérieur à 15 minutes, ils risquent de se révéler erronés.

Remarque : lors de la lecture des résultats, incliner le dispositif, si nécessaire, afin de réduire les reflets sur la fenêtre de résultats.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Résultats de test valides

La Ligne de contrôle (C) apparaîtra sur tous les tests valides et, lorsqu'elle est présente, les résultats des tests seront interprétés comme suit. Noter que la présence de toute Ligne de test, même lorsqu'elle est très faible, indique un résultat positif.

TEST	RÉSULTATS	DESCRIPTION / INTERPRÉTATION
T1 Positif		Résultat positif pour <i>P. falciparum</i> (P.f.)
T2 Positif		Résultat positif pour <i>P. vivax</i> (P.v.), ou <i>P. malariae</i> (P.m.) ou <i>P. ovale</i> (P.o.) Dans certains cas, la présence de la Ligne T2 seule peut indiquer une infection mixte avec au moins deux des P.v., P.m. et P.o.

T1 + T2
Positifs



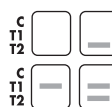
Résultat positif pour *P. falciparum* (P.f.) Dans certains cas, la présence des Lignes T1 et T2 peut indiquer une infection mixte à P.f. avec d'autres espèces.

Aucune Ligne
T1 ou T2



Résultat négatif (aucun antigène paludéen n'a été détecté)

Résultats de test non valides et /ou qui ne peuvent être interprétés



Le test n'est pas valide si la Ligne de contrôle (C) n'est pas présente, que la/les Ligne(s) de test soit/soient présente(s) ou non.

Le test ne peut être interprété si la couleur de fond empêche la lecture du résultat du test au bout de 15 minutes. Des tests non valides ou ne pouvant pas être interprétés peuvent être causés par un ajout incorrect de l'échantillon ou du Réactif A. Se reporter à la Section Procédure de test et à la Précaution N°5 avant de répéter le test avec un nouvel appareil. Appelé votre local distributeur si les problèmes s'obstinent.

COMMUNICATION DES RÉSULTATS

Résultat	Communication suggérée
T1 Positif	Positif pour l'antigène protéique <i>P. falciparum</i> uniquement
T2 Positif	Positif pour l'antigène protéique paludéen, représentant le <i>P. vivax</i> ou le <i>P. malariae</i> ou le <i>P. ovale</i> ou un mélange de ces derniers. Une différenciation entre les espèces n'est pas possible.

T1 et T2 Positifs Positif pour l'antigène protéique *P. falciparum* uniquement. Dans certains cas ceci peut représenter un mélange de l'antigène *P. falciparum* avec l'antigène protéique *P. vivax*, *P. malariae* ou *P. ovale*. Différentiation entre une infection par Pf. uniquement et une infection mixte contenant le Pf. et une autre espèce plasmodiale n'est pas possible avec ce test. Un examen microscopique doit être réalisé pour faire cette détermination ainsi que pour différencier les espèces autres que celles de *Plasmodium falciparum*.

Négatif Présumé négatif pour les antigènes paludéens. Une infection causée par le paludisme ne doit pas être exclue. L'antigène paludéen dans l'échantillon peut se trouver sous la limite de détection du test. Les résultats négatifs doivent être confirmés par un examen microscopique d'un frottis mince/épais.

LIMITES

Un résultat négatif n'exclut pas une infection avec paludisme, surtout à de faibles niveaux de parasitémie. Par conséquent, pour pouvoir prononcer un diagnostic exact, les résultats obtenus par le test BinaxNOW Malaria doivent être utilisés en association avec d'autres résultats cliniques et biologiques. Comme c'est souvent le cas lors de tests microscopiques en série, un autre échantillon peut être prélevé et testé.³

Le test BinaxNOW Malaria détecte l'antigène d'organismes paludéens viables et non viables, y compris les parasites gamétocytes⁴ et *P. falciparum* séquestrés⁵. La performance du test dépend de la charge antigénique de l'échantillon et il se peut qu'elle ne soit pas en corrélation avec l'examen microscopique effectué sur le même échantillon.

La performance du test BinaxNOW Malaria n'a pas été établie pour surveiller le traitement du paludisme. L'antigène anti-plasmodium résiduel peut être détecté pendant plusieurs jours suivant l'élimination du parasite par un traitement anti-paludéen.⁴

Les échantillons ayant des titres à facteur rhumatoïde (Rf) positifs peuvent générer des résultats faussement positifs lors du test BinaxNOW Malaria. Les

facteurs rhumatoïdes sont des autoanticorps, et les titres Rf positifs sont associés à des maladies auto-immunes aiguës, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ainsi qu'à des infections virales chroniques (telles que l'hépatite C) et des infections parasitaires.⁶ En outre, des titres Rf positifs sont présents chez 1 à 4 % de l'ensemble de la population.⁷ Tout comme les autres tests de détection rapide de l'antigène anti-paludéen⁸, le test BinaxNOW s'est révélé générer des résultats faussement positifs dans les échantillons de certaines personnes ayant des titres Rf positifs (voir la section Caractéristiques de performance).

Un test de la réactivité analytique montre que la Ligne de test pan-spécifique (T2) dans le test BinaxNOW est capable de détecter les quatre espèces de paludisme (P.f., P.v., P.o. ou P.m.). Toutefois, au cours de tests cliniques, il n'y a pas eu de données suffisantes pour soutenir les affirmations de performance clinique pour la détection du P.m. ou du P.o. Les affirmations de performance clinique pour ce test ont été faites pour la détection du Pf. et du Pv. uniquement.

Ce test n'est pas prévu pour être utilisé pour la sélection de patients asymptomatiques.

VALEURS ATTENDUES

Le paludisme est une maladie parasitaire sérieuse et un problème de santé majeur dans de nombreuses régions tropicales et sous-tropicales. Le taux des résultats positifs lors de tests de détection du paludisme dépend de nombreux facteurs dont la méthode de prélèvement des échantillons, la méthode de test utilisée, le site géographique et la prévalence de la maladie dans certains lieux spécifiques. L'infection par *P. falciparum* est considérée comme étant la plus grave et entraîne souvent la mort, alors qu'en général les infections par les autres espèces telles que *P. vivax* sont moins souvent cause de décès.⁸

Lors d'une étude clinique menée en 2001 dans des zones d'endémie pour le paludisme, la prévalence moyenne de *P. falciparum* (telle que définie par les examens microscopiques) chez les patients symptomatiques était de 14 %, et la prévalence moyenne de *P. vivax* était de 29 %. La prévalence de *P. ovale*, de *P. malariae*, et d'infections mixtes de Pf. et Pv. était nettement moins élevée, avec un total inférieur à 2 % de la population testée. Lorsque seule la ligne pan-spécifique (T2) est présente dans la fenêtre des résultats du test BinaxNOW Malaria, il est probable que l'infection soit due à la présence de Pv., plutôt que de P.m. ou de P.o., étant donné l'incidence relativement peu élevée de ces

deux espèces dans la plupart des régions du monde. Les régions de l'Afrique de l'Ouest, où le P.o. est fréquent, et le P.v. est rare, peuvent être l'exception à cette règle générale.^{9,7}

Lors d'une étude multicentrique menée dans les états de l'est des États-Unis en 2005-2006, 217 échantillons de sang complet, prélevés chez des patients adultes hospitalisés et des patients en externe ayant de la fièvre ou des antécédents de fièvre, ont été testés en utilisant le test BinaxNOW Malaria. Deux cent seize (216 - 99,5 %) de ces patients présumés négatifs, qui vivaient dans des régions ayant une incidence peu élevée de paludisme, ont donné des résultats de test BinaxNOW négatifs.

CARACTÉRISTIQUES DES RÉSULTATS

Performance clinique des échantillons - Sensibilité et spécificité du test BinaxNOW Malaria - Population endémique :

La performance du test BinaxNOW a été comparée à l'examen microscopique Giemsa lors d'une étude prospective multicentrique menée en 2001 à l'extérieur des États-Unis, dans des régions considérées comme étant endémiques pour le paludisme. Un total de 4 122 échantillons de sang complet prélevés chez des patients manifestant des symptômes ressemblant à ceux du paludisme a été évalué par le test BinaxNOW. L'examen microscopique était considéré comme étant positif uniquement lorsque des formes de paludisme asexuées étaient détectées, car les formes asexuées (non les gamétocytes) montrent une infection active.

Quarante-quatre pour cent (1 796/4 122) des personnes testées ont obtenu un résultat de l'examen microscopique positif pour le paludisme, y compris 557 patients atteints de P.f., 1 187 de P.v., 16 de P.m., 2 de P.o. et 34 d'une infection mixte Pf./Pv. Cinquante-neuf pour cent des patients étaient des hommes, 41 % étaient des femmes, 19 % étaient des enfants (<18 ans) et 81 % étaient des adultes (≥18 ans). La performance du test BinaxNOW pour la détection des espèces plasmodiales individuelles et pour les infections mixtes Pf./Pv. est reprise ci-dessous.

Aucune différence entre les performances des tests BinaxNOW Malaria n'a été observée sur base de l'âge ou du sexe des patients. La spécificité du test BinaxNOW pour les tendances Pf. était un peu moins élevée (89,4 %) chez les 5 % des patients qui suivaient un traitement anti-paludéen que chez les patients ne recevant aucun traitement (94,4 %), mais elle n'est pas d'une importance statistique.

La performance du test BinaxNOW Malaria sur les échantillons ayant des valeurs de l'hématocrite faibles et élevées était équivalente à sa performance sur la population générale de l'étude.

Détection d'une infection par Pf.

La sensibilité et la spécificité du test BinaxNOW pour la détection du Pf. par rapport à l'examen microscopique sont présentées ci-dessous. La sensibilité a été évaluée en fonction des niveaux de parasitémie (parasite par µl) observés lors des examens microscopiques.

La sensibilité et la spécificité du test BinaxNOW pour la détection du Pf. par rapport à l'examen microscopique

SENSIBILITÉ AU P.f.

Niveau de parasitémie	% de sensibilité	IC de 95%
> 5,000	99,7 % (326/327)	98 - 100 %
1,000 – 5,000	99,2 % (126/127)	96 - 100 %
500 – 1,000	92,6 % (25/27)	76 - 99 %
100 – 500	89,2 % (33/37)	75 - 97 %
0 – 100	53,9 % (21/39)	37 - 70 %
Total	95,3 % (531/557)	93 - 97 %

SPÉCIFICITÉ AU P.f.

% de spécificité	IC de 95%
94,2% (3297/3500)	93-95%

Détection d'une infection par Pv.

La sensibilité et la spécificité du test BinaxNOW pour la détection du Pv. par rapport à l'examen microscopique sont présentées ci-dessous. La sensibilité a été évaluée en fonction des niveaux de parasitémie (parasite par µl) observés lors des examens microscopiques. 68 échantillons ont produit les deux lignes du test BinaxNOW et n'étaient positifs par microscopie que pour le Pv. Lorsque ces échantillons sont inclus dans le calcul de vraie positivité, la sensibilité du test BinaxNOW pour la détection générale du Pv. augmente de 68,9 % à 74,6 % (886/1 187).

Sensibilité et spécificité du test BinaxNOW Malaria pour le P.v. par rapport à l'examen microscopique

SENSIBILITÉ AU P.v.

Niveau de parasitémie	% de sensibilité	IC de 95%
> 5,000	93,5 % (462/494)	91 - 96 %
1,000 – 5,000	81,0 % (277/342)	76 - 85 %
500 – 1,000	47,4 % (37/78)	36 - 59 %
100 – 500	23,6 % (34/144)	17 – 31 %
0 – 100	6,2 % (8/129)	3 – 12 %
Total	68,9 % (818/1187)	66 - 72 %

SPÉCIFICITÉ AU P.v.

% de spécificité	IC de 95%
99,8% (2863/2870)	99-100%

Détection d'une infection par P.m. et par Po.

La sensibilité du test BinaxNOW était de 43,8 % (7/16) pour la détection du P.m. et de 50 % (1/2) pour la détection du Po. Lorsque cinq échantillons positifs pour le P.m. lors de l'examen microscopique ayant produit deux lignes de test dans le test BinaxNOW sont inclus dans un calcul de vraie positivité, la sensibilité du test BinaxNOW pour le P.m. augmente de 43,8 % à 75,0 % (12/16).

Détection d'une infection mixte par Pf./Pv.

Trente-quatre échantillons étaient positifs pour le Pf. et le Pv. par examen microscopique, sur base de la détection de formes asexuées des deux espèces. Le test BinaxNOW a détecté 32 de ces échantillons en produisant les deux lignes de test, pour une sensibilité de 94,1 % (95 % CI de 81-98 %).

Limites de détection P.f. et P.v. :

Dans l'étude décrite ci-dessus, la limite clinique de détection du test BinaxNOW pour le P.f., définie comme étant le niveau de parasitémie dans le sang infecté produisant des résultats de test BinaxNOW positifs environ 95 % du temps, a été déterminée comme étant de 1001-1500 parasites par µl et la limite de détection clinique pour le Pv. a été déterminée comme étant de 5001-5500 parasites par µl.

Performance clinique des échantillons - Sensibilité et spécificité du test BinaxNOW Malaria utilisant des échantillons de sang veineux et de sang capillaire - Population endémique :

La performance du test BinaxNOW sur les échantillons de sang veineux et capillaire a été comparée à la microscopie plasmotiale Giemsa dans une étude prospective menée à l'extérieur des États-Unis dans une région considérée comme étant endémique pour le paludisme. Des échantillons de sang complet, prélevés par ponction veineuse et par lancette chez 787 patients manifestant des symptômes semblables à ceux du paludisme, ont été évalués par le test BinaxNOW. L'examen microscopique était considérée comme étant positif uniquement lorsque des formes de paludisme asexuées étaient décelées, car les formes asexuées (non les gamétocytes) montrent une infection active.

Les échantillons étaient positifs sous microscope pour le P.m. ou le Po. et ceux qui étaient un mélange de P.f. et de Pv. sous microscope étaient exclus de l'analyse. La sensibilité et la spécificité du test BinaxNOW pour la détection du P.f. et du P.v. par rapport à la microscopie sont présentées ci-dessous pour les 782 échantillons prélevés par ponction veineuse qui restent et les 784 échantillons prélevés du bout du doigt qui restent.

Sensibilité et spécificité du test BinaxNOW Malaria pour le P.f. et le P.v. par rapport à la microscopie pour les échantillons prélevés par ponction veineuse et sur le bout du doigt

Échantillons prélevés par ponction veineuse				
	% Sens.	95 % CI	% Spec.	95 % CI
P. f.	100 % (81/81)	96-100%	94,7 % (664/701)	93-96%
P.v.	81,6 % (102/125)	74-87%	99,7 % (655/657)	99-100%

Échantillons prélevés sur le bout du doigt				
	% Sens.	95 % CI	% Spec.	95 % CI
P. f.	98,8 % (82/83)	94-100%	90,4 % (634/701)	88-92%
P.v.	80,6 % (104/129)	73-87%	99,5 % (652/655)	99-100%

Performance clinique des échantillons - Spécificité du test BinaxNOW Malaria - Population non endémique :

La performance du test BinaxNOW a été comparée à la microscopie paludéenne Giemsa dans une étude prospective menée dans l'Est des États-Unis en 2006-2007. Cent (100) échantillons de sang complet prélevés de patients fébriles ont été évalués à l'aide du test BinaxNOW et de l'examen microscopique. Les 100 échantillons étaient négatifs pour le paludisme par examen microscopique et 99 de ces échantillons ont produit des résultats de test BinaxNOW négatifs, donnant une spécificité de 99 % (99/100) au sein de cette population à faible incidence. La spécificité du test BinaxNOW par rapport à la microscopie est présentée ci-dessous.

La spécificité du test BinaxNOW Malaria par rapport à l'examen microscopique

	- / -	+ / -	% Spec.	95 % IC
P.f.	100	0	100 %	96-100 %
P.v., P.o., P.m.	99	1	99 %	95-100 %

Réactivité analytique :

Les quatre espèces de paludisme qui infectent l'homme, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) et *Plasmodium malariae* (P.m.), ont donné des résultats positifs au test BinaxNOW Malaria aux concentrations citées ci-dessous.

Espèce	Concentration en parasites par µl de sang complet
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Spécificité analytique (réactivité croisée) :

Afin de déterminer la spécificité analytique du test BinaxNOW Malaria, 28 micro-organismes pathogéniques (7 bactéries, 5 protozoaires et 16 virus) qui peuvent être présents dans le sang complet ont été testés. Ils étaient tous négatifs lors des tests aux concentrations ci-dessous.

TYPE	PATHOGENE TESTÉ	CONCENTRATION TESTÉE	
Bactéries	<i>Borrelia burgdorferi</i> (souche N40)	2,3 x 10 ⁴ organismes/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismes/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	Protozoaires	<i>Babesia microti</i> (souche RMNS)	4,4 x 10 ⁷ parasites/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (Souche Y)	1,3 x 10 ⁴ parasites/ml
		<i>Leishmania donovani</i>	1,0 x 10 ⁵ parasites/ml
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁵ parasites/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁵ parasites/ml	
Virus	Cytomégalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus d'Epstein-Barr (EBV)	1,1 x 10 ⁴ copies/ml	
	Virus de la dengue - Pacifique occidental 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus de la dengue – S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	

TYPE	PATHOGENE TESTÉ	CONCENTRATION TESTÉE
Virus	Virus de la dengue – CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml
	Virus de la dengue – TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml
	Virus de la fièvre jaune	7,9 x 10 ⁴ PFU/ml
	Virus West Nile	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml
	Virus Chikungunya	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Virus Ross-River	1,0 x 10 ⁴ PFU/ml
	Grippe A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Grippe B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	VIH-1 (Sous-type B)	1,4 x 10 ⁵ copies/ml
	Hépatite B	2,0 x 10 ⁵ IU/ml
	Hépatite C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml
Virus de la rubéole	≥ 2,0 x 10 ⁴ TCID ₅₀ /ml	

Interférence des composants de sang exogène :

Les substances ci-après, qui peuvent être introduites de manière artificielle dans le sang complet, ont été évaluées dans le test BinaxNOW Malaria aux concentrations citées et il a été montré qu'elles n'affectent pas la performance du test. Remarque : les effets analytiques de ces médicaments sur le test BinaxNOW ont été étudiés en prenant le sang complet et en y ajoutant des quantités à des concentrations thérapeutiques élevées et en effectuant ensuite des tests sur ces échantillons. Les effets des métabolites cliniques de ces médicaments sur le test n'ont pas été étudiés.

Type de substance	Substance	Concentration
Médicaments anti-paludiques (prévention)	Méfloquine (Lariam®)	1 mg/ml
	Doxycycline* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Chloroquine	1 mg/ml
	Sulfate d'hydroxychloroquine	1 mg/ml
	Paludrine (Proguanil®)	1 mg/ml
	Primaquine	1 mg/ml
	Quinine	1 mg/ml
Antibiotique (traitement)	Sulfadoxine et Pyriméthamine (Fansidar®)	1 mg/ml
	Amoxicilline (Trimox®)	0,1 mg/ml
	Céfalexine	0,1 mg/ml
	Ciprofloxacine	0,1 mg/ml
	Erythromycine	0,1 mg/ml
Anti-Inflammatoire Médicaments (traitement)	Aspirine	1 mg/ml
	Acétaminophène	1 mg/ml
	Ibuprofène (DAINS)	1 mg/ml

* La doxycycline est également utilisée en tant qu'antibiotique, souvent à une dose inférieure à celle testée dans cette étude.

Interférence des composants de sang exogène :

Le test BinaxNOW Malaria a été évalué pour une interférence éventuelle provenant de niveaux élevés de composants de sang exogène, sur base des directives décrites dans CLSI EP7. Des échantillons de sang complet EDTA testés comprennent de l'hémoglobine, des protéines, de la bilirubine (conjugué et non conjugué) ou des triglycérides à des concentrations supérieures aux niveaux physiologiques. Aucun des composants de sang exogène n'a eu un effet sur la performance.

Interférence des conditions médicales non associées :

Pour évaluer l'effet des conditions médicales non associées sur la spécificité du test BinaxNOW Malaria, 116 échantillons de patients atteints de diverses conditions médicales non associées ont été testés. Seuls cinq (5) des 116 échantillons testés ont produit un résultat faux positif sur le test BinaxNOW, quatre (4) provenant de patients ayant un résultat positif pour le facteur rhumatoïde et un (1) d'un patient ayant un titre positif d'anticorps humains anti-souris (HAMA).

Condition médicale	Nombre d'échantillons testés	Résultats négatifs du test BinaxNOW	Résultats positifs du test BinaxNOW
Facteur rhumatoïde	50	46	4
Anticorps humain anti-souris (HAMA)	29	28	1
Anticorps anti-nucléaire (ANA)	30	30	0
Lupus érythémateux systémique (LES)	7	7	0

En outre, 20 échantillons sanguins, ayant des niveaux élevés de leucocytes entre 24×10^6 et 87×10^6 globules blancs par ml, ont été évalués à l'aide du test BinaxNOW Malaria et il n'a pas été montré qu'ils affectaient la performance du test.

Étude de reproductibilité

Une étude en aveugle du test BinaxNOW Malaria a été menée dans 3 centres sur des échantillons codés en aveugle contenant des échantillons P.f. et P.v. négatifs, à la limite de détection et faibles positifs. Les participants ont testé chaque échantillon à plusieurs reprises sur 3 jours. Les résultats étaient à 97 % (140/144) en accord avec les résultats attendus, sans aucune différence considérable au cours de l'analyse (résultats reproductibles testés par un seul opérateur), entre les analyses (3 jours différents), entre les centres (3 centres), ou entre les opérateurs (6 opérateurs). Le pourcentage général de détection de chaque type d'échantillon est repris ci-dessous.

Pourcentage général de détection des échantillons de P.f. et de P. v.

Échantillon Type	Faible Positif	Limite de détection	Négatif
P.f.	94 % (17/18)	97 % (35/36)	3 % (1/36)*
P.v.	94 % (17/18)	100 % (36/36)	

* Une les fonctionnements appelé une terme de négation l'échantillon une P.f. positive

LA COMMANDE INFORMATIVE

Renseignements pour la commande :

25 kits de détection du paludisme 660-000
5 kits de détection du paludisme 66005

Coordonnées :

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 États-Unis
Tél. : 303-530-3888, Télécopieur : 207-730-5710

VERWENDUNGSZWECK

Der BinaxNOW® Malaria-Test ist ein *in vitro* immunchromatographischer Test für die qualitative Erkennung des *Plasmodium*-Antigens in menschlichem venösen und Kapillar-EDTA-Vollblut von Personen mit Anzeichen und Symptomen einer Malaria-Infektion. Der Test zielt auf das Histidin-reiche Protein II- (HRPII) Antigen, das spezifisch für *Plasmodium falciparum* (P.f.) ist, und auf ein Pan-Malaria-Antigen ab, das allen vier Malariaformen gemein ist, mit denen Menschen infiziert werden können – *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.) und *P. malariae* (P.m.). Es ist für die Unterstützung der raschen Diagnose von Malaria-Infektionen beim Menschen sowie zur Unterstützung der Differenzialdiagnose von *Plasmodium falciparum* (P.f.) Infektionen hinsichtlich anderen, weniger stark ansteckenden Malaria-Infektionen vorgesehen. Negative Ergebnisse müssen durch Dünn/Dick-Abstrich-Mikroskopie bestätigt werden.

Die klinische Leistung für *P. ovale* (P.o.) und *P. malariae* (P.m.) ist nicht angemessen nachgewiesen. Der Benutzer muss die Leistungsmerkmale dieses Tests mit diesen *Plasmodium*-Spezies festlegen.

Dieser Test ist nicht für die Untersuchung asymptomatischer Populationen vorgesehen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Malaria ist eine schwerwiegende Parasitenkrankheit, die in vielen Ländern in verschiedenen Gebieten der Welt endemisch ist. Sie verursacht jedes Jahr 3 Millionen Tote und nahezu 5 Milliarden klinische Krankheitsfälle in aller Welt.¹

Die Diagnose von Malaria mit herkömmlicher Mikroskopie kann schwierig sein und erfordert präzise und sorgfältige Mikroskopie. Dünne und dicke Abstriche zur Erkennung von Malaria sind arbeitsintensiv und müssen von geschultem Personal gehandhabt werden. Die Interpretation erfordert einen erfahrenen Labortechniker. Selbst unter idealen Bedingungen ist die mikroskopische Untersuchung von Blutabstrichen weniger als 100 % sensitiv.

Der BinaxNOW® Malaria-Test ist ein einfacher Schnelltest für die Diagnose von Malaria, für den Vollblut aus der Fingerbeere oder durch venöse Blutabnahme verwendet wird. Das Zwei-Linien-Format ermöglicht die Erkennung von Malaria-Parasiten und die Unterscheidung von *Plasmodium falciparum* (P.f.) von anderen weniger ansteckenden Malariaformen. Der Test kann nicht zwischen einer Ma-

lariainfektion durch eine Spezies und einer Malariainfektion durch gemischte Spezies unterscheiden. Die gute klinische Praxis macht es erforderlich, für diese Unterscheidung sowie für die Unterscheidung zwischen den Nicht-Falciparum *Plasmodium* Spezies eine mikroskopische Untersuchung durchzuführen.

Es ist wichtig, dass die Ärzte sich bewusst sind, dass eine empirische Behandlung für *P. falciparum* erforderlich ist, wenn die Anzeichen und Symptome eines Patienten eine sofortige Therapie verlangen.² Eine Verzögerung der Behandlung kann zu lebensbedrohlichen Organschäden führen.

VERFAHENSPRINZIPIEN

Der BinaxNOW® Malaria-Test ist ein immunchromatographischer Membrantest, bei dem monoklonale Antikörper zur Erkennung des *Plasmodium falciparum*-Antigens und des Pan-Malaria-Antigens (ein Antigen, das allen *Plasmodium*-Spezies gemein ist, die beim Menschen Malaria auslösen) in venösen und Kapillar-Vollblutproben verwendet werden. Diese Antikörper und ein Kontrollantikörper werden auf einer Membranunterlage als drei separate Linien immobilisiert und mit einem Probenkissen kombiniert. Weitere Kontroll-Antikörper und Anti-Malaria-Antikörper sind mit sichtbar werdenden Partikeln konjugiert und auf diesem Probenkissen imprägniert. Dies bildet den Teststreifen. Dieser Teststreifen befindet sich auf einer faltbaren Testkarte, zusammen mit Wasch- und Absorptionskissen, die zum Klären der Membran dienen, wenn die Testkarte geschlossen ist.

Zur Durchführung des Tests wird das Vollblut auf das Probenkissen aufgetragen. In der Probe vorhandenes Malaria-Antigen reagiert und bindet an den konjugierten Anti-Malaria-Antikörper. Reagenz A wird unten auf den Teststreifen hinzugegeben und ermöglicht es den Antigen-Konjugat-Komplexen, am Teststreifen entlang zu wandern, wo sie von den immobilisierten Antikörpern eingefangen werden und die Testlinie(n) bilden. Immobilisierter Kontroll-Antikörper fängt das Kontroll-Konjugat ein und bildet die Kontrolllinie. Nachdem die Blutprobe der Länge des Teststreifens entlang gewandert ist, wird die Testkarte geschlossen, wodurch Reagenz A, das auf das Waschkissen aufgetragen wurde, überschüssiges Blut vom Teststreifen entfernen kann.

Die Interpretation des Tests basiert auf dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von sichtbar werdenden rosa- bis lilafarbenen Linien. Das Ergebnis ist positiv, wenn nach 15 Minuten sowohl eine Testlinie (bzw. Testlinien) als auch eine Kontrolllinie vorhanden sind. Bei einem negativen Testergebnis ist nach 15 Mi-

nuten nur eine Kontrolllinie sichtbar, was bedeutet, dass keine Malaria-Antigene in der Probe nachgewiesen wurden. Erscheint die Kontrolllinie nicht, so ist der Test ungültig, unabhängig davon, ob die Testlinie(n) vorhanden sind oder nicht.

REAGENZIIEN UND MATERIALIEN

Bereitgestellte Materialien

**BinaxNOW® Malaria-Testkit:
Hinweisen Abbildungen fort zupfen - raus blaffen**

- ❶ **Testvorrichtungen:** Eine buchförmige, aufklappbare Papp-Testvorrichtung, die den Teststreifen enthält.
- ❷ **Reagenz A:** Tris-Puffer mit Reinigungsmittel und Natriumazid.
- ❸ **Kapillarröhrchen:** EDTA-Kapillarröhrchen zum Transfer von Vollblutproben aus der Fingerbeere auf die Testvorrichtungen

NICHT ENTHALTENE MATERIALIEN

Lanzetten, sterile Tupfer oder Kissen, Uhr, Kurzzeitmesser oder Stoppuhr

Hinweis: Beim Pipettieren von Proben eine kalibrierte Pipette verwenden, die ein Volumen von 15 µl abgibt.

VORSICHTSMASSNAHMEN

1. Für den *in vitro* Diagnostikgebrauch.
2. Die Testvorrichtung muss bis kurz vor dem Gebrauch in ihrem Schutzfolienbeutel versiegelt bleiben.
3. Das Kit nicht über das Verfallsdatum hinaus verwenden.
4. Keine Komponenten aus verschiedenen Kitchargen mischen.
5. Proben und Reagenz A müssen wie im Testverfahren beschrieben hinzugegeben werden, um einen optimalen Probenfluss und eine optimale Testleistung zu erhalten. Beim Aufbringen von Reagenz A auf die Testvorrichtung sollten die folgenden Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.
 - A. Um sicherzustellen, dass die angemessene Menge Reagenz A auf beide Kissen auf der Testvorrichtung aufgebracht wird, das Röhrchen vertikal 1,25 bis 2,5 cm über die Kissen halten und langsam frei fallende Tropfen auftragen.

- B. Beim Aufbringen von Reagenz A auf das weiße Kissen direkt unterhalb des lilafarbenen Probenkissens den ersten Tropfen vollständig in das Kissen eindringen lassen, bevor der zweite Tropfen hinzugegeben wird. Falls erforderlich kann ein dritter Tropfen auf dieses Kissen aufgetragen werden – siehe Testverfahren, Schritt 3.
6. Bei Verwendung von venösem Blut die Probe vermischen, indem vorsichtig gegen das Röhrchen oder die Ampulle geklopft wird, und vor der Probenahme die Pipettenspitze entlüften, indem die Probe mehrmals in die Spitze aufgezogen und wieder herausgedrückt wird.
7. Bei Verwendung von Blut, das aus der Fingerspitze entnommen wurde, die dem Testkit beiliegenden Kapillarröhrchen verwenden, um das Blut auf die Testvorrichtung aufzubringen und das Röhrchen dazu ganz füllen.
8. Patientenproben und Testvorrichtungen sollten so behandelt werden, als könnten sie Krankheiten übertragen. Die eingerichteten Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung von hämatogenen Krankheitsregern befolgen. Testkarten nicht erneut öffnen oder wiederverwenden.
9. Übermäßige Luftzirkulation (z. B. Klimaanlage, Ventilatoren usw.) können den Probenfluss verlangsamen. Es wird empfohlen, die Testvorrichtungen während der Tests vor übermäßiger Luftzirkulation zu schützen.
10. Bei der Interpretation der Testergebnisse ein helles, ungefiltertes Licht verwenden.
11. Alle Kapillarröhrchen und Pipettenspitzen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt – nicht für mehrere Proben verwenden. Kontamination der Spendevorrichtungen, Behälter oder Reagenzien kann zu ungenauen Ergebnissen führen.
12. Reagenz A enthält Natriumazid als Konservierungsmittel. Natriumazid ist giftig und sollte vorsichtig gehandhabt werden, um ein Verschlucken oder einen Hautkontakt zu vermeiden. Es kann mit Blei- oder Kupferleitungen reagieren und explosive Metallazide bilden. Beim Entsorgen von ungebrauchtem Reagenz mit reichlich Wasser nachspülen.

AUFBEWAHRUNG UND STABILITÄT

Das Kit bei Temperaturen von 2-37 °C (36-98,6 °F) aufbewahren. Das BinaxNOW® Malaria-Testkit und Reagenz sind bis zu den auf der äußeren Verpackung und den Behältern angegebenen Verfalldaten stabil, wenn sie wie angegeben gelagert werden.

QUALITÄTSKONTROLLE

Tägliche Qualitätskontrolle:

Der BinaxNOW® Malaria-Test hat eingebaute Verfahrenskontrollen. Für die tägliche Qualitätskontrolle empfiehlt der Hersteller die Protokollierung dieser Kontrollen für jeden Testdurchlauf.

Verfahrenskontrollen:

- A. Die rosa-bis-lilafarbene Linie an der „C“- (Kontroll-) Position in einer getesteten Vorrichtung kann als interne positive Verfahrenskontrolle betrachtet werden. Wenn der Test fließt und die Reagenzien funktionieren, erscheint immer diese Linie.
- B. Das Verschwinden der Hintergrundfarbe aus dem Ergebnisfenster zeigt eine negative Hintergrundkontrolle an. Die Hintergrundfarbe des Fensters sollte sich innerhalb von 15 Minuten zu hellrosa bis weiß verfärben. Die Hintergrundfarbe darf das Ablesen des Tests nicht behindern.

Externe positive und negative Kontrollen:

Gemäß der guten Laborpraxis empfiehlt sich, dass mit jeder neuen Lieferung oder Charge positive und negative Kontrollen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass:

- die Testreagenzien funktionieren und
- der Test richtig durchgeführt wurde.

Für Schulungszwecke wird empfohlen, dass alle Erstbenutzer des Tests vor dem Laufenlassen von Patientenproben externe Kontrolltests durchführen.

Für eine negative Kontrolle kann ein Pool von 3-5 EDTA-Vollblutproben von mutmaßlich Malaria-negativen Personen verwendet werden. Für eine positive Kontrolle kann eine durch Standard-Malaria-Mikroskopie als positiv für *P. falciparum* bestätigte EDTA-Blutprobe verwendet werden.

Es können weitere Kontrollen getestet werden, um:

- die gesetzlichen Bestimmungen auf lokaler, Landes- und Bundesebene zu erfüllen,
- die Vorgaben von Akkreditierungsgruppen zu erfüllen und/oder
- die Qualitätskontrollverfahren Ihres Labors zu erfüllen.

Wenn keine richtigen Kontrollergebnisse erhalten werden, dürfen die Patientenergebnisse nicht mitgeteilt werden. Berührung ihrer einheimische Verteiler.

PROBENGEWINNUNG UND -HANDHABUNG

Venöses Blut mit dem standardmäßigen Venenpunktionsverfahren in ein EDTA-Röhrchen aufziehen. Vollblutproben so bald wie möglich nach der Probenahme testen. Kann der Test nicht sofort durchgeführt werden, kann das Blut bis zu drei Tage bei 2 °C bis 30 °C (36-86 °F) aufbewahrt werden. Wurde das Blut gekühlt, muss es vor dem Test wieder auf Raumtemperatur gebracht werden (15-30 °C). Vor dem Test vorsichtig mischen. Ist eine mikroskopische Bestätigung eines negativen BinaxNOW® Testergebnisses einer aufbewahrten venösen Blutprobe erforderlich, sollten die angemessenen Kriterien für die Handhabung von Mikroskopieproben befolgt werden. In manchen Fällen könnte es notwendig sein, eine frische Probe vom Patienten zu erhalten.

Um Kapillarblut durch Punktion der Fingerspitze zu erhalten, den Bereich mit einem sterilen Tupfer abwischen und abtrocknen. Mit einer Lanzette die Haut punktieren und das Blut direkt in ein im Testkit enthaltenes EDTA-Kapillarröhrchen fließen lassen. Das gesamte Kapillarröhrchen mit Blut füllen und sofort verwenden.

TESTVERFAHREN

Informationen zur Probenahme sind im Abschnitt „Probengewinnung und -handhabung“ zu finden. Sicherstellen, dass alle Blutproben vor dem Gebrauch auf Raumtemperatur gebracht wurden. Hinweisen Abbildungen fort zupfen - raus blaffen.

Die Testvorrichtung kurz vor der Durchführung des Tests aus der Folienverpackung nehmen. Die Testkarte öffnen und flach auf den Arbeitstisch legen.

- 1 Bei Verwendung von Kapillarblut das Blut langsam aus dem Kapillarröhrchen auftragen, so dass das gesamte **LILAFARBENE** Probenkissen auf der rechten Seite der Testkarte bedeckt ist. Dazu wird das Kapillarröhrchen vertikal gehalten und das Ende an mehreren Stellen auf das lilafarbene Kissen gedrückt. Nachdem das Kissen getränkt ist, das Kapillarröhrchen ordnungsgemäß entsorgen. Der Test erfordert evtl. nicht alles im Kapillarröhrchen enthaltene Blut. Gehen Sie zu Schritt 2.

Bei Gebrauch einer venösen Blutprobe die Pipettenspitze spülen, indem die Probe mehrere Male aufgezogen und wieder herausgedrückt wird. Dann **langsam** 15 µl Blut auf die untere Hälfte des **LILAFARBENEN** Probenkissens auftragen. Gehen Sie zu Schritt 2.

WICHTIG: Ein falsches Aufbringen der Probe kann einen ungültigen oder nicht interpretierbaren Test zur Folge haben.

- Unterhalb des lilafarbenen Probenkissens befindet sich ein **weißes** Kissen. Die Flasche mit Reagenz A senkrecht halten und **zwei (2) frei fallende Tropfen** Reagenz A auf dieses weiße Kissen geben. **Den ersten Tropfen erst in das Kissen einziehen lassen, bevor der zweite Tropfen aufgetragen wird.** Reagenz A **nicht** direkt auf das lilafarbene Kissen auftragen.
- Die Blutprobe die volle Länge des Teststreifens entlang laufen lassen. Das Blut **nicht** in oder unter das Absorptionskissen **oben** auf dem Teststreifen laufen lassen, da dadurch ein optimales Waschen (Klären) des Teststreifens verhindert wird.

HINWEIS: Scheint der Blutfluss den Teststreifen hinauf zu stoppen oder ist er nach einer (1) Minute weniger als die halbe Strecke hinaus gelaufen, einen (1) weiteren Tropfen Reagenz A auf das weiße Kissen unten auf dem Teststreifen geben (unterhalb des Probenkissens, auf das die Blutprobe aufgetragen wurde).

- Kurz bevor die Blutprobe die Unterkante des weißen Absorptionskissens oben auf dem Teststreifen erreicht, **LANGSAM vier (4) frei fallende Tropfen** Reagenz A auf das Waschkissen oben links auf der Testkarte auftragen und dabei jeden Tropfen erst einziehen lassen, bevor der nächste Tropfen hinzugefügt wird. Bitte beachten Sie, dass der dritte und vierte Tropfen evtl. nicht ganz in das Kissen einziehen.
- Wenn die Probe knapp die Unterkante des weißen Absorptionskissens **oben** auf dem Teststreifen erreicht, die Schutzfolie des Klebestreifens von der rechten Kante der Testkarte abziehen und die Karte schließen. Dadurch kann Reagenz A die Blutprobe vom Teststreifen abwaschen (klären). Um einen guten Verschluss der Testkarte und einen guten Testfluss zu gewährleisten, fest auf die gesamte Kante zur Rechten des Ergebnisfensters drücken.





- Das Testergebnis 15 Minuten **nach dem Verschließen der Testkarte** aus dem Ergebnisfenster ablesen. Vor oder nach 15 Minuten abgelesene Ergebnisse könnten ungenau sein.

Hinweis: Beim Ablesen der Testergebnisse die Vorrichtung bei Bedarf schräg halten, um blendendes Licht im Ergebnisfenster zu reduzieren.

INTERPRETATION DER TESTERGEBNISSE

Gültige Testergebnisse

Bei allen gültigen Tests erscheint die Kontrolllinie (C) und die Testergebnisse werden dann folgendermaßen interpretiert. Bitte beachten Sie, dass das Erscheinen einer Testlinie, sei sie auch noch so schwach, ein positives Ergebnis anzeigt.

TEST	ERGEBNISSE	BESCHREIBUNG/ INTERPRETATION
T1 Positiv		Positives Ergebnis für <i>P. falciparum</i> (Pf.)
T2 Positiv		Positives Ergebnis für <i>P. vivax</i> (P.v.) <u>oder</u> <i>P. malariae</i> (P.m.) <u>oder</u> <i>P. ovale</i> (P.o.) In manchen Fällen kann das Erscheinen von lediglich der T2-Linie eine gemischte Infektion anzeigen, mit zwei oder mehr von P.v., P.m. und P.o.
T1 + T2 Positiv		Positives Ergebnis für <i>P. falciparum</i> (Pf.) In manchen Fällen kann das Erscheinen der T1- und T2-Linien eine gemischte Infektion mit Pf. und anderen Spezies anzeigen.
Keine T1- oder T2-Linien		Negatives Ergebnis (es wurden keine Malaria-Antigene erkannt)

Ungültige und/oder nicht interpretierbare Testergebnisse



Der Test ist ungültig, wenn die Kontrolllinie (C) nicht erscheint, gleichgültig, ob eine Testlinie(n) vorhanden ist (sind) oder nicht.

Der Test ist nicht interpretierbar, wenn die Hintergrundfarbe das Ablesen des Testergebnisses nach 15 Minuten verhindert. Ungültige oder nichtinterpretierbare Tests können eintreten, wenn die Probe oder Reagenz A nicht ordnungsgemäß aufgetragen wurde. Konsultieren Sie den Abschnitt zum Testverfahren und Vorsichtsmaßnahme Nr. 5, bevor Sie den Test mit einer neuen Testkarte wiederholen. Berührung ihrer einheimische Verteiler falls die Tücke behaft.

BERICHTEN DER ERGEBNISSE

Ergebnis

Empfohlener Bericht

T1 positiv

Positiv nur für *P. falciparum* Protein-Antigen

T2 positiv

Positiv für Malaria-Protein-Antigen, repräsentativ für *P. vivax* oder *P. malariae* oder *P. ovale* oder einer Mischung daraus. Eine Unterscheidung der Spezies ist nicht möglich.

T1 und T2 positiv

Positiv für *P. falciparum* Protein-Antigen. In manchen Fällen kann diese eine Mischung aus *P. falciparum* Antigen mit *P. vivax*, *P. malariae* oder *P. ovale* Protein-Antigen repräsentieren. Eine Unterscheidung zwischen einer reinen Pf.-Infektion und einer gemischten Infektion mit Pf. und anderen Malariaformen ist mit diesem Test nicht möglich. Diese Unterscheidung sowie die Unterscheidung zwischen nicht-falciparum *Plasmodium*-Spezies muss durch Mikroskopie erfolgen.

Negativ

Mutmaßlich negativ für Malaria-Antigene. Eine Infektion auf Grund von Malaria kann nicht ausgeschlossen werden. Das in der Probe vorhandene Malaria-Antigen kann unterhalb der Erkennungsgrenze des Tests liegen. Negative Ergebnisse müssen durch Dünn/Dick-Abstrich-Mikroskopie bestätigt werden.

VERFAHRENSGRENZEN

Ein negatives Testergebnis schließt eine Malaria-Infektion nicht aus, insbesondere bei niedrigen Parasitämie-Ebenen. Deshalb sollten die mit dem BinaxNOW® Malaria-Test erhaltenen Ergebnisse zusammen mit anderen Labor- und klinischen Ergebnissen verwendet werden, um eine genaue Diagnose zu stellen. Wie dies bei seriellen Mikroskopie-Tests oft der Fall ist, kann eine neue Probe entnommen und getestet werden.³

Der BinaxNOW® Malaria-Test erkennt Antigene aus lebensfähigen und nicht lebensfähigen Malaria-Organismen, einschließlich Gametozysten⁴ und sequestrierte *P. falciparum* Parasiten⁵. Die Testleistung ist von der Antigenlast in der Probe abhängig und korreliert evtl. nicht direkt mit einer auf der gleichen Probe vorgenommenen Mikroskopie.

Die Leistung des BinaxNOW® Malaria-Tests zur Überwachung der Behandlung von Malaria ist nicht nachgewiesen. Restliches Plasmodium-Antigen kann für mehrere Tage nach der Eliminierung des Parasiten durch die Anti-Malaria-Behandlung erkannt werden.⁴

Proben mit positiven Rheumafaktor- (Rf) Titern können zu falschen positiven Ergebnissen beim BinaxNOW® Malaria-Test führen. Rheumafaktoren sind Autoantikörper, und positive Rf-Titer sind mit akuten Autoimmunstörungen wie rheumatoide Arthritis assoziiert sowie mit chronischen Vireninfektionen (wie Hepatitis C) und Parasiteninfektionen.⁶ Weiterhin sind bei 1 bis 4 % der allgemeinen Bevölkerung positive Rf-Titer vorhanden.⁷ Wie andere Schnelltests zur Malaria-Antigen-Erkennung⁸ hat der BinaxNOW®-Test erwiesenermaßen falsche positive Ergebnisse bei Proben von manchen Individuen mit positiven Rf-Titern erzeugt (siehe Abschnitt zu den Leistungsmerkmalen).

Analytische Reaktivitätstests zeigen, dass die Pan-Malaria-Testlinie (T2) auf dem BinaxNOW®-Test in der Lage ist, alle vier Malariaformen zu erkennen (P.f., P.v., P.o. oder P.m.). In klinischen Studien wurden jedoch nur unzureichende Daten erzeugt, um die klinischen Leistungsansprüche zur Erkennung von P.m. oder P.o. zu unterstützen. Die klinischen Leistungsansprüche für diesen Test beziehen sich nur auf die Erkennung von P.f. und P.v.

Dieser Test ist nicht für den Gebrauch zum Screening von asymptomatischen Patienten vorgesehen.

ERWARTETE WERTE

Malaria ist eine ernsthafte Parasitenkrankheit und ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem in vielen Teilen der Tropen und Subtropen. Die bei Malaria-Tests gefundene Rate der positiven Ergebnisse ist von vielen Faktoren abhängig, einschließlich der Methode der Probenahme, der verwendeten Testmethode, des geografischen Standorts und der Vorherrschaft der Krankheit an bestimmten Orten. Eine *P. falciparum*-Infektion gilt als die schwerwiegendste Infektion und verläuft oft tödlich, während Infektionen mit den anderen Spezies wie *P. vivax* meist weniger tödlich verlaufen.²

In einer 2001 in Bereichen mit endemisch auftretender Malaria durchgeführten klinischen Studie betrug die durchschnittliche Prävalenz von *P. falciparum* (bestimmt durch Mikroskopie) bei symptomatischen Patienten 14 % und die durchschnittliche Prävalenz von *P. vivax* 29 %. Die Prävalenz von *P. ovale*, *P. malariae* und gemischten Infektionen mit P.f. und P.v. war signifikant geringer, insgesamt weniger als 2 % in der getesteten Population. Erscheint nur die Pan-Malaria- (T2) Linie im Ergebnissenfenster des BinaxNOW® Malaria-Tests, ist die Infektion wahrscheinlich auf das Vorhandensein von P.v. und weniger von P.m. oder P.o. zurückzuführen, da diese beiden Spezies in den meisten Bereichen der Welt relativ selten sind. Regionen in Westafrika, wo P.o. häufig und P.v. selten vorhanden ist, können eine Ausnahme von dieser allgemeinen Regel darstellen.^{5,9}

In einer von 2005-2006 im Osten der USA an mehreren Zentren durchgeführten Studie wurden 217 Vollblutproben von erwachsenen Krankenhauspatienten und ambulanten Patienten mit Fieber oder einer Vorgeschichte von Fieber mit dem BinaxNOW® Malaria-Test getestet. Zweihundertsechzehn (216 – 99,5 %)

dieser mutmaßlich negativen Patienten, die in Regionen mit einer niedrigen Inzidenz von Malaria lebten, lieferten negative BinaxNOW® Testergebnisse.

LEISTUNGSMERKMALE

Klinische Probenleistung – BinaxNOW® Malaria-Test Sensitivität & Spezifität – Endemische Population:

In einer 2001 außerhalb der USA in Regionen mit endemisch auftretender Malaria durchgeführten multizentrischen prospektiven Studie wurde die Leistung des BinaxNOW®-Tests mit der Giemsa-Malaria-Mikroskopie verglichen. Insgesamt wurden 4.122 Vollblutproben von Patienten mit Malaria-ähnlichen Symptomen mit dem BinaxNOW®-Test evaluiert. Die Mikroskopie galt nur dann als positiv, wenn asexuelle Malariaformen erkannt wurden, da asexuelle Formen (nicht Gametozysten) auf eine aktive Infektion hinweisen.

Vierundvierzig Prozent (1.796/4.122) der getesteten Population war Mikroskopie-positiv für Malaria, einschließlich 557 Patienten mit P.f., 1.187 mit P.v., 16 mit P.m., 2 mit P.o. und 34 mit gemischten P.f./P.v.-Infektionen. Neunundfünfzig Prozent der Patienten waren Männer, 41 % Frauen, 19 % Kinder (<18 Jahre) und 81 % Erwachsene (≥18 Jahre). Die Leistung des BinaxNOW®-Tests zur Erkennung von einzelnen Malaria-Spezies und von gemischten P.f./P.v.-Infektionen ist nachfolgend zusammengefasst.

Es waren keine Unterschiede in der BinaxNOW® Malaria-Testleistung basierend auf Alter oder Geschlecht der Patienten zu beobachten. Die Spezifität des BinaxNOW®-Tests für P.f. zeigt etwas niedrigere Trends (89,4 %) bei den 5 % der Patienten, die eine Anti-Malaria-Medikamententherapie erhielten, als bei den Patienten, die keine Therapie erhielten (94,4 %), erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

Die BinaxNOW® Malaria-Testleistung bei Proben mit niedrigem Hämatokrit und mit hohen Hämatokritwerten entsprach seiner Leistung bei der gesamten Studienpopulation.

Erkennung von P.f.-Infektion

Die Sensitivität und Spezifität des BinaxNOW®-Tests zur Erkennung von P.f. im Vergleich zu Mikroskopie ist nachfolgend dargestellt. Die Sensitivität wurde basierend auf den bei der Mikroskopie beobachteten Parasitämiespiegeln (Parasiten pro µl) evaluiert.

Sensitivität und Spezifität des BinaxNOW® Malaria-Tests für P.f. im Vergleich zu Mikroskopie

SENSITIVITÄT FÜR P.f.

Parasitämiespiegel	% Empfindlichkeit	95 % VI
>5000	99,7 % (326/327)	98 - 100 %
1000 - 5000	99,2 % (126/127)	96 - 100 %
500 - 1000	92,6 % (25/27)	76 - 99 %
100 - 500	89,2 % (33/37)	75 - 97 %
0 - 100	53,9 % (21/39)	37 - 70 %
Insgesamt	95,3 % (531/557)	93 - 97 %

Spezifität für P.f.

% Spezifität	95 % VI
94,2 % (3297/3500)	93 - 95 %

Erkennung einer P.v.-Infektion

Die Sensitivität und Spezifität des BinaxNOW®-Tests zur Erkennung von P.v. im Vergleich zu Mikroskopie ist nachfolgend dargestellt. Die Sensitivität wurde basierend auf den bei der Mikroskopie beobachteten Parasitämiespiegeln (Parasiten pro µl) evaluiert. Es waren 68 Proben vorhanden, die zwei BinaxNOW®-Testlinien erzeugten, die nur für P.v. Mikroskopie-positiv waren. Wenn diese Proben in die Berechnung der wahren positiven Ergebnisse mit einbezogen werden, steigt die BinaxNOW®-Testsensitivität für die gesamte Erkennung von P.v. von 68,9 % auf 74,6 % (886/1.187).

Sensitivität und Spezifität des BinaxNOW® Malaria-Tests für P.v. im Vergleich zu Mikroskopie

SENSITIVITÄT FÜR P.v.

Parasitämiespiegel	% Empfindlichkeit	95 % VI
>5000	93,5 % (462/494)	91 - 96 %
1000 - 5000	81,0 % (277/342)	76 - 85 %
500 - 1000	47,4 % (37/78)	36 - 59 %
100 - 500	23,6 % (34/144)	17 - 31 %
0 - 100	6,2 % (8/129)	3 - 12 %
Insgesamt	68,9 % (818/1187)	66 - 72 %

Spezifität für P.v.

% Spezifität	95 % VI
99,8 % (2863/2870)	99-100 %

Erkennung von P.m.- und P.o.-Infektion

Die BinaxNOW® Testsensitivität betrug 43,8 % (7/16) für die Erkennung von P.m. und 50 % (1/2) für die Erkennung von P.o. Wenn fünf positive P.m. Mikroskopie-Proben, die beim BinaxNOW®-Test zwei Testlinien erzeugten, in die Berechnung der wahren positiven Ergebnisse mit einbezogen werden, steigt die BinaxNOW®-Testsensitivität für P.m. von 43,8 % auf 75,0 % (12/16).

Erkennung von gemischter P.f./P.v.-Infektion

Vierunddreißig Proben waren bei Mikroskopie positiv für P.f. und P.v., basierend auf der Erkennung von asexuellen Formen beider Spezies. Der BinaxNOW®-Test erkannte 32 dieser Proben durch die Erzeugung von zwei Testlinien für eine Sensitivität von 94,1 % (95 % VI von 81-98 %).

Erkennungsgrenzen für P.f. und P.v.:

In der oben beschriebenen Studie wurde die klinische Erkennungsgrenze (Limit of Detection, LOD) des BinaxNOW®-Tests, definiert als der Parasitämiespiegel in infiziertem Blut, der ca. 95 % der Zeit positive BinaxNOW®-Testergebnisse erzeugt, auf 1001-1500 Parasiten pro µl und die klinische LOD für P.v. auf 5001-5500 Parasiten pro µl festgelegt.

Klinische Probenleistung – BinaxNOW®-Malaria-Testsensitivität und -spezifität unter Verwendung von venösen und Fingerbeeren-Blutproben – endemische Population:

Die Leistung des BinaxNOW®-Tests bei venösen und Fingerbeeren-Blutproben wurde in einer 2003 außerhalb der USA in Regionen mit endemisch auftretender Malaria mit Giemsa-Malaria-Mikroskopie verglichen. Mit Venenpunktion und Fingerstich entnommene Vollblutproben von 787 Patienten, die Malaria-ähnliche Symptome präsentierten, wurden mit dem BinaxNOW®-Test evaluiert. Die Mikroskopie galt nur dann als positiv, wenn asexuelle Malariaformen erkannt wurden, da asexuelle Formen (nicht Gametozyten) auf eine aktive Infektion hinweisen.

Für P.m. oder P.o. Mikroskopie-positive Proben sowie laut Mikroskopie gemischte P.f.- und P.v.-Proben wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die BinaxNOW®-Testsensitivität und -spezifität für die Erkennung von P.f. und P.v. im Vergleich zu Mikroskopie ist nachfolgend für die übrigen 782 mit Venenpunktion entnommenen und die übrigen 784 mit Fingerstich entnommenen Blutproben dargestellt.

Die BinaxNOW®-Malaria-Testsensitivität und -spezifität für P.f. und P.v. im Vergleich zu Mikroskopie bei Venenpunktions- und Fingerstichproben

Venenpunktionsblutproben				
	% Empf	95 % VI	% Spez	95 % VI
P. f.	100 % (81/81)	96-100 %	94,7 % (664/701)	93-96 %
P.v.	81,6 % (102/125)	74-87 %	99,7 % (655/657)	99-100 %

Fingerstichblutproben				
	% Empf	95 % VI	% Spez	95 % VI
P. f.	98,8 % (82/83)	94-100 %	90,4 % (634/701)	88-92 %
P.v.	80,6 % (104/129)	73-87 %	99,5 % (652/655)	99-100 %

Klinische Probenleistung – BinaxNOW®-Malaria-Testspezifität – Nicht endemische Population:

Die Leistung des BinaxNOW®-Tests wurde in einer 2006-2007 im Osten der USA durchgeführten prospektiven Studie mit der Giemsa-Malaria-Mikroskopie verglichen. Einhundert (100) von mit Fieber präsentierenden Patienten entnommene Vollblutproben wurden mit dem BinaxNOW®-Test und Mikroskopie evaluiert. Alle 100 Proben waren bei Mikroskopie negativ für Malaria, und 99 dieser Proben erzeugten negative BinaxNOW®-Testergebnisse, was bei dieser Population mit niedriger Inzidenz eine Spezifität von 99 % (99/100) ergab. Die BinaxNOW®-Testspezifität im Vergleich zu Mikroskopie ist nachfolgend dargestellt.

BinaxNOW®-Malaria-Testspezifität im Vergleich zu Mikroskopie

	- / -	+ / -	% Spez	95 % VI
P.f.	100	0	100 %	96-100 %
P.v., P.o., P.m.	99	1	99 %	95-100 %

Analytische Reaktivität:

Die vier Malariaformen, die den Menschen infizieren, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) und *Plasmodium malariae* (P.m.), testeten positiv im BinaxNOW® Malaria-Test bei den nachfolgend aufgeführten Konzentrationen.

Geschlecht	Konzentration in Parasiten pro µl Vollblut
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 - 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analytische Spezifität (Kreuzreaktion):

Um die analytische Spezifität des BinaxNOW® Malaria-Tests zu bestimmen, wurden 28 pathogene Mikroorganismen (7 Bakterien, 5 Protisten und 16 Viren) getestet, die im Vollblut vorhanden sein könnten. Alle waren bei Tests mit den unten angegebenen Konzentrationen negativ.

TYP	GETESTETER ERREGER	GETESTETE KONZENTRATION	
Bakterien	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40 Stamm)	2,3 x 10 ⁶ Organismen/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (icterohaemorrhagiae)	1,0 x 10 ⁷ Organismen/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (andamana)	1,0 x 10 ⁷ Organismen/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ Organismen/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ Organismen/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ Organismen/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> – <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ Organismen/ml	
	Protisten	<i>Babesia microti</i> (RMNS Stamm)	4,4 x 10 ⁷ Parasiten/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y Stamm)	1,3 x 10 ⁶ Parasiten/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ Parasiten/ml	
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ Parasiten/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ Parasiten/ml	
Viren	Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Epstein-Barr-Virus (EBV)	1,1 x 10 ⁴ Kopien/ml	
	Dengue-Virus – West Pac 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Dengue-Virus – S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Dengue-Virus – CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Dengue-Virus – TYP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Gelbfieber-Virus	7,9 x 10 ⁶ PFU/ml	
	West-Nil-Virus	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Chikungunya-Virus	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Ross-River-Virus	1,0 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Influenza A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	

TYP	GETESTETER ERREGER	GETESTETE KONZENTRATION
Viren	Influenza B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (Subtyp B)	1,4 x 10 ⁶ Kopien/ml
	Hepatitis B	2,0 x 10 ⁵ IU/ml
	Hepatitis C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml
	Rubella-Virus	≥ 2,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml

Interferenz von exogenen Blutkomponenten:

Die folgenden Substanzen, die künstlich in Vollblut eingeführt werden können, wurden bei den angegebenen Konzentrationen im BinaxNOW® Malaria-Test beurteilt und wiesen keine Auswirkung auf die Testleistung auf. Hinweis: Die analytischen Auswirkungen dieser Medikamente auf den BinaxNOW®-Test wurden untersucht, indem Vollblut mit Mengen zu hohen therapeutischen Konzentrationen versetzt wurde und diese Proben dann getestet wurden. Die Auswirkungen der klinischen Metabolite dieser Medikamente auf den Test wurden nicht untersucht.

Substanztyp	Substanz	Konzentration	
Anti-Malaria-Medikamente (Vorbeugung)	Mefloquin (Lariam®)	1 mg/ml	
	Doxycyclin* (Vibramycin®)	1 mg/ml	
	Chloroquin	1 mg/ml	
	Hydroxychloroquinsulfat	1 mg/ml	
	Paludrin (Proguanil®)	1 mg/ml	
	Primaquin	1 mg/ml	
	Chinin	1 mg/ml	
	Sulfadoxin und Pyrimethamin (Fansidar®)	1 mg/ml	
	Antibiotikum (Behandlung)	Amoxicillin (Trimox®)	0,1 mg/ml
		Cephalexin	0,1 mg/ml
Ciprofloxacin		0,1 mg/ml	
Entzündungshemmende Medikamente (Behandlung)	Erythromycin	0,1 mg/ml	
	Aspirin	1 mg/ml	
	Acetaminophen	1 mg/ml	
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml	

* Doxycyclin wird auch als Antibiotikum verwendet, normalerweise mit einer niedrigeren Dosis, als in dieser Studie getestet wurde.

Interferenz von endogenen Blutkomponenten:

Der BinaxNOW® Malaria-Test wurde auf eine mögliche Interferenz durch hohe Spiegel endogener Blutkomponenten evaluiert, basierend auf in CLSI EP7 beschriebenen Richtlinien. EDTA-Vollblutproben wurden getestet, die Hämoglobin, Protein, Bilirubin (konjugiert und unkonjugiert) oder Triglyzeride zu Konzentrationen über physiologischen Spiegeln enthielten. Keine der endogenen Blutkomponenten beeinflussten die Testleistung.

Interferenz von nicht in Zusammenhang stehenden medizinischen Zuständen:

Um die Auswirkung von nicht in Zusammenhang stehenden medizinischen Zuständen auf die Spezifität des BinaxNOW® Malaria-Tests zu bewerten, wurden 116 Proben von Probanden mit einer Vielzahl medizinischer Zustände, die nicht mit Malaria in Zusammenhang stehen, getestet. Nur fünf (5) der 116 getesteten Proben erzeugten ein falsches positives Ergebnis auf dem BinaxNOW®-Test, wobei vier (4) von Probanden stammten, die bekanntermaßen Rheumafaktor-positiv waren, und eine (1) von einem Probanden mit einem positiven humanen Anti-Maus-Antikörper- (HAMA) Titer stammte.

Medizinischer Zustand	Anzahl der getesteten Proben	BinaxNOW® Test Negativ Ergebnisse	BinaxNOW® Test Positiv Ergebnisse
Rheumafaktor	50	46	4
Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)	29	28	1
Anti-nukleare Antikörper (ANA)	30	30	0
Systemischer Lupus erythematosus (SLE)	7	7	0

Weiterhin wurden 20 Blutproben mit erhöhten Leukozytenspiegeln im Bereich von 24×10^6 - 87×10^4 weißen Blutkörperchen pro ml im BinaxNOW® Malaria-Test evaluiert und wiesen keine Auswirkung auf die Testleistung auf.

Reproduzierbarkeitsstudie

An drei separaten Prüfzentren wurde eine verblindete Studie auf dem BinaxNOW® Malaria-Test mit verblindet codierten Panelen von negativen, grenzwertigen und schwach positiven Pf.- und Pv.-Proben evaluiert. Die Teilnehmer testeten jede Probe mehrere Male an drei verschiedenen Tagen. Es bestand eine Übereinstimmung von 97 % (140/144) mit den erwarteten Testergebnissen, ohne signifikante Unterschiede innerhalb von Durchläufen (von einem Bediener getestete Replikate), zwischen Durchläufen (3 verschiedene Tage), zwischen Prüfzentren (3 Prüfzentren) oder zwischen Bedienern (6 Bediener). Die gesamte Erkennung jedes Probentyps wird nachfolgend in Prozent zusammengefasst.

Gesamte Erkennung von P.f.- und P.v.-Proben in Prozent

Probe Typ	Niedrig Positiv	LOD	Negativ
P.f.	94 % (17/18)	97 % (35/36)	3 % (1/36)*
P.v.	94 % (17/18)	100 % (36/36)	

*Man Bediener aufgerufen ein abschlägig samle ein P.f. positiv.

BESTELLINFORMATIONEN:

Nachbestellen Zahl:

660-000 Malaria 25 Testkit
66005 Malaria 5 Testkit

Kontaktinformationen:

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA
Tel.: +1-303-530-3888, Fax: +1-207-730-5710

USO PREVISTO

Il kit di test per la malaria BinxNOW® è un dosaggio immunocromatografico *in vitro* per la determinazione qualitativa degli antigeni di *Plasmodium* che circolano nel sangue umano venoso e capillare intero trattato con EDTA dei soggetti con segni e sintomi di infezione malarica. Il test ha come bersaglio l'antigene della proteina II ricca di istidina (HRPII) specifico per il *Plasmodium falciparum* (Pf.) e un antigene panmalarico comune alle quattro specie di malaria in grado di infettare gli esseri umani, ovvero *P. falciparum*, *P. vivax* (Pv.), *P. ovale* (Po.) e *P. malariae* (Pm.). Si prefigge di contribuire alla rapida diagnosi delle infezioni malariche umane ed alla diagnosi differenziale delle infezioni da *Plasmodium falciparum* (Pf.) da quelle di altre infezioni malariche meno virulente. I risultati negativi devono essere confermati mediante la lettura al microscopio di strisci sottili/spessi.

Non è stata adeguatamente stabilita l'efficacia clinica per *P. ovale* (Po.) e *P. malariae* (Pm.). L'utente deve stabilire le caratteristiche prestazionali di questo test con queste specie di *Plasmodium*.

Il test non è destinato all'impiego in popolazioni di screening asintomatiche.

RIASSUNTO E SPIEGAZIONE DEL TEST

La malaria è un'importante malattia parassitaria che risulta essere endemica in molti paesi di varie regioni del mondo. Ogni anno causa fino a 3 milioni di decessi e quasi 5 miliardi di casi di malattia manifesta a livello internazionale.¹

La diagnosi di malaria con metodi tradizionali di analisi al microscopio può essere difficile e richiede una microscopia precisa e meticolosa. Gli strisci sottili e spessi per la determinazione della malaria necessitano di lunghe operazioni di laboratorio e abilità manuale. È indispensabile la presenza di un tecnologo esperto per l'interpretazione. Esame in condizioni ideali, l'esame al microscopio di strisci di sangue colorato ha una sensibilità inferiore al 100%.

BinxNOW® è un test semplice e rapido per la diagnosi della malaria mediante l'uso di sangue intero raccolto con un pungidito o un prelievo venoso. Il formato a doppia banda consente la determinazione dei parassiti malarici e la differenziazione del *Plasmodium falciparum* (Pf.) da altre specie di malaria meno virulente. Il test non è in grado di distinguere una singola infezione malarica di una specie

da un'infezione di specie miste. La buona pratica clinica legittima l'esecuzione dell'analisi al microscopio per effettuare questa determinazione, come pure per operare una differenziazione tra le specie di *Plasmodium* non-falciparum.

È importante che i medici siano consapevoli del fatto che per il *P. falciparum* è necessario un trattamento empirico, se i segni e i sintomi dei soggetti giustificano una terapia immediata.² Il ritardo del trattamento può comportare un danno a carico degli organi terminali pericoloso per la vita.

PRINCIPI DELLA PROCEDURA

Il test per la malaria BinxNOW® è un dosaggio immunocromatografico su membrana, che utilizza anticorpi monoclonali per determinare l'antigene del *Plasmodium falciparum* e l'antigene panmalarico (un antigene comune a tutte le specie di *Plasmodium* che causano la malaria umana) nei campioni di sangue venoso e capillare intero. Questi anticorpi e un anticorpo di controllo sono immobilizzati su un supporto a membrana sotto forma di tre bande distinte e vengono combinati con un tampone di campionamento, che viene impregnato con particelle visive coniugate con gli anticorpi di controllo e antimalarici per creare una striscia reattiva, la quale è applicata su un dispositivo con apertura a libro su cerniera, insieme a tamponi di lavaggio e assorbenti per facilitare la pulizia della membrana quando si chiude il dispositivo.

Per eseguire il test, il sangue intero viene applicato al tampone di campionamento. L'antigene malarico presente nel campione reagisce legandosi all'anticorpo antimalarico coniugato. Il Reagente A viene aggiunto alla fine della striscia reattiva e consente ai complessi antigene-coniugato di migrare lungo la striscia reattiva stessa, dove vengono catturati dagli anticorpi immobilizzati formando le Bande di Test. L'anticorpo di controllo immobilizzato cattura il coniugato di controllo, formando la Banda di Controllo. Una volta che il campione di sangue è migrato per tutta la lunghezza della striscia reattiva, il dispositivo viene chiuso, permettendo così al Reagente A che è stato aggiunto al tampone di lavaggio di eliminare il sangue in eccesso dalla striscia reattiva.

I risultati del test vengono interpretati in base alla presenza o all'assenza di strisce visibilmente rilevabili il cui colore va dal rosa al viola. Un risultato del test positivo, letto entro 15 minuti, consisterà nella determinazione di una o più Bande di Test e di una Banda di Controllo. Un risultato del test negativo, letto

entro 15 minuti, produrrà solo una Banda di Controllo, indicando che l'antigene malarico non è stato rilevato nel campione. Se la Banda di Controllo non appare, in presenza o meno delle Bande di Test, il risultato non è valido.

REAGENTI E MATERIALI

Materiali inclusi

Kit di test per la malaria BinxNOW®:

Riferire verso illustrazione acceso attrazione - eliminato lembo.

- 1 Dispositivi di test:** dispositivo in cartone con apertura a libro su cerniera, contenente la striscia reattiva.
- 2 Reagente A:** tampone Tris contenente detergente e sodio azide.
- 3 Provette per capillari:** provette per capillari con EDTA utilizzata per trasferire nei dispositivi di test campioni di sangue intero raccolti mediante pungidito.

MATERIALE NECESSARIO MA NON FORNITO

Lancette pungidito, tamponi sterili, orologio, timer o cronometro.

Nota: durante il pipettamento del campione, usare una pipetta calibrata in grado di erogare un volume di 15 µl.

PRECAUZIONI

1. Per usi diagnostici *in vitro*.
2. Il dispositivo deve rimanere sigillato nel relativo involucro che va aperto solo immediatamente prima dell'uso.
3. Non utilizzare il kit oltre la data di scadenza.
4. Non miscelare componenti provenienti da partite di kit diverse.
5. I campioni e il Reagente A devono essere aggiunti come descritto nella procedura del test per ottenere un flusso di campioni e un'efficacia di test ottimali. Adottare le seguenti precauzioni quando si aggiunge il Reagente A al dispositivo di test.
 - a. Per garantire l'applicazione del volume appropriato di Reagente A su entrambi i tamponi del dispositivo di test, tenere il flaconcino in ver-

ficale ad una distanza di circa 1-2 cm sopra ai tamponi e aggiungere lentamente gocce a caduta libera.

- b. Quando si aggiunge il Reagente A al tampone bianco direttamente sotto il tampone di campionamento viola, lasciare che la prima goccia venga completamente assorbita dal tampone prima di aggiungere la seconda goccia. Se necessario, è possibile aggiungere una terza goccia di Reagente A a questo tampone – vedere Procedura del test, Fase 3.
6. Se si usa sangue venoso, miscelare il campione picchiettando delicatamente la provetta o il flaconcino, prima del trasferimento del campione, riempire la punta della pipetta raccogliendo il campione nella punta ed espellendolo un paio di volte.
7. Se si usa sangue raccolto mediante un pungidito, impiegare le provette per capillari fornite in dotazione al kit per trasferire il sangue nel dispositivo di test e riempire la provetta completamente.
8. I campioni dei pazienti e i dispositivi di test devono essere maneggiati come se fossero in grado di trasmettere la malattia. Osservare le precauzioni stabilite per i patogeni trasmissibili per via ematica. Non riaprire o riutilizzare le test-card.
9. Una circolazione d'aria eccessiva (vale a dire condizionatori d'aria, ventole, ecc.) può rallentare il flusso del campione. Durante l'esecuzione del test, si consiglia di proteggere i dispositivi da eccessive correnti d'aria.
10. Quando si interpretano i risultati di un test, utilizzare una fonte d'illuminazione intensa non filtrata.
11. Tutte le provette per capillari e le punte delle pipette sono articoli monouso. Non utilizzarle su diversi campioni. La contaminazione di apparecchiature per il trasferimento, contenitori o reagenti può causare risultati inesatti.
12. Il Reagente A contiene sodio azide come conservante. La sodio azide è tossica e deve essere maneggiata con attenzione, evitando l'ingestione o il contatto con la pelle. Può reagire con tubazioni di piombo o rame, formando azidi metalliche esplosive. Sciacquare con abbondante acqua durante lo smaltimento del reagente.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare il kit a 2-37°C (36-98,6°F). Il test per la malaria BinaxNOW® e i reagenti sono stabili fino alle date di scadenza indicate sulla confezione esterna e sui contenitori, se conservati come indicato.

CONTROLLO DELLA QUALITÀ

Controllo della qualità quotidiano:

Il test per la malattia BinaxNOW® dispone di controlli procedurali incorporati. Ai fini del controllo quotidiano della qualità, il produttore consiglia la registrazione di questi controlli per ciascun test eseguito.

Controlli procedurali:

- A. La banda di colore da rosa a viola sulla posizione "C" (Controllo) in un dispositivo testato può essere considerata un controllo procedurale interno positivo. Se il campione scorre correttamente ed il reagente funziona, questa banda compare sempre.
- B. Lo schiarimento del colore di fondo entro la finestra di lettura del risultato rappresenta un controllo di fondo negativo. Il colore di fondo nella finestra dovrebbe virare da rosa chiaro a bianco dopo 15 minuti. Il colore di fondo non dovrebbe impedire la lettura del risultato del test.

Controlli positivi e negativi esterni:

La buona pratica di laboratorio consiglia di eseguire controlli positivi e negativi ad ogni nuova spedizione o lotto per garantire:

- l'effettiva funzionalità dei reagenti e
- la corretta esecuzione del test.

A fini di formazione, tutti gli utenti al loro primo impiego del test dovrebbero eseguire un test di controllo esterno prima di analizzare campioni di pazienti.

Per un controllo negativo, è possibile utilizzare un pool di 3-5 campioni di sangue intero trattato con EDTA di soggetti presumibilmente negativi alla malaria. Per un controllo positivo, è possibile impiegare un campione di sangue trattato con EDTA risultato positivo per *P. falciparum* dall'analisi al microscopio standard per la malaria.

Si possono testare altri controlli ai fini della conformità:

- ai regolamenti locali, regionali e/o statali;
- ai requisiti dei gruppi di certificazione, e/o
- alle procedure standard per il controllo della qualità vigenti presso il proprio laboratorio.

Quando non si ottengono dei risultati di controllo corretti, astenersi dal comunicare i risultati del paziente. Contatto tuo locale distributore.

PRELIEVO E MANIPOLAZIONE DEI CAMPIONI

Raccogliere sangue venoso in una provetta con EDTA mediante la procedura di venipuntura standard. Eseguire il test dei campioni di sangue intero non appena possibile dopo il prelievo. Se non è possibile eseguire il test immediatamente, il sangue può essere conservato fino a tre giorni ad una temperatura di 2-30°C (36-86°F). Se il sangue è refrigerato, portarlo a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test. Miscelare delicatamente prima di eseguire il test. Se la conferma al microscopio di un risultato negativo del test BinaxNOW® deve necessariamente avvenire su un campione di sangue venoso conservato, seguire i criteri appropriati per la manipolazione dei campioni utilizzati per l'analisi al microscopio. In alcuni casi, può essere necessario prelevare dal paziente un campione di sangue fresco.

Per prelevare sangue capillare attraverso la puntura di un dito, detergere l'area con un tampone sterile e asciugare. Utilizzare una lancetta pungidito per pungere la cute e raccogliere il sangue direttamente nella provetta per capillari con EDTA fornita in dotazione al kit. Riempire l'intera provetta per capillari di sangue e usarlo immediatamente.

PROCEDURA DI ESECUZIONE DEL TEST

Vedere il paragrafo Prelievo e manipolazione dei campioni per informazioni sul prelievo del sangue. Assicurarsi che tutti i campioni di sangue vengano portati a temperatura ambiente prima dell'uso. Riferire verso illustrazione accesso attraverso - eliminato lembo.

Togliere il dispositivo di test dalla custodia appena prima dell'uso. Aprire il dispositivo e riparlo orizzontalmente sulla superficie di lavoro.

- 1 Se si usa un campione di sangue capillare, applicare lentamente sangue dalla provetta per capillari per coprire l'intero tampone **VIOLA** sul lato destro del dispositivo. Per fare questo, tenere la provetta per capillari verticalmente e premere delicatamente l'estremità contro il tampone viola in diversi punti. Quando il tampone è saturo, smaltire la provetta adeguatamente. Il test può non necessitare di tutto il sangue prelevato nella provetta. Procedere alla Fase 2.

Se si usa un campione di sangue venoso, riempire la punta della pipetta prelevando il campione ed espellendolo un paio di volte. Aggiungere quindi **lentamente** 15 µl di sangue nella metà inferiore del tampone **VIOLA**. Procedere alla Fase 2.

IMPORTANTE: l'aggiunta errata di campione può causare un test non valido o non interpretabile.

- Immediatamente sotto il tampone viola è presente un tampone **bianco**. Tenere il flacone del Reagente A verticalmente e aggiungere **due (2) gocce a caduta libera** di Reagente A a questo tampone bianco. **Lasciare che la prima goccia venga assorbita dal tampone prima di aggiungere la seconda goccia.** Non aggiungere il Reagente A direttamente al tampone viola.
- Lasciare che il campione di sangue scorra per tutta la lunghezza della striscia reattiva. **Non** lasciare che il sangue arrivi fino al tampone assorbente o sotto di esso, sul **lato superiore** della striscia, in quanto così facendo si impedisce un lavaggio ottimale (pulizia) della striscia reattiva.

NOTA: se il sangue che scorre sulla striscia reattiva sembra fermarsi o arriva a meno di metà lunghezza della striscia dopo un (1) minuto, aggiungere un'altra (1) goccia di Reagente A al tampone bianco alla fine della striscia reattiva (sotto il tampone in cui è stato aggiunto il sangue).

- Appena prima che il campione di sangue raggiunga la base del tampone assorbente bianco situato sul lato superiore della striscia reattiva, aggiungere **LENTAMENTE** quattro (4) **gocce a caduta libera** di Reagente A al tampone di lavaggio sul lato superiore sinistro del dispositivo di test, lasciando che ogni goccia venga assorbita dal tampone prima di aggiungerne un'altra. Facciamo presente che la terza e la quarta goccia possono non essere completamente assorbite dal tampone.
- Quando il campione raggiunge la base del tampone assorbente bianco sul **lato superiore** della striscia reattiva, togliere il rivestimento adesivo dal bordo destro del dispositivo e chiudere quest'ultimo. Questo consente al Reagente A di lavare (pulire) il campione di sangue dalla striscia reattiva. Per garantire una buona chiusura del dispositivo e l'esecuzione ottimale del test, premere con forza lungo l'intero bordo a destra della finestra del risultato.





- Leggere il risultato del test attraverso la finestra di indicazione 15 minuti dopo la chiusura del dispositivo di prova. I risultati letti prima o dopo 15 minuti potrebbero essere inesatti.

Nota: se necessario, inclinare il dispositivo durante la lettura del risultato per ridurre il riflesso sulla finestra.

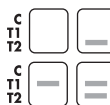
INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

Risultati del test validi

La Banda di Controllo (C) compare su tutti i test validi e, quando è presente, i risultati del test sono da interpretarsi come segue. Facciamo presente che qualsiasi aspetto della Banda di Test, anche dal colore spento, indica un risultato positivo.

TEST	RISULTATI	DESCRIZIONE/ INTERPRETAZIONE
T1 positivo		Risultato positivo per <i>P. falciparum</i> (P.f.)
T2 positivo		Risultato positivo per <i>P. vivax</i> (P.v.) o <i>P. malariae</i> (P.m.) o <i>P. ovale</i> (P.o.) In alcuni casi, l'aspetto della sola Banda T2 può indicare un'infezione mista con due o più P.v., P.m. e P.o.
T1 + T2 positivi		Risultato positivo per <i>P. falciparum</i> (P.f.) In alcuni casi, l'aspetto di entrambe le Bande T1 e T2 può indicare un'infezione mista di P.f. con altre specie.
Nessuna Banda T1 o T2		Risultato negativo (non sono stati rilevati antigeni malarici)

Risultati del test non validi e/o non interpretabili



Il test non è valido se la Banda di Controllo (C) non compare, a prescindere dalla presenza o meno di Bande di Test.

Il test non può essere interpretato se il colore di fondo impedisce la lettura del risultato del test dopo 15 minuti. Test non validi o non interpretabili possono essere causati dall'aggiunta errata del campione o del Reagente A. Consultare la sezione Procedura di esecuzione del test e la precauzione n. 5 prima di ripetere il test con un nuovo dispositivo. Contatto tuo locale distributore se il problema persistere.

REFERTO DEI RISULTATI

Risultato	Referto consigliato
T1 positivo	Positivo solo per l'antigene della proteina per <i>P. falciparum</i>
T2 positivo	Positivo per l'antigene della proteina malarica, rappresentante <i>P. vivax</i> or <i>P. malariae</i> o <i>P. ovale</i> o un insieme di questi. La differenziazione delle specie non è possibile.
T1 e T2 positivi	Positivo per l'antigene della proteina per <i>P. falciparum</i> . In alcuni casi, questo può rappresentare un insieme dell'antigene per <i>P. falciparum</i> con l'antigene della proteina per <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> o <i>P. ovale</i> . La differenziazione tra un'infezione solo da P.f. e un'infezione mista contenente P.f. e un'altra specie di malaria non è possibile con questo test. Per ottenere tale differenziazione e per

distinguere le varie specie di *Plasmodium* non *falciparum* occorre eseguire un'indagine microscopica.

Negativo

Presunto negativo per gli antigeni malarici. L'infezione da malaria non può essere esclusa. L'antigene malarico nel campione può essere inferiore al limite di rilevamento del test. I risultati negativi devono essere confermati mediante la lettura al microscopio di strisci sottili/spessi.

LIMITI

Un risultato del test negativo non esclude l'infezione malarica, in particolare a livelli bassi di parassitemia. Pertanto, per una diagnosi precisa i risultati ottenuti con il test per la malaria BinaXNOW devono essere affiancati dagli esiti di laboratorio e dalle risultanze cliniche. Come avviene spesso nell'analisi al microscopio seriale, è possibile raccogliere e testare un altro campione.³

Il test per la malaria BinaXNOW® rileva l'antigene da organismi malarici sia vitali che non vitali, come gametociti¹ e parassiti di *P. falciparum* isolati². L'efficacia del test dipende dal carico di antigeni presenti nel campione e può non correlarsi direttamente all'esame microscopico eseguito sullo stesso campione.

L'efficacia del test per la malaria BinaXNOW® non è stata stabilita per il monitoraggio del trattamento della malaria. L'antigene residuo per il plasmodio può essere rilevato a diversi giorni dall'eliminazione del parassita da parte del trattamento antimalarico.⁴

I campioni con titoli positivi di fattore reumatoide (RF) possono produrre falsi risultati positivi nel test della malaria BinaXNOW®. I fattori reumatoidi sono autoanticorpi e i titoli positivi di RF sono associati a disturbi autoimmunitari acuti, come artrite reumatoide, infezioni virali croniche (come l'epatite C) e infezioni parassitarie.⁵ Inoltre, titoli positivi di RF sono presenti nella popolazione generale in una percentuale variabile dall'1 al 4%.⁷ Come altri test di determinazione rapida dell'antigene malarico⁶, è stato dimostrato che il test BinaXNOW® genera falsi positivi nei campioni di alcuni individui con titoli positivi di RF (vedere la sezione Caratteristiche prestazionali).

Il test della reattività analitica dimostra che la Banda di Test panmalarico (T2) su BinaXNOW® è in grado di determinare le quattro specie di malaria (Pf., Pv., P.o. o P.m.). Tuttavia, durante gli studi clinici sono stati generati dati insufficienti a supporto di rivendicazioni di efficacia clinica per la determinazione dello specie P.m. o P.o. Le rivendicazioni di efficacia clinica per questo test si riferiscono esclusivamente alla determinazione di Pf. e Pv.

Il presente test non è destinato ad essere utilizzato in pazienti asintomatici allo screening.

VALORI ATTESI

La malaria è una grave malattia parassitaria ed è un problema sanitario importante in gran parte delle regioni tropicali e subtropicali. Il tasso di risultati positivi che si ottengono con il test per la malaria dipende da numerosi fattori, compreso il metodo di raccolta dei campioni, il metodo di test utilizzato, la posizione geografica e la prevalenza della malattia in località specifiche. L'infezione da *P. falciparum* è considerata la più grave ed è spesso mortale, mentre le infezioni causate da altre specie come *P. vivax* sono generalmente meno letali.²

In uno studio clinico condotto nel 2001 in regioni considerate endemiche per la malaria, la prevalenza media di *P. falciparum* (come stabilito mediante analisi al microscopio) nei pazienti sintomatici è stata del 14% e la prevalenza media di *P. vivax* è stata del 29%. La prevalenza di *P. ovale*, *P. malariae* e di infezioni miste di Pf. e Pv. è stata significativamente inferiore, per un totale minore del 2% nella popolazione testata. Quando nella finestra dell'esito del test per la malattia BinaXNOW® compare solo la banda panmalarica (T2), è probabile che l'infezione sia dovuta alla presenza del Pv., piuttosto che del P.m. o P.o., data l'incidenza relativamente ridotta di queste due specie nella gran parte delle regioni del mondo. Le regioni dell'Africa occidentale in cui il P.o. è comune, mentre il Pv. è raro possono costituire un'eccezione a questa regola generale.^{8,9}

In uno studio multicentrico condotto negli USA orientali nel 2005-2006, 217 campioni di sangue intero raccolti da pazienti adulti ricoverati e pazienti ambulatoriali con febbre o storia di febbre sono stati analizzati con il test per la malattia BinaXNOW®. Duecentosedici (216 – 99,5%) di questi pazienti presunti negativi che vivevano in regioni con una bassa incidenza di malaria hanno fornito risultati negativi del test BinaXNOW®.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI

Efficacia clinica - Sensibilità e specificità del test per la malaria BinaXNOW® – Popolazione endemica:

L'efficacia del test BinaXNOW® è stata confrontata mediante microscopia Giemsa per la malaria in uno studio prospettico multicentrico condotto nel 2001 al di fuori degli Stati Uniti, in regioni considerate endemiche per la malaria. Sono stati valutati con il test BinaXNOW® 4.122 campioni di sangue intero totali raccolti da pazienti con sintomi simil-malarici. La microscopia è stata considerata positiva solo quando sono state individuate forme di malaria asessuata, poiché queste forme asessuate (non gametociti) sono indicative di un'infezione in atto.

Alla microscopia, il 44% (1.796/4.122) della popolazione testata è risultata positiva per la malaria, compresi 557 pazienti con Pf., 1.187 con Pv., 16 con P.m., 2 con P.o. e 34 con infezioni miste da Pf./Pv. Il cinquantanove per cento dei pazienti erano uomini, il 41% donne, il 19% erano in età pediatrica (<18 anni) e l'81% erano adulti (≥18 anni). L'efficacia del test BinaXNOW® per la determinazione delle singole specie di malaria per infezioni miste da Pf./Pv. è riassunta di seguito.

Non sono state osservate differenze di efficacia del test per la malaria BinaXNOW® correlate all'età o al sesso dei pazienti. La specificità del test BinaXNOW® per il Pf. presenta una tendenza leggermente inferiore (89,4%) nel 5% dei pazienti in terapia con farmaci antimalarici rispetto ai pazienti non in terapia (94,4%), ma non raggiunge una significatività statistica.

L'efficacia del test per la malaria BinaXNOW® su campioni con valori di ematocrito bassi e alti è stata equivalente a quella osservata sulla popolazione complessiva in studio.

Determinazione di infezioni da Pf.

La sensibilità e la specificità del test BinaXNOW® per la determinazione del Pf. a confronto con la microscopia sono illustrate di seguito. La sensibilità è stata valutata sulla base dei livelli di parassitemia (parassiti per µl) osservati al microscopio.

Sensibilità e specificità del test per la malaria BinaxNOW® per la determinazione del P.f. a confronto con la microscopia

SENSIBILITÀ PER P.f.

Livello di parassitemia	% Sensibilità	IC al 95%
> 5000	99,7% (326/327)	98 - 100%
1000 – 5000	99,2% (126/127)	96 - 100%
500 – 1000	92,6% (25/27)	76 - 99%
100 – 500	89,2% (33/37)	75 - 97%
0 – 100	53,9% (21/39)	37 - 70%
Complessivamente	95,3% (531/557)	93 - 97%

SPECIFICITÀ PER P.f.

% Specificità	IC al 95%
94,2% (3297/3500)	93-95%

Determinazione di infezioni da P.v.

La sensibilità e la specificità del test BinaxNOW® per la determinazione del P.v. a confronto con la microscopia sono illustrate di seguito. La sensibilità è stata valutata sulla base dei livelli di parassitemia (parassiti per µl) osservati al microscopio. 68 campioni hanno generato due Bande di Test BinaxNOW® che al microscopio sono risultate positive solo per il P.v. Se questi campioni vengono inclusi nel calcolo dei veri positivi, la sensibilità del test BinaxNOW® per la determinazione complessiva del P.v. aumenta dal 68,9% al 74,6% (886/1.187).

Sensibilità e specificità del test per la malaria BinaxNOW® per la determinazione del P.v. a confronto con la microscopia

SENSIBILITÀ PER P.v.

Livello di parassitemia	% Sensibilità	IC al 95%
> 5000	93,5% (462/494)	91-96%
1000 – 5000	81,0% (277/342)	76-85%
500 – 1000	47,4% (37/78)	36-59%
100 – 500	23,6% (34/144)	17-31%
0 – 100	6,2% (8/129)	3-12%
Complessivamente	68,9% (818/1187)	66-72%

SPECIFICITÀ PER P.v.

% Specificità	IC al 95%
99,8% (2863/2870)	99-100%

Determinazione di infezioni da P.m. e P.o.

La sensibilità del test BinaxNOW® è stata del 43,8% (7/16) per la determinazione del P.m. e del 50% (1/2) per la determinazione del P.o. Se cinque campioni positivi al P.m. al microscopio che hanno generato due Bande di Test in BinaxNOW® vengono incluse nel calcolo dei veri positivi, la sensibilità del test BinaxNOW® per il P.m. aumenta dal 43,8% al 75,0% (12/16).

Determinazione di infezioni miste da P.f./P.v.

Trentaquattro campioni sono risultati positivi sia per il P.f. che il P.v. al microscopio, sulla base della determinazione di forme asessuate di entrambe le specie. Il test BinaxNOW® ha individuato 32 di questi campioni generando entrambe le Bande di Test per una sensibilità del 94,1% (IC al 95% dell'81-98%).

P.f. e P.v. Limiti di determinazione:

Nello studio descritto sopra, il limite di determinazione (LOD) clinico del test BinaxNOW® per il P.f., definito come livello di parassitemia nel sangue infetto che produce risultati del test BinaxNOW® positivi quasi nel 95% dei casi, è stato stabilito a 1001-1500 parassiti per µl e il LOD clinico per il P.v. è stato stabilito a 5001-5500 parassiti per µl.

Efficacia clinica -Sensibilità e specificità del test per la malaria BinaxNOW® utilizzando campioni di sangue ottenuto mediante prelievo venoso e pungidito – Popolazione endemica:

L'efficacia del test BinaxNOW® è stata confrontata sia sui campioni raccolti con prelievo venoso che con pungidito mediante microscopia Giemsa per la malaria in uno studio prospettico multicentrico condotto nel 2003 al di fuori degli Stati Uniti, in una regione considerata endemica per la malaria. Sono stati valutati con il test BinaxNOW® campioni di sangue intero raccolti sia mediante venipuntura che pungidito da 787 pazienti con sintomi simil-malari. La microscopia è stata considerata positiva solo quando sono state individuate forme di malaria asessuate, poiché queste forme asessuate (non gametociti) sono indicative di un'infezione in atto.

I campioni che al microscopio sono risultati positivi per il P.m. o il P.o. e quelli che erano un insieme di P.f. e P.v. all'esame microscopico sono stati esclusi dall'analisi. La sensibilità e la specificità del test BinaxNOW® per la determinazione del P.f. e del P.v. a confronto con la microscopia sono presentati di seguito per i 782 campioni restanti raccolti mediante venipuntura e i 784 campioni rimanenti raccolti con pungidito.

Sensibilità e specificità del test per la malaria BinaxNOW® per la determinazione del P.f. e del P.v. a confronto con la microscopia nei campioni raccolti mediante prelievo venoso e pungidito

Campioni raccolti mediante prelievo venoso				
	% Sensibilità	IC al 95%	% Specificità	IC al 95%
P. f.	100% (81/81)	96-100%	94,7% (664/701)	93-96%
P.v.	81,6% (102/125)	74-87%	99,7% (655/657)	99-100%

Campioni raccolti mediante pungidito				
	% Sensibilità	IC del 95%	% Specificità	IC del 95%
P. f.	98,8% (82/83)	94-100%	90,4% (634/701)	88-92%
P.v.	80,6% (104/129)	73-87%	99,5% (652/655)	99-100%

Efficacia clinica - Specificità del test per la malaria BinaxNOW®**– Popolazione non endemica:**

L'efficacia del test BinaxNOW® è stata confrontata mediante microscopia Giemsa per la malaria in uno studio prospettico negli Stati Uniti orientali nel 2006-2007. Sono stati valutati con il test BinaxNOW® e al microscopio cento (100) campioni di sangue intero raccolti da pazienti in stato febbrile. I 100 campioni sono risultati negativi per la malaria al microscopio e 99 di questi campioni hanno generato risultati del test BinaxNOW® negativi, fornendo una specificità del 99% (99/100) in questa popolazione a bassa incidenza. La specificità del test BinaxNOW® a confronto con la microscopia è illustrata di seguito.

Specificità del test per la malaria BinaxNOW® a confronto con la microscopia

	- / -	+ / -	% di specificità	IC del 95%
P.f.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Reattività analitica:

Le quattro specie di malaria che infettano gli esseri umani, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) e *Plasmodium malariae* (P.m.), sono risultate positive nel test per la malaria BinaxNOW® alle concentrazioni elencate sotto.

Specie	Concentrazione in Parassiti per µl di sangue intero
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Specificità analitica (reattività incrociata):

Per stabilire la specificità analitica del test per la malaria BinaxNOW®, sono stati testati 28 microrganismi patogeni (7 batteri, 5 protisti e 16 virus) che possono essere presenti nel sangue intero. Tutti sono risultati negativi se testati alle concentrazioni elencate di seguito.

TIPO	PATOGENO TESTATO	CONCENTRAZIONE TESTATA	
Batteri	<i>Borrelia burgdorferi</i> (ceppo N40)	2,3 x 10 ⁶ organismi/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismi/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismi/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismi/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismi/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismi/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismi/ml	
	Protisti	<i>Babesia microti</i> (ceppo RMNS)	4,4 x 10 ⁷ parassiti/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (ceppo Y)	1,3 x 10 ⁶ parassiti/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ parassiti/ml	
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ parassiti/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ parassiti/ml	
Virus	Citomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus di Epstein-Barr (EBV)	1,1 x 10 ⁴ copie/ml	
	Virus della dengue - West Pac 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus della dengue - S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Virus della dengue - CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Virus della dengue - TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus della febbre gialla	7,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Virus West Nile	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus Chikungunya	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Virus Ross-River	1,0 x 10 ⁴ PFU/ml	
Influenza A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml		

TIPO	PATOGENO TESTATO	CONCENTRAZIONE TESTATA
	Influenza B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (sottotipo B)	1,4 x 10 ⁵ copie/ml
	Epatite B	2,0 x 10 ⁵ IU/ml
	Epatite C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml
	Virus Rubella	≥ 2,0 x 10 ⁵ TCID ₅₀ /ml

Interferenza da componenti ematiche esogene:

Le seguenti sostanze che possono essere introdotte artificialmente nel sangue intero sono state valutate nel test per la malaria BinaxNOW® alle concentrazioni elencate ed è stato riscontrato che non influiscono sull'efficacia del test. Nota: gli effetti analitici di questi farmaci sul test BinaxNOW® sono stati studiati prelevando il sangue intero e aggiungendolo di quantità note a concentrazioni terapeutiche elevate e quindi testando questi campioni. Gli effetti dei metaboliti clinici di questi farmaci sul test non sono stati studiati.

Tipo di sostanza	Sostanza	Concentrazione
Farmaci antimalarici (prevenzione)	Meflochina (Lariam®)	1 mg/ml
	Doxiciclina* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Clorochina	1 mg/ml
	Idrossiclorochina solfato	1 mg/ml
	Paludrina (Proguanil®)	1 mg/ml
	Primachina	1 mg/ml
	Chinina	1 mg/ml
	Sulfadoxina e pirimetamina (Fansidar®)	1 mg/ml
	Antibiotici (trattamento)	Amoxicillina (Trimox®)
Cefalexina		0,1 mg/ml
Ciprofloxacina		0,1 mg/ml
Antinfiammatori Farmaci (trattamento)	Eritromicina	0,1 mg/ml
	Aspirina	1 mg/ml
	Acetaminofene	1 mg/ml
	Ibuprofene (FANS)	1 mg/ml

* La doxiciclina viene utilizzata anche come antibiotico, generalmente ad un dosaggio inferiore rispetto a quello testato in questo studio.

Interferenza da componenti ematiche endogene:

Il test per la malaria BinaxNOW® è stato valutato per la possibile interferenza derivante da livelli elevati di componenti ematiche endogene sulla base delle linee guida descritte nel CLSI EP7. Sono stati testati campioni di sangue intero trattato con EDTA che contenevano emoglobina, proteine, bilirubina (coniugata e non coniugata) o trigliceridi a concentrazioni superiori ai livelli fisiologici. Nessuna delle componenti ematiche endogene ha influito sull'efficacia del test.

Interferenza da patologie non correlate:

Per valutare l'impatto delle patologie non correlate sulla specificità del test per la malaria BinaxNOW®, sono stati testati 116 campioni di soggetti con diverse patologie non correlate alla malaria. Solo cinque (5) dei 116 campioni testati hanno prodotto un risultato falso positivo con il test BinaxNOW®, quattro (4) di soggetti noti per essere positivi al fattore reumatoide e uno (1) di un soggetto con un titolo positivo di anticorpo umano antiumurino (HAMA).

Condizione medica	Numero di campioni testati	Risultati negativi del test BinaxNOW®	Risultati positivi del test BinaxNOW®
Fattore reumatoide	50	46	4
Anticorpo umano antiumurino (HAMA)	29	28	1
Anticorpo antinucleare (ANA)	30	30	0
Lupus eritematoso sistemico (LES)	7	7	0

Inoltre, 20 campioni di sangue con livelli elevati di leucociti da 24×10^4 a 87×10^4 globuli bianchi per ml sono stati valutati nel test per la malaria BinaxNOW® ed è stato riscontrato che non influiscono sull'efficacia del test.

Studio di riproducibilità

È stato condotto uno studio in cieco del test per la malaria BinaxNOW® presso 3 centri separati utilizzando gruppi di campioni codificati in cieco, contenenti campioni negativi, limite di determinazione e campioni positivi ridotti per il P.f. ed il P.v. Ogni campione dei soggetti è stato testato più volte in 3 diversi giorni. La concordanza con i risultati previsti è stata del 97% (140/144), senza differenze di rilievo all'interno della stessa esecuzione (test replicati dal medesimo opera-

tore), tra un'esecuzione e l'altra (3 diversi giorni), tra diversi centri (3 centri), o tra diversi operatori (6 operatori). La determinazione percentuale complessiva di ogni tipo di campioni è riassunta di seguito.

Gesamte Erkennung von P.f.- und P.v.-Proben in Prozent

Probe Typ	Niedrig Positiv	LOD	Negativ
P.f.	94 % (17/18)	97 % (35/36)	3 % (1/36)*
P.v.	94 % (17/18)	100 % (36/36)	

*Uno operatore visitatore un negativo samle un P.f. positivo.

ORDINE INFORMAZIONE

Informazioni per gli ordini:

Kit 25 test malaria 660-000

Kit 5 test malaria 66005

Contatti:

Binax, Inc.

10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA

Tel: +1 303-530-3888, Fax: +1 207-730-5710

USO PREVISTO

O teste de malária BinaXNOW® é um ensaio imunocromatográfico *in vitro* para a detecção qualitativa de antígenos do *Plasmodium* em circulação no sangue total humano venoso e capilar EDTA de indivíduos com sinais e sintomas de infecção malárica. O teste visa o antígeno de proteína rica em histidina II (HRPII) específico para o *Plasmodium falciparum* (Pf.) e um antígeno pan-malárico, comum a todas as quatro espécies de malária capazes de infectar seres humanos - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.), e *P. malariae* (P.m.). Destina-se a auxiliar no diagnóstico rápido de infecções de malária humana e para auxiliar no diagnóstico diferencial de infecções pelo *Plasmodium falciparum* (Pf.) de outras infecções maláricas menos virulentas. Os resultados negativos devem ser confirmados por microscopia de esfregaço de camada fina/espessa.

O desempenho clínico não foi estabelecido adequadamente para o *P. ovale* (P.o.), e *P. malariae* (P.m.). O usuário deve estabelecer características de desempenho deste teste com essas espécies de *Plasmodium*.

O teste não se destina ao uso na triagem de populações assintomáticas.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

A malária é uma doença parasítica grave, que é endêmica em muitos países em várias regiões do mundo. A cada ano ela causa até 3 milhões de mortes e cerca de 5 bilhões de casos de enfermidade clínica em todo o mundo¹.

O diagnóstico de malária utilizando métodos de microscopia tradicionais pode ser difícil e exige microscopia precisa e meticulosa. Os esfregaços de camada fina e espessa para detecção da malária são trabalhosos e exigem manuseio habilitado. É necessário um técnico experiente para interpretação. Mesmo sob condições ideais, o exame microscópico de esfregaços de sangue pigmentado tem sensibilidade inferior a 100%.

O teste de malária BinaXNOW® é um teste simples e rápido para o diagnóstico da malária utilizando sangue total coletado por punção digital ou pela veia. O formato de linha dupla permite a detecção dos parasitas da malária e a diferenciação do *Plasmodium falciparum* (Pf.) de outras espécies de malária menos virulentas. O teste não pode distinguir uma infecção de malária de espécie simples de uma infecção de espécies mistas. A boa prática clínica determina

que a microscopia seja realizada para fazer essa determinação, bem como para diferenciar entre as espécies *Plasmodium* não *falciparum*.

É importante que os médicos estejam cientes de que é necessário tratamento empírico para *P. falciparum* caso os sinais e sintomas dos pacientes determinem terapia imediata². Caso o tratamento seja postergado, pode resultar em dano a órgão terminal com ameaça à vida.

PRINCÍPIOS DO PROCEDIMENTO

O teste de malária BinaXNOW® é um ensaio de membrana imunocromatográfico que usa anticorpos monoclonais para detectar o antígeno de *Plasmodium falciparum* e antígeno pan-malárico (um antígeno compartilhado por todas as espécies *Plasmodium* que causam malária humana) em amostras de sangue total venoso e capilar. Esses anticorpos e um anticorpo de controle são imobilizados em um suporte de membrana como três linhas distintas e são combinados com uma almofada de amostra, que é impregnada com partículas de visualização conjugadas para controle, e com anticorpos anti-malária para criar uma fita de teste. Essa fita de teste é montada em um dispositivo de teste articulado em forma de livro, juntamente com almofadas de lavagem e absorventes para ajudar a liberar a membrana quando o dispositivo for fechado.

Para realizar o teste, aplica-se sangue total à almofada de amostra. O antígeno malarial presente na amostra reage para se combinar ao anticorpo conjugado anti-malária. O reagente A é adicionado à parte inferior da fita de teste e permite que os complexos do conjugado antígeno migrem ao longo da fita de teste, onde são capturados pelos anticorpos imobilizados, formando a(s) linha(s) de teste. O anticorpo de controle imobilizado captura o conjugado de controle, formando a linha de controle. Uma vez que o sangue total tenha migrado o comprimento da fita de teste, o dispositivo é fechado, permitindo que o reagente A, que foi adicionado à almofada de lavagem, limpe o sangue em excesso da fita de teste.

Os resultados do teste são interpretados pela presença ou ausência de linhas coloridas visualmente detectáveis de cor de rosa arroxeado. Um resultado de teste positivo, obtido em 15 minutos, incluirá a detecção de uma linha de teste (ou linhas de teste) e uma linha de controle. Um resultado de teste negativo, obtido em 15 minutos, produzirá somente uma linha de controle, indicando que os antígenos maláricos não foram detectados na amostra. O não aparecimento

da linha de controle, estando a(s) linha(s) de teste presente(s) ou não, indica um resultado inválido.

REAGENTES E MATERIAIS

Materiais fornecidos

Kit de teste de malária BinaXNOW®

Recorrer a ilustrações sobre puxar - ausente patente.

- 1 **Dispositivos de teste:** um dispositivo de teste articulado em cartão, em forma de livro, contendo a fita de teste
- 2 **Reagente A:** tampão Tris contendo detergente e azida de sódio
- 3 **Tubos capilares:** tubos capilares EDTA usados para transferir amostras de sangue total obtidas por punção digital para os dispositivos de teste

MATERIAIS NECESSÁRIOS MAS NÃO FORNECIDOS

Lancetas, toalhetes ou almofadas esterilizadas, relógio, cronômetro ou cronômetro

Obs.: ao colher a amostra com pipeta, use uma pipeta calibrada capaz de debitar um volume de 15 µl.

PRECAUÇÕES

1. Para uso em diagnóstico *in vitro*.
2. Deixe o dispositivo de teste selado na sua bolsa de papel-alumínio até imediatamente antes do uso.
3. Não use o kit após a data de expiração.
4. Não misture componentes de diferentes lotes de kit.
5. As amostras e o reagente A devem ser adicionados conforme descrito no procedimento de teste para obter fluxo da amostra e desempenho do teste ideais. As seguintes precauções devem ser tomadas ao se adicionar o reagente A ao dispositivo de teste.
 - A. Para assegurar o aplicação do volume apropriado do reagente A para ambos as almofadas no dispositivo de teste, segure o frasco na vertical, de 1,5 a 2,5 cm acima das almofadas, e adicione lentamente as gotas.

- B. Ao adicionar o reagente A à almofada branca diretamente abaixo da almofada de amostra roxa, deixe a primeira gota ser absorvida completamente na almofada antes de adicionar a segunda gota. Caso necessário, pode ser adicionada uma terceira gota do reagente A a essa almofada — consulte o Procedimento de teste, etapa 3.
6. Caso esteja usando sangue venoso, misture a amostra batendo suavemente no tubo ou frasco e, antes de tomar a amostras, prepare a ponta da pipeta sugando a amostra na ponta e a expelindo algumas vezes.
7. Caso esteja usando sangue de punção digital, use os tubos capilares fornecidos no kit de teste para aplicar o sangue no dispositivo de teste e preencha todo o volume do tubo.
8. As amostras do paciente e os dispositivos de teste devem ser manuseados como se fossem capazes de transmitir doença. Observe as precauções estabelecidas contra patógenos derivados do sangue. Não reabra ou reutilize os cartões de teste.
9. Circulação excessiva de ar (como, por exemplo, ar condicionado, ventiladores, etc.) pode retardar o fluxo da amostra. Durante o teste, é recomendada a proteção dos dispositivos contra o fluxo de ar excessivo.
10. Ao interpretar os resultados do teste, use uma luz brilhante, sem filtros.
11. Todos os tubos capilares e pontas de pipeta são itens de uso único — não use com outras amostras. A contaminação do equipamento de distribuição, de recipientes ou de reagentes pode levar a resultados imprecisos.
12. O reagente A contém azida de sódio como conservante. A azida de sódio é tóxica e deve ser manuseada com cuidado, evitando-se a ingestão ou contato com a pele. Ela pode reagir com canalizações de chumbo ou cobre para formar azidas de metal explosivas. Lave com bastante volume de água ao descartar o reagente indesejado.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Armazene entre 2 e 37 °C (36 a 98,6 °F). O kit de teste de malária BinaXNOW® e os reagentes são estáveis até as datas de vencimento marcadas na embalagem externa e nos recipientes quando armazenados conforme especificado.

CONTROLE DE QUALIDADE

Controle diário de qualidade:

O teste de malária BinaXNOW® possui controles de procedimento integrados. Para controle diário de qualidade, o fabricante recomenda que você registre esses controles a cada execução do teste.

Controles de procedimento:

- A. A linha rosa arroxada na posição “C” (controle) em um dispositivo testado pode ser considerada um controle positivo de procedimento interno. Caso a amostra apresente fluxo e os reagentes funcionem, essa linha sempre aparecerá.
- B. O clareamento da cor de fundo da janela de resultado é um controle negativo de fundo. A cor de fundo na janela deve estar rosa claro a branco em 15 minutos. A cor de fundo não deve impedir a leitura do teste.

Controles externos positivos e negativos:

A boa prática de laboratório recomenda que os controles positivos e negativos funcionem com cada nova remessa ou lote para assegurar que:

- os reagentes do teste estão funcionando; e
- o teste está sendo realizado corretamente.

Para fins de treinamento, recomenda-se que todos os usuários iniciantes do teste realizem o teste de controle externo antes de realizar amostras de pacientes.

Para um controle negativo, pode ser utilizado um conjunto de 3 a 5 amostras de sangue total EDTA de indivíduos presumivelmente com teste negativo de malária. Para um controle positivo, uma amostra de sangue EDTA, confirmada por microscopia padrão de malária como sendo positiva quanto ao *P. falciparum*, pode ser utilizada.

Outros controles podem ser testados para que se conformem às:

- regulamentações municipais, estaduais e/ou federais;
- grupos de credenciamento; e/ou
- os procedimentos padrões de controle de qualidade de seu laboratório.

Caso os resultados corretos de controle não sejam obtidos, não informe os resultados do paciente. Contatar seu local distribuidor.

COLETA E MANUSEIO DA AMOSTRA

Colete sangue venoso, por meio do procedimento padrão de venipuntura, em um tubo EDTA. Teste as amostras de sangue total o mais breve possível após a coleta. Caso o teste não possa ser realizado imediatamente, o sangue pode ser armazenado por até três dias entre 2 e 30 °C (36 a 86 °F). Caso o sangue seja

refrigerado, permita que ele fique na temperatura ambiente (15 a 30 °C) antes do teste. Misture suavemente antes do teste. Se for necessária confirmação de microscopia de um resultado de teste negativo BinaXNOW® em uma amostra de sangue venoso que tenha sido armazenada, deve ser cumprido o critério apropriado para o manuseio das amostras usadas para microscopia. Em alguns casos, pode ser necessário obter uma nova amostra do paciente.

Para obter o sangue capilar via punção de um dedo, limpe a área com um algodão ou almofada esterilizada e seque. Use uma lanceta para perfurar a pele e colete o sangue diretamente no tubo capilar EDTA fornecido no kit de teste. Encha todo o tubo capilar com sangue e use imediatamente.

PROCEDIMENTO DE TESTE

Consulte a seção Coleta e manuseio da amostra para obter informações relativas à coleta da amostra. Assegure-se de que todas as amostras de sangue sejam aquecidas à temperatura ambiente antes do uso. Recorrer a ilustrações sobre puxar - ausente batente.

Remova o dispositivo de teste da bolsa imediatamente antes do uso. Abra o dispositivo e o deixe nivelado sobre a superfície de trabalho.

- 1 Se estiver utilizando uma amostra de sangue capilar, aplique sangue lentamente do tubo capilar para cobrir toda a almofada de amostra **ROXA** no lado direito do dispositivo. Isso é feito segurando o tubo capilar na vertical e pressionando suavemente a extremidade de encontro à almofada roxa em vários locais. Uma vez saturada a almofada, descarte o tubo capilar apropriadamente. O teste pode não necessitar de todo o sangue que foi coletado no tubo capilar. Siga para a etapa 2.

Se estiver utilizando uma amostra de sangue venoso, prepare a pipeta retirando a amostra e a expelindo algumas vezes. Em seguida, adicione **lentamente** 15 µl de sangue à metade inferior da almofada de amostra **ROXA**. Siga para a etapa 2.

IMPORTANTE: a adição incorreta de amostra pode ocasionar um teste inválido ou sem possibilidade de interpretação.

- 2 Há uma almofada **branca** imediatamente abaixo da almofada de amostra roxa. Segure o recipiente do reagente A na vertical e deixe que **duas (2) gotas** do reagente A caiam sobre essa almofada branca. **Deixe a primeira gota ser absorvida pela almofada antes de adicionar a segunda gota. Não** adicione o reagente A diretamente à almofada roxa.
- 3 Deixe a amostra de sangue escorrer em todo o comprimento da fita de teste. **Não** deixe o sangue escorrer na almofada absorvente ou embaixo dela na parte **superior** da fita, pois assim fazendo irá impedir a lavagem ideal da fita de teste.

OBS.: caso o fluxo de sangue para cima da fita de teste pareça parar ou se for inferior à metade do caminho da fita após um (1) minuto, adicione uma (1) gota adicional do reagente A à almofada branca na parte inferior da fita de teste (abaixo da almofada de amostra onde o sangue foi adicionado).








- 4 Imediatamente antes da amostra do sangue atingir a base da almofada branca absorvente localizada na parte superior da fita de teste, deixe que, **LENTAMENTE, quatro (4) gotas** do reagente A caiam sobre a almofada de lavagem no lado superior esquerdo do dispositivo de teste, deixando que cada gota seja absorvida pela almofadas antes de adicionar a próxima. Observe que a terceira e a quarta gotas podem não ser absorvidas completamente pela almofada.
- 5 Quando a amostra atingir a base da almofada branca absorvente na parte **superior** da fita de teste, remova o revestimento adesivo da extremidade direita do dispositivo e feche o dispositivo. Isso permitirá que o reagente A lave (aclare) a amostra de sangue da fita de teste. Para assegurar bom fechamento do dispositivo e fluxo de teste, aperte bem firme ao longo de toda a extremidade da direita da janela de resultado.
- 6 Leia o resultado do teste através da janela de visualização 15 minutos após o fechamento do dispositivo de teste. Os resultados lidos antes ou após 15 minutos podem ser imprecisos.

Obs.: ao ler os resultados do teste, incline o dispositivo para reduzir o brilho na janela de resultado, caso necessário.

INTERPRETAÇÃO DO RESULTADO

Resultados válidos do teste

A linha de controle (C) aparecerá em todos os testes válidos e, quando estiver presente, os resultados de teste são interpretados como a seguir. Observe que a aparência de qualquer linha de teste, mesmo quando muito tênue, indica um resultado positivo.

TESTE	RESULTADOS	DESCRIÇÃO / INTERPRETAÇÃO
T1 positivo		Resultado positivo para <i>P. falciparum</i> (P.f.)
T2 positivo		Resultado positivo para <i>P. vivax</i> (P.v.) ou <i>P. malariae</i> (P.m.) ou <i>P. ovale</i> (P.o.). Em alguns casos a aparência de somente a linha T2 pode indicar uma infecção mista com dois ou mais dos P.v., P.m. e P.o.
T1 + T2 positivo		Resultado positivo para <i>P. falciparum</i> (P.f.). Em alguns casos a aparência de ambas as linhas T1 e T2 pode incluir uma infecção mista de P.f. com outras espécies.
Nenhuma linha T1 ou T2		Resultado negativo (nenhum antígeno de malária foi detectado)
Resultados de teste inválidos e /ou sem possibilidade de interpretação		O teste é inválido caso a linha de controle (C) não aparecer, estando a(s) linha(s) de teste presente(s) ou não.
		
		O teste não tem possibilidade de interpretação caso a cor de fundo impeça a leitura do resultado de teste

em 15 minutos. Testes inválidos ou sem possibilidade de interpretação podem ocorrer devido à amostra ou adição de reagente A incorretas. Consulte a seção Procedimento de teste e a precaução no. 5 antes de repetir o teste com um novo dispositivo. Contatar seu local distribuidor se o problema persistir.

INFORMAÇÃO DOS RESULTADOS

Resultado	Relatório sugerido
T1 positivo	Positivo para antígeno da proteína <i>P. falciparum</i> somente
T2 positivo	Positivo para antígeno da proteína da malária, representando <i>P. vivax</i> ou <i>P. malariae</i> ou <i>P. ovale</i> ou uma mistura destes. A diferenciação das espécies não é possível.
T1 e T2 positivo	Positivo para antígeno da proteína <i>P. falciparum</i> . Em alguns casos isso pode representar uma mistura de antígeno <i>P. falciparum</i> com <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> ou antígeno da proteína <i>P. ovale</i> . Não é possível a diferenciação entre uma infecção de somente P.f. e uma infecção <u>mista</u> contendo espécies P.f. e outras de malária com este teste. Deve ser realizada microscopia para se fazer esta determinação, como também a diferenciação entre as espécies de <i>Plasmodium</i> não-falciparum.
Negativo	Provavelmente negativo para antígenos de malária. Infecção devida à malária não pode ser descartada. O antígeno da malária na amostra pode estar abaixo do limite de detecção do teste. Os resultados negativos devem ser confirmados por microscopia de esfregaço de camada fina/espessa.

LIMITAÇÕES

Um resultado de teste negativo não exclui infecção por malária, em especial em níveis baixos de parasitemia. Portanto, os resultados de teste obtidos com o teste de malária BinaXNOW® devem ser usados conjuntamente com outras descobertas de laboratório ou clínicas para realização de um diagnóstico preciso. Como é normalmente feita em teste microscópico em série, uma outra amostra pode ser coletada e retestada³.

O teste de malária BinaXNOW® detecta antígenos tanto de organismos de malária viáveis como não viáveis, sob o ponto de vista de sobrevivência, incluindo gametócitos⁴ e parasitas *P. falciparum* seqüestrados⁵. O desempenho do teste depende da carga do antígeno na amostra e pode não estar diretamente relacionado com a microscopia realizada na mesma amostra.

O desempenho do teste de malária BinaXNOW® não foi estabelecido para a monitoração do tratamento da malária. O antígeno plasmodium residual pode ser detectado durante vários dias após a eliminação do parasita por tratamento antimalárico⁴.

Amostras com titulações de fator reumatóide (RF) positivas podem produzir resultados positivos falsos no teste de malária BinaXNOW®. Os fatores reumatóides são auto-anticorpos, e titulações Rf positivas estão associadas com distúrbios auto-imunológicos, tais como artrite reumatóide, bem como infecções virais crônicas (tais como hepatite C) e infecções parasíticas⁶. Além disso, titulações Rf positivas estão presentes em 1 a 4% da população em geral⁷. Como outros testes rápidos de detecção de antígeno de malária⁸, o teste BinaXNOW® demonstrou gerar resultados positivos falsos em amostras de alguns indivíduos com titulações positivas (consulte a seção Características de desempenho).

O teste analítico de reatividade demonstra que a linha de teste pan-malárica (T2) no teste BinaXNOW® é capaz de detectar todas as quatro espécies de malária (P.f., P.v., P.o. ou P.m.). No entanto, durante os ensaios clínicos, foram gerados dados insuficientes para respaldar as alegações de desempenho clínico de P.m. ou P.o. As alegações de desempenho clínico para este teste são somente para detecção de P.f. e P.v.

Este teste não se destina à triagem de pacientes assintomáticos.

VALORES ESPERADOS

A malária é uma doença parasítica grave e é um grande problema de saúde na maioria dos trópicos e subtropicais. A taxa de resultados positivos encontrados no teste de malária depende de muitos fatores, incluindo o método de coleta da amostra, o método de teste usado, a localização geográfica e a prevalência da doença em localidades específicas. A infecção *P. falciparum* é considerado como sendo a mais grave e é normalmente fatal, enquanto as infecções com outras espécies tais como *P. vivax* são tipicamente menos fatais⁹.

Em um estudo clínico conduzido em 2001 em áreas consideradas como sendo endêmicas para a malária, a prevalência média do *P. falciparum* (conforme determinado pela microscopia) em pacientes sintomáticos foi de 14% e a prevalência do *P. vivax* foi de 29%. A prevalência do *P. ovale*, *P. malariae* e das infecções mistas de P.f. P.v. e foi significativamente inferior, totalizando menos de 2% na população testada. Quando somente a linha pan-malárica (T2) aparece na janela de resultados do teste de malária BinaXNOW®, é provável que a infecção seja devida à presença de P.v., em vez de P.m. ou P.o., considerando a baixa incidência destas duas espécies na maioria das áreas do mundo. As áreas da África ocidental, onde P.o. é comum e P.v. é raro, podem ser uma exceção a esta regra geral^{9, 10}.

Em um estudo em múltiplos centros conduzido no leste dos EUA em 2005-2006, 217 amostras de sangue total, coletadas de pacientes hospitalizados e ambulatoriais com febre ou histórico de febre, foram testadas no teste de malária BinaXNOW®. Duzentos e dezesseis (216 – 99,5%) dos supostos pacientes negativos, que estavam vivendo em áreas com baixa incidência de malária, produziram resultados de teste negativos do BinaXNOW®.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

Desempenho clínico da amostra - sensibilidade e especificidade do teste de malária BinaXNOW® – população endêmica:

O desempenho do teste BinaXNOW® foi comparado à microscopia de malária Giemsa em um estudo prospectivo de múltiplos centros conduzido em 2001 fora dos EUA, em regiões consideradas endêmicas para malária. Foi avaliado um total de 4.122 amostras de sangue total coletadas de pacientes apresentando sintomas similares à malária no teste BinaXNOW®. A microscopia foi considerada somente quando foram detectadas formas assexuais de malária, considerando que formas assexuais (não gametócitos) são indicativas de infecção ativa.

Quarenta e quatro por cento (1.796/4.122) da população testada foi positiva na microscopia para malária, incluindo 557 pacientes com P.f., 1.187 com P.v., 16 com P.m., 2 com P.o. e 34 com infecções P.f./P.v. mistas. Cinquenta e um por cento dos pacientes eram masculinos, 41% femininos, 19% pediátricos (<18 anos) e 81% adultos (≥18 anos). O teste de desempenho BinaXNOW® para a detecção de espécies individuais de malária e para infecções mistas de P.f./P.v. está resumido abaixo.

Não foram observadas diferenças no desempenho do teste de malária BinaXNOW® com base na idade ou sexo do paciente. A especificidade do teste BinaXNOW® para P.f. apresenta uma tendência ligeiramente inferior (89,4%) nos 5% dos pacientes que estavam em terapia com medicamento antimalárico do que em pacientes que não estavam recebendo terapia (94,4%), mas não alcançam significância estatística.

O desempenho do teste de malária BinaXNOW® em amostras com baixo hematócrito e com altos valores de hematócrito foi equivalente ao seu desempenho na população geral do estudo.

Deteção da infecção de P.f.

A sensibilidade e a especificidade do teste BinaXNOW® para detecção de P.f. comparado com microscopia são apresentadas abaixo. A sensibilidade foi avaliada com base nos níveis de parasitemia (parasitas por µl) observados na microscopia.

A sensibilidade e especificidade do teste de malária BinaxNOW® para P.f. comparado com microscopia

SENSIBILIDADE PARA P.f.

Nível de parasitemia	% de sensibilidade	95% CI
> 5.000	99,7% (326/327)	98 a 100%
1.000 a 5.000	99,2% (126/127)	96 a 100%
500 a 1.000	92,6% (25/27)	76 a 99%
100 a 500	89,2% (33/37)	75 a 97%
0 a 100	53,9% (21/39)	37 a 70%
Geral	95,3% (531/557)	93 a 97%

ESPECIFICIDADE PARA P.f.

% de especificidade	95% CI
94,2% (3.297/3.500)	93 a 95%

Deteção de infecção de P.f.

A sensibilidade e a especificidade do teste BinaxNOW® para deteção de P.v. comparado com microscopia são apresentadas abaixo. A sensibilidade foi avaliada com base nos níveis de parasitemia (parasitas por µl) observados na microscopia. Havia 68 amostras gerando duas linhas de teste BinaxNOW® que eram positivas na microscopia somente para P.v. Quando essas amostras são incluídas no cálculo positivo verdadeiro, a sensibilidade do teste BinaxNOW® para deteção geral do P.v. aumenta de 68,9% para 74,6% (886/1.187).

A sensibilidade e especificidade do teste de malária BinaxNOW® para P.v. comparado com microscopia

SENSIBILIDADE PARA P.v.

Nível de parasitemia	% de sensibilidade	95 % CI
> 5.000	93,5% (462/494)	91 a 96%
1.000 a 5.000	81,0% (277/342)	76 a 85%
500 a 1.000	47,4% (37/78)	36 a 59%
100 a 500	23,6% (34/144)	17 a 31%
0 a 100	6,2% (8/129)	3 a 12%
Geral	68,9% (818/1.187)	66 a 72%

ESPECIFICIDADE PARA P.v.

% de especificidade	95% CI
99,8% (2.863/2.870)	99 a 100%

Deteção de infecção por P.m. e P.o.

O teste de sensibilidade BinaxNOW® foi de 43,8% (7/16) para deteção de P.m. e 50% (1/2) para deteção de P.o. Quando cinco amostras positivas de P.m. na microscopia que geraram duas linhas de teste no teste BinaxNOW® estão incluídas no cálculo positivo verdadeiro, o teste de sensibilidade BinaxNOW® para P.m. aumenta de 43,8% para 75,0% (12/16).

Deteção de infecção mista de P.f./P.v.

Trinta e quatro amostras deram positivo para P.f. e P.v. por microscopia, com base na deteção de formas assexuais de ambas as espécies. O teste BinaxNOW® detectou 32 dessas amostras pela geração de ambas linhas de teste, para uma sensibilidade de 94,1% (95% CI de 81 a 98%).

Limites de deteção de P.f. e P.v.:

No estudo descrito acima, o limite de deteção (LD) clínico do teste BinaxNOW® para P.f., definido como o nível de parasitemia em sangue infectado que produz resultados de teste BinaxNOW® positivos em aproximadamente 95% das vezes, foi determinado ser de 1.001 a 1.500 parasitas por µl e o LD clínico para P.v. foi determinado como sendo 5.001 a 5.500 parasitas por µl.

Desempenho clínico da amostra - a sensibilidade e especificidade do teste de malária BinaxNOW® utilizando coleta venosa e amostras de punção digital – população endêmica:

O desempenho do teste BinaxNOW® em coleta venosa ou amostras de punção digital foi comparado com a microscopia de malária Giemsa em um estudo prospectivo em 2003 fora dos EUA, em uma região considerada endêmica para malária. Amostras de sangue total, coletadas tanto por venipuntura e punção digital de 787 pacientes apresentando sintomas similares à malária, foram avaliadas no teste BinaxNOW®. A microscopia foi considerada somente quando foram detectadas formas assexuais de malária, considerando que formas assexuais (não gametócitos) são indicativas de infecção ativa.

As amostras positivas para P.m. ou P.o. e as que apresentaram mistura de P.f. e P.v. por microscopia foram excluídas da análise. A sensibilidade e a especificidade do teste BinaxNOW® para deteção de P.f. e P.v. comparado à microscopia são apresentadas abaixo para as 782 amostras restantes coletadas via venipuntura e as 784 amostras restantes coletadas via punção digital.

A sensibilidade e especificidade do teste de malária BinaxNOW® para P.f. e P.v. comparado com microscopia em coleta venosa e amostras retiradas por punção digital

Amostras de coleta venosa				
	% sens.	95% CI	% especific.	95% CI
P. f.	100% (81/81)	96 a 100%	94,7% (664/701)	93 a 96%
P.v.	81,6% (102/125)	74 a 87%	99,7% (655/657)	99 a 100%

Amostras de punção digital				
	% sens.	95% CI	% especific.	95% CI
P. f.	98,8% (82/83)	94 a 100%	90,4% (634/701)	88 a 92%
P.v.	80,6% (104/129)	73 a 87%	99,5% (652/655)	99 a 100%

Desempenho clínico da amostra - especificidade do teste de malária BinaXNOW® – população não endêmica:

O desempenho do teste BinaXNOW® foi comparado à microscopia de malária Giemsa em um estudo prospectivo conduzido no leste dos EUA em 2006-2007. Cem (100) amostras de sangue total de pacientes febris foram avaliadas no teste BinaXNOW® e por microscopia. Todas as 100 amostras foram negativas para malária na microscopia e 99 destas amostras geraram resultados de teste BinaXNOW® negativos, atingindo uma especificidade de 99% (99/100) nessa população de baixa incidência. A especificidade do teste BinaXNOW® comparada à microscopia é apresentada abaixo.

Especificidade do teste de malária BinaXNOW® comparada à microscopia

	- / -	+ / -	% especific.	95% CI
P.f.	100	0	100%	96 a 100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95 a 100%

Reatividade analítica:

As quatro espécies de malária que infectam humanos, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) e *Plasmodium malariae* (P.m.), testaram positivas no teste de malária BinaXNOW® nas concentrações listadas abaixo.

Espécies	Concentração em parasitas por µl de sangue total
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 a 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Especificidade analítica (reatividade cruzada):

Para determinar a especificidade analítica do teste de malária BinaXNOW® foram testados 28 microorganismos patogênicos (7 bactérias, 5 protozoários e 16 vírus) que podem estar presentes no sangue total. Todos foram negativos quando testados nas concentrações listadas abaixo.

TIPO	PATÓGENO TESTADO	CONCENTRAÇÃO TESTADA	
Bactéria	<i>Borrelia burgdorferi</i> (cepa N40)	2,3 x 10 ⁶ organismos/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml	
	Protozoários	<i>Babesia microti</i> (cepa RMNS)	4,4 x 10 ⁷ parasitas/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (cepa Y)	1,3 x 10 ⁶ parasitas/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitas/ml	
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitas/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitas/ml	
Vírus	Citomegalovírus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Vírus de Epstein-Barr (VEB)	1,1 x 10 ⁴ cópias/ml	
	Vírus da dengue - Pac. ocid. 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Vírus da dengue - S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Vírus da dengue - CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Vírus da dengue - TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml	

TIPO	PATÓGENO TESTADO	CONCENTRAÇÃO TESTADA
Vírus	Vírus da febre amarela	7,9 x 10 ³ PFU/ml
	Vírus do Nilo ocidental	1,6 x 10 ³ PFU/ml
	Vírus Chikungunya	4,0 x 10 ³ PFU/ml
	Vírus Ross-River	1,0 x 10 ⁴ PFU/ml
	Influenza A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Influenza B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (subtipo B)	1,4 x 10 ⁵ cópias/ml
	Hepatite B	2,0 x 10 ⁵ IU/ml
Hepatite C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml	
Vírus da rubéola	≥2,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	

Interferência de componentes exógenos do sangue:

As seguintes substâncias que podem ser artificialmente introduzidas no sangue total foram avaliadas no teste de malária BinaXNOW® nas concentrações listadas e não afetaram o desempenho do teste. Obs.: os efeitos analíticos destes medicamentos no teste BinaXNOW® foram estudados mediante a coleta do sangue total e os adicionando em quantidades altamente terapêuticas e, em seguida, testando estas amostras. Os efeitos dos metabólitos clínicos destes medicamentos no teste não foram estudados.

Tipo de substância	Substância	Concentração da	
Medicamentos antimaláricos (prevenção)	Mefloquina (Lariam®)	1 mg/ml	
	Doxiciclina* (Vibramycin®)	1 mg/ml	
	Cloroquina	1 mg/ml	
	Sulfato de hidroxilcloroquina	1 mg/ml	
	Paludrina (Proguanil®)	1 mg/ml	
	Primaquina	1 mg/ml	
	Quinina	1 mg/ml	
	Sulfadoxina e pirimetamina (Fansidar®)	1 mg/ml	
	Antibiótico (tratamento)	Amoxiciclina (Trimox®)	0,1 mg/ml
		Cefalexina	0,1 mg/ml
Ciprofloxacina		0,1 mg/ml	
Fritamicina		0,1 mg/ml	
Medicamentos antiinflamatórios (tratamento)	Aspirina	1 mg/ml	
	Acetaminofeno	1 mg/ml	
	Ibuprofeno (NSAID)	1 mg/ml	

* A doxiciclina também é usada como antibiótico, tipicamente em dose menor do que a testada neste estudo.

Interferência de componentes exógenos do sangue:

O teste de malária BinaxNOW® foi avaliado quanto à possível interferência de altos níveis de componentes endógenos do sangue, com base nas diretrizes descritas em CLSI EP7. Amostras de sangue total EDTA testadas continham hemoglobina, proteína, bilirrubina (conjugada e não conjugada) ou triglicerídios em concentrações acima dos níveis fisiológicos. Nenhum dos componentes endógenos do sangue afetou o desempenho do teste.

Interferência de condições médicas não relacionadas:

Para avaliar o impacto das condições médicas não relacionadas sobre a especificidade do teste de malária BinaxNOW®, foram testadas 116 amostras de pacientes com uma variedade de condições médicas não relacionadas à malária. Somente cinco (5) das 116 amostras testadas produziram um resultado falso positivo no teste BinaxNOW®, quatro (4) das pacientes conhecidos como sendo positivos quanto a fator reumatóide e um (1) de um paciente com uma titulação positiva para anticorpo anti-rato (HAMA).

Condição médica	Número de amostras testadas	Resultados negativos do teste BinaxNOW®	Resultados positivos do teste BinaxNOW®
Fator reumatóide	50	46	4
Anticorpo humano anti-rato (HAMA)	29	28	1
Anticorpo antinuclear (ANA)	30	30	0
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)	7	7	0

Além disso, foram avaliadas 20 amostras de sangue, com níveis elevados de leucócitos variando de 24×10^6 – 87×10^6 glóbulos brancos por ml, no teste de malária BinaxNOW® e foram julgadas como não afetando o desempenho do teste.

Estudo de reprodutibilidade

Foi conduzido um estudo cego do teste de malária BinaxNOW®, em 3 centros separados, usando painéis de amostras com codificação cega contendo amostras de P.f. e P.v. negativos, no limite de detecção e baixo positivos. Os participantes testaram cada amostra várias vezes em 3 dias diferentes. Houve 97% (140/144) de concordância com os resultados esperados do teste, com nenhuma diferença significativa na rodada (cópias testadas por um operador), entre rodadas (3 dias diferentes), entre centros (3 centros) ou entre operadores (6 operadores). A detecção percentual geral de cada tipo de amostra está resumida abaixo.

Deteção percentual geral de amostras de P.f. e de P.v.

Tipo de amostra	Baixo positivo	Limite de detecção (LD)	Negativo
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*Um operador chamado um negativo samle um P.f. absoluto.

INFORMAÇÕES PARA PEDIDOS:

Reordenar número

660-000 Kit de teste para malária com 25 unidades

66005 Kit de teste para malária com 5 unidades

Informações para contato:

Binax, Inc.

10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 EUA

tel: 303-530-3888, fax: 207-730-5710

USO PREVISTO

El equipo de pruebas para la detección de la malaria BinxNOW® es un ensayo inmunocromatográfico *in vitro* para la detección cualitativa de los antígenos del *Plasmodium* que circulan en el ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) venoso y capilar de sangre entera humana de individuos con signos y síntomas de infección de malaria. La prueba tiene como objetivo el antígeno de la proteína II rica en histidina (histidine-rich protein II, HRPII) específico para *Plasmodium falciparum* (P.f.) y un antígeno panmalaria, común a todas las especies de malaria capaces de infectar a humanos, *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.) y *P. malariae* (P.m.). Está concebido para servir como ayuda en el diagnóstico rápido de las infecciones de malaria en humanos y para ayudar en el diagnóstico diferencial de infecciones por *Plasmodium falciparum* (P.f.) de otras infecciones de malaria menos virulentas. Los resultados negativos deben confirmarse mediante una microscopía de frotis fino/grueso.

El rendimiento clínico no ha sido determinado adecuadamente en el caso del *P. ovale* (P.o.) y *P. malariae* (P.m.). El usuario deberá establecer las características de rendimiento de esta prueba con estas especies de *Plasmodium*.

Esta prueba no está concebida para utilizarse en reconocimientos preventivos de poblaciones asintomáticas.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

La malaria es una importante enfermedad parasitaria, endémica en muchos países en distintas partes del mundo. Cada año causa hasta 3 millones de muertes y cerca de 5.000 millones de casos de enfermedad clínica en todo el mundo.¹

El diagnóstico de la malaria mediante métodos microscópicos tradicionales puede ser difícil y requiere microscopía precisa y meticulosa. Los frotis finos y gruesos para la detección de la malaria requieren mucho trabajo y una manipulación especializada. Se necesita un técnico con experiencia para su interpretación. Incluso bajo unas condiciones ideales, el examen al microscopio de frotis de sangre teñida tiene una sensibilidad inferior al 100%.

La prueba para la detección de la malaria BinxNOW® es una prueba rápida y sencilla para el diagnóstico de la malaria que utiliza sangre entera recogida mediante un pinchazo en el dedo o una extracción venosa. El formato de doble

línea permite detectar los parásitos de la malaria y diferenciar el *Plasmodium falciparum* (P.f.) de otras especies de malaria menos virulentas. Esta prueba no puede distinguir una infección de malaria causada por una sola especie de una infección de especies mixtas. La buena práctica clínica requiere que se lleve a cabo una microscopía para determinar esto, así como para diferenciar entre las especies de *Plasmodium* no *falciparum*.

Es importante que los facultativos sean conscientes de que se necesita tratamiento empírico para el *P. falciparum* si los señales y los síntomas de los individuos justifican una terapia inmediata.² Si el tratamiento se retrasase, el resultado podría ser un deterioro de órganos blanco que podría hacer peligrar la vida.

PRINCIPIOS DEL PROCEDIMIENTO

La prueba para la detección de la malaria BinxNOW® es un ensayo de membrana inmunocromatográfica que utiliza anticuerpos monoclonales para detectar el antígeno del *Plasmodium falciparum* y el antígeno panmalaria (un antígeno que comparten todas las especies *Plasmodium* causantes de la malaria en humanos) en muestras venosas y capilares de sangre entera. Esos anticuerpos, y un anticuerpo de control, se inmovilizan en un soporte para membrana como tres líneas distintas y se combinan con una almohadilla de muestra, que se impregna con partículas de visualización conjugadas para controlar y anticuerpos de la malaria, para crear una tira reactiva. Esta tira reactiva está montada en un dispositivo para pruebas articulado, en forma de libro, junto con almohadillas de lavado y absorbentes, concebidas para servir como ayuda en la limpieza de la membrana cuando se cierra el dispositivo.

Para llevar a cabo la prueba, se aplica la sangre entera a la almohadilla de muestra. El antígeno de la malaria presente en la muestra reacciona ligando el anticuerpo conjugado anti-malaria. Se añade un reactivo A a la parte inferior de la tira reactiva y esto permite que los complejos de conjugado del antígeno migren a lo largo de la tira reactiva, donde son capturados por los anticuerpos inmovilizados, formando la(s) línea(s) de prueba. El anticuerpo de control inmovilizado captura el conjugado de control, formando la línea de control. Una vez que la muestra de sangre haya migrado por toda la longitud de la tira reactiva, el dispositivo se cierra, lo que permite al reactivo A, que ha sido añadido a la almohadilla de lavado, limpiar el exceso de sangre de la tira reactiva.

Los resultados de la prueba se interpretan por la presencia o la ausencia de líneas de un color que varía del rosa al morado y que pueden detectarse visualmente. Un resultado positivo de la prueba, leído a los 15 minutos, detectará una línea de prueba (o líneas de prueba) y una línea de control. Un resultado de la prueba negativo, leído a los 15 minutos, producirá solo una línea de control, que indica que no se detectaron antígenos de malaria en la muestra. Si no apareciese la línea de control, con independencia de si la línea o líneas de prueba estuvieran presentes o no, el resultado sería inválido.

REACTIVOS Y MATERIALES

Materiales suministrados

Equipo de pruebas para la malaria BinxNOW®:
Referirse hasta ilustraciones en tirar - afuera aleteo.

- 1 Dispositivos para pruebas:** dispositivo para pruebas de cartón, articulado y con forma de libro, que contiene la tira reactiva
- 2 Reactivo A:** trometamol con un contenido de detergente y azida sódica
- 3 Tubos capilares:** tubos capilares EDTA utilizados para transferir las muestras de sangre entera obtenidas mediante una punción en el dedo a los dispositivos para las pruebas

MATERIALES NECESARIOS, PERO NO SUMINISTRADOS

Lancetas, toallitas o almohadillas estériles, reloj, temporizador o cronómetro

Nota: al pipetear la muestra, utilice una pipeta calibrada que pueda ofrecer un volumen de 15 µl.

PRECAUCIONES

1. Para el uso diagnóstico *in vitro*.
2. Deje el dispositivo para la prueba sellado en su bolsa de papel de aluminio hasta el momento inmediatamente anterior a su uso.
3. No utilice el equipo después de su fecha de caducidad.
4. No mezcle componentes de diferentes lotes de equipos.
5. Las muestras y el reactivo A se deben añadir tal y como se describe en el procedimiento de la prueba para obtener un fluido de la muestra y un

rendimiento de la prueba óptimos. Deberán tomarse las siguientes precauciones al añadir el reactivo A al dispositivo para la prueba.

- A. Para garantizar el suministro de un volumen adecuado del reactivo A a ambas almohadillas del dispositivo para pruebas, sujete el vial en vertical, de 1,2 a 2,5 cm por encima de las almohadillas y añada lentamente gotas en caída libre.
 - B. Al añadir el reactivo A a la almohadilla blanca directamente por debajo de la almohadilla de muestra de color morado, permita que la almohadilla absorba por completo la primera gota antes de añadir la segunda. Si fuese necesario, puede añadirse una tercera gota del reactivo A a esta almohadilla. Consultar "Procedimiento de la prueba. Paso 3".
6. Si está utilizando sangre venosa, mezcle la muestra dando suaves golpes en el tubo o en el vial y, después del muestreo, prepare la punta de la pipeta extrayendo la muestra hacia la punta y expulsándola un par de veces.
 7. Si está utilizando sangre obtenida de un pinchazo en el dedo, utilice los tubos capilares que se suministran en el equipo de pruebas para hacer llegar la sangre al dispositivo de pruebas y rellene todo el volumen del tubo.
 8. Las muestras de pacientes y los dispositivos de pruebas deberían manipularse como si fueran capaces de transmitir la enfermedad. Cumpla con las precauciones establecidas contra los patógenos transmisibles por la sangre. No vuelva a abrir ni reutilice las tarjetas de pruebas.
 9. Una excesiva circulación de aire (por ejemplo, aires acondicionados, ventiladores, etc.) puede ralentizar el flujo de la muestra. Durante la prueba, se recomienda proteger los dispositivos de un flujo de aire excesivo.
 10. Al interpretar los resultados de las pruebas, utilice una luz brillante y sin filtrar.
 11. Todos los tubos capilares y puntas de pipeta son artículos de un solo uso. No los utilice con múltiples especímenes. La contaminación del equipo dispensador, los contenedores, o los reactivos puede conducir a resultados inexactos.
 12. El reactivo A contiene azida sódica como conservante. La azida sódica es tóxica y debería manipularse con precaución, evitando su ingestión y el contacto con la piel. Puede reaccionar con las tuberías de plomo o de cobre y formar azidas metálicas explosivas. Enjuague abundantemente con agua cuando deseche un reactivo que no quiera.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacene el equipo a 2 – 37 °C. El equipo de pruebas para la detección de la malaria BinoxNOW® y sus reactivos son estables hasta las fechas de caducidad que se marcan en su embalaje externo y en sus contenedores cuando se almacenan según se indica.

CONTROL DE CALIDAD

Control de calidad diario:

La prueba para la detección de la malaria BinoxNOW® dispone de controles de procedimiento internos. Para el control de calidad diario, el fabricante le recomienda que registre esos controles para cada prueba de funcionamiento.

Controles de procedimiento:

- A. La línea de color rosa al púrpura en la posición "C" (control) en un dispositivo que ya ha sido probado puede considerarse como un control de procedimiento interno positivo. Si la muestra fluye y los reactivos actúan, siempre aparecerá esta línea.
- B. El aclarado del color de fondo de la ventana de resultados es un control de fondo negativo. El color de fondo en la ventana debería pasar de un rosa suave al blanco al cabo de 15 minutos. El color de fondo no debería dificultar la lectura de la prueba.

Controles externos positivo y negativo:

La buena práctica de laboratorio recomienda que los controles positivo y negativo se lleven a cabo con cada nuevo envío o lote para asegurar que:

- los reactivos de la prueba estén actuando, y
- que la prueba se esté realizando correctamente.

Con fines formativos, se recomienda que todos aquellos que utilicen la prueba por primera vez realicen una prueba de control externa antes de trabajar con muestras de pacientes.

Para un control negativo, puede utilizarse un conjunto de 3 a 5 muestras de sangre entera EDTA de individuos supuestamente negativos a la malaria. Para un control positivo, puede utilizarse una muestra de sangre EDTA, confirmada como positiva de *P. falciparum* mediante una microscopía estándar para la detección de la malaria.

Se pueden probar otros controles para cumplir con:

- normativas locales, estatales y/o federales,
- acreditación de grupos, y/o
- los procedimientos de control de calidad estándar de su laboratorio.

Si no se obtuvieran los resultados correctos del control, no informe sobre los resultados del paciente. Contacto su local distribuidor.

RECOGIDA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Recoga la sangre venosa en un tubo EDTA mediante el procedimiento de punción venosa estándar. Haga la prueba en las muestras de sangre entera tan pronto como le sea posible tras la recogida. Si no puede llevar a cabo la prueba de forma inmediata, la sangre puede almacenarse por un tiempo máximo de tres días a una temperatura de 2 a 30 °C. Si la sangre ha estado refrigerada deje que alcance la temperatura ambiente (15 – 30 °C) antes de hacer la prueba. Mézclala con suavidad antes de hacer la prueba. Si fuese necesario realizar una confirmación al microscopio de un resultado negativo de prueba BinoxNOW® en una muestra de sangre venosa que ha sido almacenada, deberían seguirse los criterios adecuados para la manipulación de las muestras que se utilizan para la microscopía. En algunos casos, podría ser necesario obtener una muestra fresca del paciente.

Para obtener sangre capilar mediante una punción en el dedo, limpie la zona con una toallita o con un paño estéril y séquela. Utilice una lanceta para puncionar la piel y recoja la sangre directamente en el tubo capilar EDTA que se le suministra con el equipo de pruebas. Llene todo el tubo capilar con sangre y utilícelo inmediatamente.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

Consulte la sección sobre “Recogida y manipulación de muestras” para obtener información relativa a la recogida de la muestra. Asegúrese de que todas las muestras de sangre se calienten a temperatura ambiente antes de utilizarlas. Referirse hasta ilustraciones en tirar -afuera aleste.

Extraiga el dispositivo de pruebas de la bolsa justo antes de utilizarlo. Abra el dispositivo y déjelo en plano sobre la superficie de trabajo.

- 1 Si está utilizando una muestra de sangre capilar, aplique lentamente la sangre del tubo capilar para cubrir toda la almohadilla de muestra **MORADA** que se encuentra en la parte derecha del dispositivo. Esto se hace manteniendo el tubo capilar en vertical y presionando con suavidad el extremo contra la almohadilla morada en diferentes sitios. Una vez que la almohadilla se haya saturado, deseche el tubo capilar adecuadamente. Podría no necesitarse toda la sangre que ha sido recogida en el tubo capilar para la prueba. Vaya al paso 2.

Si está utilizando una muestra de sangre venosa, prepare la punta de la pipeta extrayendo la sangre y expulsándola un par de veces. A continuación añada **lentamente** 15 µl de sangre a la mitad inferior de la almohadilla de muestra **MORADA**. Vaya al paso 2.

IMPORTANTE: la adición incorrecta de la muestra puede conducir a una prueba inválida o no interpretable.

- 2 Hay una almohadilla **blanca** inmediatamente por debajo de la almohadilla de muestra morada. Sostenga la botella del reactivo A en vertical y añada a esa almohadilla blanca **dos (2) gotas del reactivo A en caída libre. Deje que la almohadilla absorba la primera gota antes de añadir la segunda.** No añada el reactivo A directamente sobre la almohadilla morada.
- 3 Deje que la muestra de sangre recorra la longitud total de la tira reactiva. **No** deje que la sangre entre en el interior o bajo la almohadilla absorbente de la parte **superior** de la tira ya que, si así sucediese, se dificultaría el lavado óptimo (depuración) de la tira reactiva.

NOTA: si el flujo de sangre que sube por la tira reactiva parece atascarse o está a menos de la mitad de la longitud de la tira al cabo de un (1) minuto, añada una (1) gota adicional del reactivo A a la almohadilla blanca que se encuentra en la parte inferior de la tira reactiva (por debajo de la almohadilla de muestra a la que se agregó la sangre).

- 4 En el momento inmediatamente posterior a que la muestra de sangre alcance la base de la almohadilla blanca absorbente que se encuentra en la parte superior de la tira reactiva, añada **LENTAMENTE cuatro (4) gotas en caída libre** del reactivo A a la almohadilla de lavado que se encuentra en la parte superior izquierda del dispositivo de pruebas, dejando que la almohadilla absorba cada gota antes de añadir la siguiente. Tenga en cuenta que la tercera y cuarta gotas podrían no absorberse por completo en la almohadilla.
- 5 Cuando la muestra haya alcanzado la base de la almohadilla blanca absorbente en la parte **superior** de la tira reactiva, quite el revestimiento adhesivo del borde derecho del dispositivo y cierre el dispositivo. Esto permite que el reactivo A limpie (depure) la muestra de sangre de la tira reactiva. Para garantizar un buen cierre del dispositivo y el flujo de la prueba, presiónese con mucha firmeza a lo largo de todo el borde que está a la derecha de la ventana de resultados.





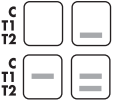
- 6 Lea el resultado de la prueba a través de la ventana de visualización al cabo de 15 minutos de **haber cerrado el dispositivo para la prueba.** Los resultados leídos antes o después de 15 minutos podrían ser inexactos.

Nota: cuando lea los resultados de la prueba, incline el dispositivo para reducir el reflejo de la ventana de resultados, si fuese necesario.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultados de la prueba válidos

La línea de control (C) aparecerá en todas las pruebas válidas y, cuando no esté presente, los resultados de la prueba se interpretan del siguiente modo. Tenga en cuenta que la aparición de cualquier línea de prueba, incluso aunque sea muy leve, indica un resultado positivo.

PRUEBA	RESULTADOS	DESCRIPCIÓN / INTERPRETACIÓN
Positivo T1		Resultado positivo de <i>P. falciparum</i> (P.f.)
Positivo T2		Resultado positivo de <i>P. vivax</i> (P.v.) o <i>P. malariae</i> (P.m.) o <i>P. ovale</i> (P.o.) En algunos casos la aparición de solo la línea T2 podría indicar una infección mixta con dos o más P.v., P.m. y P.o.
Positivo T1 + T2		Resultado positivo de <i>P. falciparum</i> (P.f.) En algunos casos la aparición de las líneas T1 y T2 podría indicar una infección mixta de P.f. con otras especies.
Ninguna línea T1 ni T2		Resultado negativo (no se detectaron antígenos de malaria)
Resultados de la prueba inválidos y/o no interpretables		Se considera que la prueba es inválida cuando no aparece la línea de control (C), con independencia de la aparición de línea(s) de prueba.

Se considera que la prueba es no interpretable si el color de fondo dificulta la lectura del resultado de la prueba a los 15 minutos. Pueden darse pruebas inválidas o no interpretables debido a la adición de la muestra o del reactivo A inapropiada.

Consulte la sección relativa al Procedimiento de la prueba y la Precaución n.º 5 antes de repetir la prueba con un nuevo dispositivo. Llame al servicio técnico si el problema persiste.

INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS

Resultado	Resultado sugerido
Positivo T1	Positivo únicamente para el antígeno de la proteína <i>P. falciparum</i>
Positivo T2	Positivo únicamente para el antígeno de la malaria, lo que representa <i>P. vivax</i> o <i>P. malariae</i> o <i>P. ovale</i> o una mezcla de estos. No es posible diferenciar las especies.
Positivo T1 y T2	Positivo para el antígeno de la proteína <i>P. falciparum</i> . En algunos casos, puede representar una mezcla del antígeno <i>P. falciparum</i> con el antígeno de proteína <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> o <i>P. ovale</i> . No es posible diferenciar entre una infección únicamente por P.f. y una infección mixta con un contenido de P.f. y otra especie de malaria con esta prueba. Deberá recurrirse a la microscopía para efectuar tal determinación, así como para diferenciar entre las especies de <i>Plasmodium</i> no <i>falciparum</i> .
Negativo	Presunto negativo de antígenos de malaria. No se puede descartar una infección causada por malaria. El antígeno de malaria en la muestra podría estar por debajo del límite de detección de la prueba. Los resultados negativos deben confirmarse mediante una microscopía de frotis fino/grueso.

LIMITACIONES

Un resultado de prueba negativo no excluye la infección con malaria, particularmente a niveles bajos de parasitemia. Por tanto, los resultados obtenidos con la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® deberían utilizarse en conjunción con otras conclusiones clínicas y de laboratorio para realizar un diagnóstico exacto. Al igual que a menudo se hace en las pruebas al microscopio en serie, puede recogerse otra muestra y hacersele de nuevo una prueba.³

La prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® detecta el antígeno de organismos de malaria viables y no viables, incluyendo los gametocitos⁴ y los parásitos aislados de *P. falciparum*.⁵ El rendimiento de la prueba depende de la carga de antígenos en la muestra y podrá no guardar una relación directa con la microscopía realizada sobre la misma muestra.

El rendimiento de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® no ha sido determinado para la monitorización del tratamiento de la malaria. Podría detectarse un antígeno plasmodium residual durante varios días tras la eliminación del parásito por el tratamiento contra la malaria.⁴

Las muestras con valores positivos de factor reumatoide (Fr) podrían producir resultados de falso positivo en la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW®. Los factores reumatoideos son autoanticuerpos, y los valores de Fr positivos se asocian con trastornos autoinmunitarios agudos, tales como la artritis reumatoide, así como con infecciones víricas crónicas (como la hepatitis C) e infecciones parasitarias.⁶ Además, los valores de Fr positivos están presentes en una proporción del 1 al 4% de la población general.⁷ Al igual que otras pruebas de detección rápida del antígeno de la malaria⁸, la prueba BinaxNOW® ha revelado que genera resultados de falso positivo en muestras de algunos individuos con valores de Fr positivos (consultar la sección de “Características de rendimiento”).

La prueba analítica de la reactividad evidencia que la línea de pruebas palúdicas (T2) en la prueba BinaxNOW® puede detectar las cuatro especies de malaria (P.f., P.v., P.o., o P.m.). Sin embargo, durante los ensayos clínicos, se generaron insuficientes datos para dar soporte a afirmaciones de rendimiento para la detección de P.m. o P.o. Las afirmaciones del rendimiento clínico de esta prueba se han hecho únicamente para la detección del P.f. y el P.v.

Esta prueba no ha sido concebida para el reconocimiento preventivo de pacientes asintomáticos.

VALORES ESPERADOS

La malaria es una enfermedad parasitaria grave y un importante problema sanitario en gran parte de los trópicos y los subtropics. El índice de resultados positivos encontrados durante las pruebas para la detección de la malaria depende de muchos factores, incluido el método de recogida de la muestra, el método de prueba utilizado, la ubicación geográfica y la prevalencia de la enfermedad en áreas específicas. La infección por *P. falciparum* se considera la más grave y con frecuencia es mortal, mientras que las infecciones con otras especies como *P. vivax* normalmente son menos mortales.²

En un estudio clínico llevado a cabo en 2001 en zonas en las que la malaria se consideraba endémica, la prevalencia media del *P. falciparum* (determinado mediante microscopía) en pacientes sintomáticos fue del 14%, y la prevalencia media del *P. vivax* fue del 29%. La prevalencia del *P. ovale*, *P. malariae*, e infecciones mixtas de P.f. y P.v. fue significativamente menor, totalizando menos de un 2% de la población a la que se le realizaron las pruebas. Cuando únicamente aparece la línea palúdica (T2) en la ventana de resultados de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW®, es probable que la infección se deba a la presencia de P.v., más que de P.m. o P.o., dada la incidencia relativamente baja de estas dos especies en la mayor parte de las zonas del mundo. Algunas zonas del Oeste de África, donde el P.o. es común, y el P.v. es raro, podrían ser una excepción a esta regla general.^{8,9}

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en el Este de los EE. UU. en 2005 – 2006, se analizaron mediante la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® 217 muestras de sangre entera, recogidas de pacientes adultos hospitalizados y pacientes externos con fiebre o historial de fiebre. Doscientos dieciséis (216 – 99,5%) de esos presuntos pacientes negativos, que vivían en zonas con baja incidencia de malaria, generaron resultados negativos de la prueba BinaxNOW®.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Rendimiento clínico de las muestras: Sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® – Población endémica:

El rendimiento de la prueba BinaxNOW® se comparó con la microscopía de malaria Giemsa en un estudio multicentro, prospectivo, realizado en el año 2001 fuera de los EE. UU., en regiones en que la malaria se consideraba endémica. Se recogieron un total de 4.122 muestras de sangre entera de pacientes que presentaban síntomas similares a los de la malaria, y se evaluaron en la prueba BinaxNOW®. La microscopía se consideraba positiva únicamente cuando se detectaban formas asexuales de malaria, ya que las formas asexuales (no gametocitos) son indicadoras de una infección activa.

Un cuarenta y cuatro por ciento (1.796/4.122) de la población a la que se le realizó la prueba arrojó un resultado de malaria positivo al microscopio, incluidos 557 pacientes con P.f., 1.187 con P.v., 16 con P.m., 2 con P.o. y 34 con infecciones mixtas de P.f./P.v. Un cincuenta y nueve por ciento de los pacientes fueron hombres, 41% mujeres, 19% niños (<18 años) y 81% adultos (≥18 años). El rendimiento de la prueba BinaxNOW® para la detección de las especies individuales de malaria y de infecciones mixtas de P.f./P.v. se resume a continuación.

No se observaron diferencias en el rendimiento de la prueba de malaria BinaxNOW® por razones de la edad o el sexo del paciente. La especificidad de la prueba BinaxNOW® para el P.f. tendió a ser ligeramente más baja (89,4%) en el 5% de pacientes que estaban bajo tratamiento farmacológico contra la malaria que en los pacientes a los que no se estaba administrando ningún tratamiento (94,4%), pero esto no alcanza significación estadística.

El rendimiento de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® sobre muestras con bajo hematocrito y con altos valores hematocriticos fue equivalente a su rendimiento en la totalidad de la población del estudio.

Detección del P.f. Infección

La sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.f. frente a una microscopía se presenta a continuación. Se evaluó la sensibilidad a partir de los niveles de parasitemia (parásitos por µl) observados al microscopio.

Sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.f. frente a la microscopía

SENSIBILIDAD PARA EL P.f.

Nivel de parasitemia	% Sensibilidad	95% IC
> 5000	99,7% (326/327)	98-100%
1000 – 5000	99,2% (126/127)	96-100%
500 – 1000	92,6% (25/27)	76-99%
100 – 500	89,2% (33/37)	75-97%
0 – 100	53,9% (21/39)	37-70%
Global	95,3% (531/557)	93-97%

ESPECIFICIDAD PARA EL P.f.

% Especificidad	95% IC
94,2 % (3297/3500)	93-95%

Detección de P.v. Infección

La sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.v. frente a una microscopía se presenta a continuación. Se evaluó la sensibilidad a partir de los niveles de parasitemia (parásitos por µl) observados al microscopio. Hubo 68 muestras que generaron dos líneas de prueba BinaxNOW® que fueron positivas al microscopio únicamente para P.v. Cuando esas muestras se incluyen en el cálculo real positivo, la sensibilidad de la prueba BinaxNOW® para la detección global de P.v. se incrementa del 68,9% al 74,6% (886/1.187).

Sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.v. frente a la microscopía

SENSIBILIDAD PARA EL P.v.

Nivel de parasitemia	% Sensibilidad	95% IC
> 5000	93,5% (462/494)	91-96%
1000 – 5000	81,0% (277/342)	76-85%
500 – 1000	47,4% (37/78)	36-59%
100 – 500	23,6% (34/144)	17-31%
0 – 100	6,2% (8/129)	3-12%
Global	68,9% (818/1187)	66-72%

ESPECIFICIDAD PARA EL P.v.

% Especificidad	95% IC
99,8% (2863/2870)	99-100%

Detección de P.m. y P.o. Infección

La sensibilidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.m. fue del 43,8% (7/16) y del 50% (1/2) para la detección del P.o. Cuando se incluyeron en el cálculo positivo real cinco muestras positivas al microscopio de P.m. que generaron dos líneas de prueba en la prueba BinaxNOW®, la sensibilidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.m. se incrementó del 43,8% al 75,0% (12/16).

Detección de P.f./P.v. mixto Infección

Treinta y cuatro muestras dieron resultados positivos al microscopio de P.f. y P.v. a partir de la detección de formas asexuales de ambas especies. La prueba BinaxNOW® detectó 32 de esas muestras generando ambas líneas de prueba, para una sensibilidad del 94,1% (95% IC de 81-98%).

P.f. y P.v. Límites de detección:

En el estudio anteriormente descrito, el límite clínico de detección (LDD) de la prueba BinaxNOW® para el P.f., definido como el nivel de parasitemia en sangre infectada que produce un resultado positivo en los resultados de la prueba BinaxNOW®, se determinó como 1.001 – 1.500 parásitos por µl, y el LDD clínico para el P.v. se determinó como 5.001 – 5.500 parásitos por µl.

Rendimiento clínico de las muestras: Sensibilidad y especificidad de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® utilizando una extracción venosa y muestras obtenidas mediante una punción en el dedo – Población endémica:

En un estudio prospectivo llevado a cabo en el año 2003 fuera de los EE. UU. se comparó el rendimiento de la prueba BinaxNOW® en muestras obtenidas a partir de una extracción de sangre venosa y de sangre mediante punción en el dedo, con una microscopía de malaria Giemsa en una región en que la malaria se consideraba endémica. Con la prueba BinaxNOW® se evaluaron muestras de sangre entera, recogidas por punción en vena y en el dedo de 787 pacientes que se presentaron con síntomas parecidos a los de la malaria. La microscopía se consideró positiva únicamente cuando se detectaron formas asexuales de malaria, ya que las formas asexuales (no gametocitos) son indicadoras de una infección activa.

Se excluyeron del análisis las muestras que fueron positivas al microscopio para P.m. o P.o. y aquellas que fueron una mezcla de P.f. y P.v. La sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.f. y P.v. frente a la microscopía en el caso de las 782 muestras restantes recogidas mediante una punción en vena, y las 784 muestras restantes recogidas mediante una punción en el dedo, se presenta a continuación.

Sensibilidad y especificidad de la prueba BinaxNOW® para la detección del P.f. y P.v. frente a la microscopía en muestras recogidas mediante extracción de sangre venosa y punción en el dedo

Muestras por extracción venosa				
	% Sens	95 % IC	% Espec	95 % IC
P. f.	100% (81/81)	96-100%	94,7% (664/701)	93-96%
P.v.	81,6% (102/125)	74-87%	99,7% (655/657)	99-100%

Muestras por punción en el dedo				
	% Sens	95 % IC	% Espec	95 % IC
P. f.	98,8% (82/83)	94-100%	90,4% (634/701)	88-92%
P.v.	80,6% (104/129)	73-87%	99,5% (652/655)	99-100%

Rendimiento clínico de las muestras: Especificidad de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® – Población no endémica:

En un estudio prospectivo realizado en el Este de los EE. UU. en 2006-2007, se comparó el rendimiento de la prueba BinaxNOW® con la microscopía de malaria Giemsa. Cien (100) muestras de sangre entera recogidas de pacientes febriles fueron evaluadas con la prueba BinaxNOW® y también al microscopio. Las 100 muestras resultaron ser negativas para la malaria al microscopio, y 99 de esas muestras generaron resultados negativos en la prueba BinaxNOW®, dando como resultado una especificidad del 99% (99/100) en esta población de baja incidencia. A continuación se presenta la especificidad de la prueba BinaxNOW® frente a la microscopía.

Especificidad de la prueba de malaria BinaxNOW® frente a la microscopía

	-/-	-/+	% Espec	95% IC
P.f.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Reactividad analítica:

Las cuatro especies de malaria que infectan a humanos, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) y *Plasmodium malariae* (P.m.), dieron positivo en la prueba para la detección de malaria BinaxNOW® en las concentraciones que se indican a continuación:

Especie	Concentración de parásitos por µl de sangre entera
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Especificidad analítica (reactividad cruzada):

Para determinar la especificidad analítica de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® se analizaron 28 microorganismos patógenos (7 bacterias, 5 protoistas y 16 virus) que podrían estar presentes en la sangre entera. Todos ellos resultaron negativos al hacer la prueba en las concentraciones que se indican a continuación.

TIPO	PATÓGENO ANALIZADO	CONCENTRACIÓN ANALIZADA
Bacteria	<i>Borrelia burgdorferi</i> (cepa N40)	2,3 x 10 ⁶ organismos/ml
	<i>Leptospira interrogans</i> (icterohemorragia)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml
	<i>Leptospira biflexa</i> (andamana)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismos/ml
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismos/ml
Protistas	<i>Babesia microti</i> (cepa RMNS)	4,4 x 10 ⁷ parásitos/ml
	<i>Trypanosoma cruzi</i> (cepa Y)	1,3 x 10 ⁴ parásitos/ml
	<i>Leishmania donovani</i>	1,0 x 10 ⁴ parásitos/ml
	<i>Leishmania infantum</i>	1,0 x 10 ⁴ parásitos/ml
	<i>Leishmania chagasi</i>	1,0 x 10 ⁴ parásitos/ml
	Virus	Citomegalovirus (CMV) (AD1 69)
Virus Epstein-Barr (VEB)		1,1 x 10 ⁴ copias/ml
Virus del dengue - Pac Oeste 74		1,2 x 10 ³ UFP/ml
Virus del dengue - S16803		3,9 x 10 ⁴ UFP/ml
Virus del dengue - CH53489		1,3 x 10 ⁴ UFP/ml
Virus del dengue - TVP360		1,4 x 10 ³ UFP/ml
Virus de la fiebre amarilla		7,9 x 10 ⁴ UFP/ml
Virus del Oeste del Nilo		1,6 x 10 ³ UFP/ml
Virus Chikungunya		4,0 x 10 ³ UFP/ml
Virus de Ross-River		1,0 x 10 ⁴ UFP/ml
Gripe A - Bayern/7/95		2,5 x 10 ⁷ DICT ₅₀ /ml
Gripe B - Victoria/2/87		1,0 x 10 ⁷ DICT ₅₀ /ml
VIH-1 (Subtipo B)		1,4 x 10 ⁵ copias/ml

TIPO	PATÓGENO ANALIZADO	CONCENTRACIÓN ANALIZADA
Virus	Hepatitis B	$2,0 \times 10^3$ UI/ml
	Hepatitis C	$1,9 \times 10^2$ UI/ml
	Virus de la rubéola	$\geq 2,0 \times 10^2$ DICT ₅₀ /ml

Interferencia de componentes exógenos de la sangre:

Se evaluaron con la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® las siguientes sustancias que podrían introducirse artificialmente en la sangre entera en las concentraciones que se indican y no se encontró que afectasen al rendimiento de la prueba. Nota: los efectos analíticos de esos fármacos sobre la prueba BinaxNOW® se estudiaron tomando sangre entera y añadiéndole cantidades a altas concentraciones terapéuticas y analizando después esas muestras. Los efectos de los metabolitos clínicos de esos fármacos sobre las pruebas no fueron estudiados.

Tipo de sustancia	Sustancia	Concentración
Fármacos contra la malaria (prevención)	Mefloquina (Lariam®)	1 mg/ml
	Doxiciclina* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Cloroquina	1 mg/ml
	Sulfato de hidroxocloroquina	1 mg/ml
	Paludrina (Praguani®)	1 mg/ml
	Primaquina	1 mg/ml
	Quinina	1 mg/ml
Antibiótico (tratamiento)	Sulfadoxina y Pirimetamina (Fansidar®)	1 mg/ml
	Amoxicilina (Trimox®)	0,1 mg/ml
	Cefalexina	0,1 mg/ml
	Ciprofloxacina	0,1 mg/ml
Antiinflamatorios Fármacos (tratamiento)	Eritromicina	0,1 mg/ml
	Aspirina	1 mg/ml
	Paracetamol	1 mg/ml
	Ibuprofeno (AINE)	1 mg/ml

* La doxiciclina también se utiliza como antibiótico, normalmente en una dosis más baja que la probada en este estudio.

Interferencia de componentes endógenos de la sangre:

La prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® ha sido evaluada para conocer la posible interferencia de altos niveles de componentes endógenos de la sangre, a partir de las pautas descritas en CLSI EP7. Se analizaron muestras de sangre EDTA con un contenido de hemoglobina, proteína, bilirrubina (conjugada y sin conjugada), o triglicéridos, en concentraciones por encima de los niveles fisiológicos. Ninguno de los componentes endógenos de la sangre afectó al rendimiento de la prueba.

Interferencia de afecciones no relacionadas:

Para evaluar el impacto de las afecciones no relacionadas sobre la especificidad de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® se analizaron 116 muestras de sujetos con distintas afecciones médicas no relacionadas con la malaria. Solo cinco (5) de las 116 muestras analizadas produjeron un resultado de falso positivo en la prueba BinaxNOW®, cuatro (4) fueron de sujetos de los que se conocía el factor reumatoide y uno (1) de un sujeto con un valor positivo de anticuerpo anti-ratón humano (human anti-mouse antibody, HAMA).

Afección médica	Número de muestras analizadas	Resultados negativos de la prueba BinaxNOW®	Resultados positivos de la prueba BinaxNOW®
Factor reumatoide	50	46	4
Anticuerpo anti-ratón humano (HAMA)	29	28	1
Anticuerpo antinuclear (Anti-nuclear Antibody, ANA)	30	30	0
Lupus eritematoso sistémico (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)	7	7	0

Además, se encontró que 20 muestras de sangre con elevados niveles leucocitarios, con unos índices de 24×10^6 – 87×10^6 glóbulos blancos por ml, evaluadas en la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® no afectaron al rendimiento de la prueba.

Estudio de reproducibilidad

Se llevó a cabo un estudio con ocultación de la prueba para la detección de la malaria BinaxNOW® en tres centros distintos utilizando paneles de especímenes codificados en ciego que contenían muestras negativas, en el límite de detección, y de bajo positivo para el P.f. y P.v. Los participantes analizaron cada muestra en múltiples ocasiones en 3 días diferentes. Hubo un 97% (140/144) de consenso con los resultados esperados de la prueba, sin diferencias significativas dentro de cada análisis (las réplicas fueron analizadas por un operario), entre análisis (tres días distintos), entre centros (3 centros), ni entre operarios (6 operarios). El porcentaje global de detección de cada muestra se resume a continuación.

Porcentaje global de detección de P.f. y P.v. Muestras

Muestra Tipo	Bajo Positivo	LDD	Negativo
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*Un operador llamado un negativo samle un P.f. positivo.

ORDENAMIENTO INFORMACIÓN

Información de pedido:

660-000 Equipo de prueba para malaria 25
66005 Equipo de prueba para malaria 5

Datos de contacto:

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 EE. UU.
Tel.: 303-530-3888, Fax: 207-730-5710

TILSIGTET BRUG

BinxNOW[®] malariatesten er en *in vitro* immunokromatografisk analyse til kvalitativ detektion af *Plasmodium*-antigener, der cirkulerer i humant venøst og kapillært EDTA fuldblod hos individer med tegn og symptomer på malaraiinfektion. Testen er testet mod det histidinrige protein II (HRPII) antigen, som er specifikt for *Plasmodium falciparum* (Pf.) og et pan-malariaantigen, fælles for alle fire malariearter, som kan inficere mennesker - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.) og *P. malariae* (P.m.). Det skal bidrage til at foretage en hurtig diagnose af humane malaraiinfektioner og til at foretage differential diagnose af *Plasmodium falciparum* (Pf.) infektioner fra andre og mindre smitsomme malaraiinfektioner. Negative resultater skal bekræftes ved tynd / tyk smear mikroskopi.

Klinisk performance er ikke fastslået tilstrækkeligt for *P. ovale* (P.o.) og *P. malariae* (P.m.). Brugeren skal bestemme performancekarakteristika for denne test med disse *plasmodium*-arter.

Testen er ikke beregnet til brug ved screening af asymptomatiske populationer.

RESUME OG FORKLARING AF TESTEN

Malaria er en udbredt parasitær sygdom, der er endemisk i mange lande i forskellige dele af verden. Hvert år forårsager det op til 3 millioner dødsfald og knap 5 milliarder tilfælde af klinisk sygdom på verdensplan.¹

Diagnose af malaria ved hjælp af traditionelle mikroskopimetoder kan være problematisk og kræver præcis og omhyggelig mikroskopi. Tynd og tyk smear til malariedadetektion er arbejdsintensiv og kræver kyndig håndtering. Der kræves en erfaren tekniker til at udføre en korrekt fortolkning. Selv under ideelle forhold er mikroskopisk undersøgelse af pletted blodsmear mindre end 100% følsomt.

BinxNOW[®] malariatesten er en simpel, hurtig test til at diagnosticere malaria med fuldblod, der er indsamlet med fingerprik eller prøvetagning fra vene. Det dobbelte linjeformat gør det muligt at detektere malariparasitter og skelne *Plasmodium falciparum* (Pf.) fra andre mindre smitsomme malariearter. Testen kan ikke bruges til at skelne malaraiinfektion med en enkelt art fra en infektion med flere arter. God klinisk praksis foreskriver, at der udføres mikroskopi for at bestemme dette og for at skelne mellem non-falciparum *Plasmodium* arterne.

Det er vigtigt, at læger er opmærksomme på, at der kræves empirisk behandling for *P. falciparum*, hvis tegn og symptomer blandt enkeltstående personer beret-

tiger umiddelbar terapi.² Der kan opstå livstruende skade på et organ, hvis der ikke behandles i tide.

PROCEDURENS PRINCIPPER

BinxNOW[®] malariatesten er en immunokromatografisk membrananalyse, der bruger monoklonale antistoffer til at detektere *Plasmodium falciparum* antigen og pan-malaria antigen (et antigen, som alle *Plasmodium* arter har til fælles, og som forårsager malaria hos mennesker) i venøse og kapillære fuldblodprøver. Disse antistoffer og en kontrol immobiliseres på en membransupport som tre separate linjer og kombineres med en prøvepude, der præpareres med visualiserende partikler konjugeret til kontrol- og anti-malaria antistoffer for at lave en teststrimmel. Denne teststrimmel monteres i en bogformet, hængslet testenhed sammen med vaskepuder og absorberende puder, der skal hjælpe med at klare membranen, når enheden lukkes.

Testen udføres ved at komme fuldblod på prøvepuden. Malariaantigen, som findes i prøven, reagerer og binder det konjugerede anti-malaria antistof. Reagens A føjes til bunden af teststrimlen og lader antigen-konjugat kompleksene bevæge sig langs teststrimlen, hvor de fanges af de immobiliserede antistoffer, som udgør testlinjerne. Immobiliseret kontrolantistof fanger kontrolkonjugat, hvilket danner kontrollinjen. Når blodprøven har bevæget sig hele vejen hen langs teststrimlen, lukkes enheden, så reagens A, der er kommet på vaskepuden, kan klare teststrimlen for overskydende blod.

Testresultater tolkes ved tilstedeværelse eller fravær af synligt påviselige lyserviolette linjer. Et positivt testresultat, som aflæses efter 15 minutter, vil omfatte detektion af både prøvelinjen (eller prøvelinjerne) og kontrollinjen. Et negativt testresultat, som aflæses efter 15 minutter, vil kun vise kontrollinjen, hvilket angiver, at ikke blev detekteret malaraiantigener i prøven. Udeblivelse af kontrollinjen indikerer, at prøven er ugyldig, uanset om prøvelinje(r) vises eller ej.

REAGENSER OG MATERIALER

Vedlagte materialer

BinxNOW[®] Malaria testkit

Omtale illustration oven på hale - ud bask.

- 1 Testenheder:** En bogformet hængslet testenhed i karten indeholder teststrimler
- 2 Reagens A:** Tris-buffer med vaskemiddel og natriumazid
- 3 Kapillarrør:** EDTA kapillarrør til overførsel af fuldblodsprøver opnået med fingerprik til testenheder

IKKE VEDLAGTE, MEN PÅKRÆVEDE MATERIALER

Lancetter, sterile vudservietter eller puder, ur, timer eller stopur

Bemærk: Ved pipettering af prøven skal der bruges en kalibreret pipette, som kan afgive et volumen på 15 µl.

FORSIGTHEDSREGLER

- Til *in vitro* diagnostisk brug.
- Testenheden skal forblive forsejlet i folieposen, indtil den skal bruges.
- Sættet må ikke anvendes efter udløbsdatoen.
- Blod ikke komponenter fra forskellige partier af kit.
- Prøver og reagens A skal tilføjes som beskrevet i testproceduren for at prøven kan få et optimalt flow, og testen kan give et godt resultat. Der bør træffes følgende forholdsregler, når der tilføjes reagens A til testenheden.
 - Det rigtige volumen reagens A leveres til begge puder på testenheden ved at holde hætteglasset lodret ½ - 1 tomme over puderne og langsomt tilføje frinfaldende dråber.
 - Når reagens A tilføjes til den hvide pude direkte under den lille prøvepude, skal den første dråbe absorberes fuldstændigt i puden, før den anden dråbe tilføjes. En tredje dråbe af reagens A kan tilføjes til denne pude om nødvendigt – se Testprocedure, 3. trin.
- Hvis der bruges venøst blod, blandes prøven ved at slå let på røret eller hætteglasset, og før prøvetagningen foretages, spædes pipettespidsen ved at suge prøven ind i spidsen og presse det ud nogle gange.
- Ved anvendelse af blod, som er opnået med fingerprik, bruges det kapillarrør, som er medleveret i testkitet, til at overføre blodet til testenheden og fylde hele røret op.
- Patientprøver og testenheder skal håndteres som om de kan overføre smitte. Følg gældende forholdsregler vedrørende blodbårne patogener. Undlad at åbne eller genbruge testkortene.
- For stor luftcirkulation (f.eks. luftkonditioneringsanlæg, ventilatorer osv.)

kan sænke prøvens flowhastighed. Under testens udførelse anbefales det at beskytte enhederne mod stor luftgennemstrømning.

10. Ved tolkning af testresultaterne skal der bruges et lyst, ufiltreret lys.
11. Alle kapillærer og pipetter er engangsemmer – de må ikke bruges sammen med flere forskellige prøver. Forurening af uddelingsudstyr, beholdere eller reagenser kan føre til unøjagtige resultater.
12. Reagens A indeholder natriumazid som konserveringsmiddel. Natriumazid er giftigt, og skal derfor håndteres forsigtigt, og indtagelse og hudkontakt skal undgås. Det kan reagere med bly og kobber i vandrer og derved danne eksplosive metalazider. Skyl med rigelige mængder vand, når et uønsket reagens kasseres.

OPBEVARING OG STABILITET

Opbevar kit ved 2-37°C (36-98,6°F). BinaxNOW® malaritestkittet og reagenserne er stabile indtil de udløbsdatoer, der er angivet på yderemballagen og beholderne, når det opbevares som angivet.

KVALITETSKONTROL

Daglig kvalitetskontrol:

BinaxNOW® malaritesten har indbyggede procedurekontroller. Til daglig kvalitetskontrol anbefaler fabrikanten, at der føres en log over disse kontroller for hver testkørsel.

Procedurekontroller:

- A. Den lyserød-lilla linje i "C" (kontrol)-positionen i en afprøvet enhed kan betragtes som en intern positiv procedurekontrol. Hvis prøven flyder, og reagenserne virker, vil denne linje altid fremstå.
- B. Hvis baggrundsfarven forsvinder fra resultatvinduet, indikerer det en negativ baggrundskontrol. Baggrundsfarven i vinduet bør blive svagt lyserød til hvid inden for 15 minutter. Baggrundsfarven forhindrer ikke aflæsningen af testen.

Eksterne positive og negative kontroller:

God laboratoriepraksis foreskriver, at positive og negative kontroller køres med hver ny forsendelse eller parti for at sikre, at:

- testreagenserne virker, og
- testen udføres korrekt

Til uddannelsesformål anbefales det, at alle førstegangsbrugere af testen foretager en ekstern kontrol, inden der køres patientprøver.

En negativ kontrol kan udføres ved at bruge en gruppe på 3 - 5 EDTA fuld-blodprøver fra antagede malarie-negative individer. En positiv kontrol kan udføres ved at bruge en EDTA blodprøve, der ved standard malarimikroskopi er bekræftet at være positiv for *P. falciparum*.

Det kan være påkrævet at teste andre kontroller i overensstemmelse med:

- lokale, statslige og/eller føderale bestemmelser,
- akkrediteringsgrupper og/eller
- dit eget laboratoriums standard kvalitetssikringsprocedurer.

Patientresultaterne må ikke rapporteres, hvis der ikke opnås korrekte kontrolresultater. Henvend sig til jeres lokal distributør.

INDSAMLING OG HÅNDTERING AF PRØVER

Prøvetagning af veneblod udføres med standardproceduren for venepunktur og indsamles i et EDTA-rør. Afprøv fuld-blodprøver hurtigst muligt efter prøvetagning. Hvis testen ikke kan udføres med det samme, kan blodet opbevares i op til tre dage ved 2-30°C (36-86°F). Hvis blodprøven sættes i køleskab, skal den nå op på stuetemperatur (15-30°C) før testning. Bland forsigtigt før testningen. Hvis det er nødvendigt at foretage en mikroskopisk bekræftelse af et BinaxNOW® negativt testresultat for en venøs blodprøve, der har været sat til opbevaring, skal der benyttes passende kriterier for håndtering af de prøver, der bruges til mikroskopi. I visse tilfælde kan det være nødvendigt at fremskaffe en frisk prøve fra patienten.

For at tage kapillært blod ved at prikke hul på en finger rengøres stedet med en steril vadserviet eller pude, hvorefter det aftørres. Brug en lancet til at prikke hul på huden og tag blodet direkte ind i det EDTA kapillærør, der følger med testkittet. Fyld hele kapillærøret med blod, og anvend det med det samme.

TESTPROCEDURE

Se afsnittet Indsamling og håndtering af prøver med henblik på information om prøvetagning. Sørg for, at alle blodprøver er opvarmet til stuetemperatur før brug. Omtale illustration oven på hale - ud buske.

Tag testenheden ud af folieposen lige inden brug. Åbn enheden og læg den fladt på arbejdsfladen.

- 1 Hvis der bruges en kapillær blodprøve, hældes blodet langsomt fra kapillærøret til det dækker hele den **LILLA** prøvepude i enhedens højre side. Dette gøres ved at holde kapillærøret lodret og forsigtigt trykke enden mod den lilla pude på flere steder. Når puden er mættet, kasseres kapillærøret på forsvarlig vis. Testen kræver ikke nødvendigvis alt det blod, der er indsamlet i kapillærøret. Gå til 2. trin.

Hvis der bruges en venøs blodprøve, spædes pipetterøret ved at suge prøven op og presse den ud nogle gange. Tilføj derpå **langsomt** 15 µl blod til den nederste halvdel af den **LILLA** prøvepude. Gå til 2. trin.

VIGTIGT: Forkert tilføjelse af prøve kan resultere i en test, der er ugyldig eller ikke kan fortolkes.

- 2 Der er en **hvid** pude lige under den lilla prøvepude. Hold reagens A flasken lodret og tilføj **to (2) fritfaldende dråber** af reagens A til denne hvide pude. **Lad den første dråbe blive absorberet i puden, for den næste dråbe tilføjes.** Der må **ikke** føjes reagens A direkte til den lilla pude.
- 3 Lad blodprøven gå hele vejen op gennem teststrimlen. **Undlad** at lade blodet løbe ind i eller under den absorberende pude i **toppen** af strimlen, da det vil forhindere en optimal vaskning (clearance) af teststrimlen.

BEMÆRK: Hvis blodstrømmen op gennem teststrimlen lader til at gå i stå eller er mindre end halvejs op gennem teststrimlen efter ét (1) minut, føjes én (1) yderligere dråbe reagens A til den hvide pude i bunden af teststrimlen (under den prøvepude, hvor blodet blev tilføjet).

- 4 Lige før blodprøven når bunden af den hvide absorberende pude, der sidder i toppen af teststrimlen, skal der **LANGSOMT** føjes **fire (4) fritfaldende dråber** af reagens A til vaskepuden i den øvre venstre side af testenheden, så hver dråbe kan absorberes ind i puden, inden den næste tilføjes. Bemærk, at den tredje og fjerde dråbe ikke nødvendigvis absorberes helt ind i puden.
- 5 Når prøven lige netop når bunden af den hvide absorberende pude i **toppen** af teststrimlen, fjernes den selvklæbende liner fra enhedens højre kant, hvorpå enheden lukkes. Derved kan reagens A vaske (clear) blodprøven af

teststrimlen. For at sikre, at enheden lukker ordentligt, og at testflowet er tilfredsstillende, presses der solidt langs hele kanten til højre for resultatvinduet.




- 6 Aflæs testresultatet i resultatvinduet 15 minutter efter, at testenheden er lukket. Resultater, der aflæses før eller efter de 15 minutter, kan være uøjagtige.

Bemærk: Ved aflæsning af testresultater kan enheden evt. vippe for at mere genskin i resultatvinduet.

TOLKNING AF RESULTATER

Gyldige testresultater

Kontrollinjen (C) vises for alle gyldige tests og, når den forekommer, fortolkes testresultaterne på følgende måde. Bemærk, at tilstedeværelsen af en hvilken som helst testlinje, selv når den er meget svag, angiver et positivt resultat.

TEST	RESULTATER	BESKRIVELSE / FORTOLKNING
T1 positiv		Positivt resultat for <i>P. falciparum</i> (P.f.)
T2 positiv		Positivt resultat for <i>P. vivax</i> (P.v.) eller <i>P. malariae</i> (P.m.) eller <i>P. ovale</i> (P.o.) I nogle tilfælde er det kun fremkomsten af T2 linjen, der angiver en blandet infektion med to eller flere P.v., P.m. og P.o.
T1 + T2 positiv		Positivt resultat for <i>P. falciparum</i> (P.f.) I nogle tilfælde er det fremkomsten af både T1 og T2 linjerne, der angiver en blandet infektion af P.f. med en anden art.

Ingen T1 eller T2 linjer



Negativt resultat (ingen malaria antigener blev detekteret)

Ugyldige og/eller ufortolkelige testresultater



Testen er ugyldig, hvis kontrollinjen (C)-linjen ikke fremkommer, uanset om en eller flere testlinjer er til stede.

Testen er ufortolkelig, hvis baggrundsfarven hindrer aflæsningen af testresultatet efter 15 minutter. Ugyldige eller ufortolkelige tests kan forekomme ved forkert tilføjelse af prøve eller reagens A. Se afsnittet Testprocedure og forholdsregel nr. 5, før der testes med en ny enhed. Ring til Teknisk service, hvis problemet vedvarer.

RAPPORTERING AF TESTRESULTATER

Resultat	Foreslået rapport
T1 positiv	Positiv for <i>P. falciparum</i> protein antigen udelukkende
T2 positiv	Positiv for malaria protein antigen, der repræsenterer <i>P. vivax</i> eller <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> eller en blanding af disse. Det er ikke muligt at skelne mellem arterne.
T1 og T2 positiv	Positiv for <i>P. falciparum</i> protein antigen. I nogle tilfælde kan dette udgøre en blanding af <i>P. falciparum</i> antigen med <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> protein antigen. Denne test gør det ikke muligt at skelne mellem en infektion, der kun er P.f. og en blandet infektion, som indeholder P.f. og en anden malariaart. Der skal udføres mikroskopi for at bestemme dette og for at skelne mellem andre arter end <i>Plasmodium falciparum</i> .

Negativ

Antageligt negativ for malaria antigener. Infektion fra malaria kan ikke udelukkes. Malaria antigen i prøven kan ligge under testens detektionsgrænse. Negative resultater skal bekræftes ved tynd / tyk smear mikroskopi.

BEGRÆNSNINGER

Et negativt testresultat udelukker ikke infektion med malaria, særlig ved lave parasitæm-niveauer. Derfor skal resultater, som opnås med BinaxNOW® malariatesten anvendes sammen med andre laboratorie- og kliniske observationer for, at der kan stilles en korrekt diagnose. Som det ofte gøres inden for seriel mikroskopitestning, kan der tages endnu en prøve, som også afprøves.³

BinaxNOW® malariatesten detekterer antigen fra både levedygtige og ikke-levedygtige malariaorganismer, inklusive gametocytter⁴ og isolerede *P. falciparum* parasitter.⁵ Testens ydeevne afhænger af antigenmængden i prøven og vil muligvis ikke stemme overens med mikroskopi udført med samme prøve.

Performance for BinaxNOW® malariatesten er endnu ikke fastslået for overvågningsbehandling af malaria. Tilbageværende plasmodium antigen påvises muligvis i adskillige dage efter udryddelse af parasitten med antimalariabehandling.⁴

Prøver med positiv rheumatoid faktor (RF) titere kan give falsk positive resultater i BinaxNOW® malariatesten. Rheumatoid faktorer er autoantistoffer, og positive RF titere er forbundet med akutte autoimmune lidelser, så som rheumatoid arthritis, og med kroniske virusinfektioner (så som hepatitis C) og parasitiske infektioner.⁶ Derudover findes positive RF titere i 1 til 4% af befolkningen som helhed.⁷ Ligesom andre hurtige malaria antigen detektionstests⁸, er det påvist, at BinaxNOW® testen viser falsk positive resultater i prøver fra visse personer med positive RF titere (se afsnittet Performancekarakteristika).

Analytisk reaktivitetstestning viser, at pan-malaria testlinjen (T2) på BinaxNOW® testen kan detektere alle fire malariaarter (P.f., P.v., P.o. eller P.m.). Under kliniske forsøg blev der imidlertid ikke genereret tilstrækkelige data til at støtte kliniske performancepåstande til detektion af P.m. eller P.o. Kliniske performancepåstande for denne test er kun foretaget for P.f. og P.v. detektion.

Denne test er ikke beregnet til screening af asymptomatiske patienter.

FORVENTEDE VÆRDIER

Malaria er en alvorlig parasitisk sygdom og er et stort sundhedsproblem i en stor del af tropener og subtropener. Mængden af positive resultater, som findes ved malariatesting, afhænger af mange faktorer, inklusive metoden ved prøvetagning, den anvendte testmetode, geografisk lokalitet og sygdomsprævalensen på specifikke lokaliteter. *P. falciparum* infektion betragtes som værende den mest alvorlige og er ofte dødelig, mens infektioner med de øvrige arter, så som *P. vivax* sædvanligvis er mindre fatale.²

I et klinisk forsøg, der blev afholdt i 2001 i områder, der betragtes som værende endemiske for malaria, var den gennemsnitlige prævalens for *P. falciparum* (bestemt ved mikroskopi) i symptomatiske patienter 14%, og den gennemsnitlige prævalens for *P. vivax* var 29%. Prævalensen for *P. ovale*, *P. malariae*, og blandede infektioner med Pf. og Pv. var signifikant mindre og udgjorde mindre end 2% i den testede population. Når kun panmalarialinjen (T2) vises i resultatvinduet ved BinaxNOW® malariatesten, er det sandsynligt, at infektionen skyldes tilstedeværelsen af Pv., snarere end P.m. eller P.o., i betragtning af den relativt lille forekomst af disse to arter i de fleste egne af verden. Dele af Vestafrika, hvor P.o. er almindelig, og Pv. er sjældne, kan være en undtagelse fra denne generelle regel.^{8,9}

I et multicenter forsøg afholdt i det østlige USA i 2005-2006 blev 217 fuldblodsprøver, som indsamledes fra voksne hospitalsindlagte patienter og ambulante patienter med feber eller fortillfælde af feber, testet i BinaxNOW® malariatesten. To hundrede seksten (216–99,5%) af disse antogede negative patienter, der boede i områder med en lav forekomst af malaria, producerede negative BinaxNOW® testresultater.

PERFORMANCEKARAKTERISTIKA

Performance af klinisk prøve – BinaxNOW® malariatesten sensitivitet & specificitet – endemisk population:

Performance af BinaxNOW® testen blev sammenlignet med Giemsa malaria mikroskopi i et multicenter prospektivt forsøg afholdt i 2001 uden for USA i regioner, der betragtes som værende endemiske for malaria. I alt 4.122 fuldblodsprøver indsamlet fra patienter, som havde malaria-lignende symptomer, blev evalueret med BinaxNOW® testen. Mikroskopi blev kun betragtet som værende positiv, når ukendte malariaformer blev detekteret, da ukendte former (ikke gametocyter) er tegn på aktiv infektion.

Fireogfyrre procent (1.796/4.122) af den testede population var mikroskopipositiv for malaria, inklusive 557 patienter med Pf., 1.187 med Pv., 16 med P.m., 2 med P.o. og 34 med blandede Pf./Pv. infektioner. Nioghalvtreds procent af patienterne var mænd, 41% kvinder, 19% pædiatriske (<18 år) og 81% voksne (≥18 år). BinaxNOW® testens performance for detektion af de enkelte malariaarter og for blandet Pf./Pv. infektion er sammenfattet herunder.

Der blev ikke observeret nogen forskelle i BinaxNOW® malariatestens performance på grundlag af patientens alder eller køn. BinaxNOW® testspecificiteten for Pf. ligger lidt lavere (89,4%) i de 5% af patienterne, der var på anti-malaria lægemiddelterapi, end i patienter, der ikke fik terapi (94,4%), men har ikke nået statistisk signifikans.

BinaxNOW® malariatest performance på prøver med lave hæmatocrit- og med høje hæmatocritværdier svarede til dets performance på den samlede forsøgspopulation.

Detektion af Pf. Infektion

BinaxNOW® testsensitivitet og -specificitet til detektion af Pf. vs. mikroskopi er beskrevet herunder. Sensitivitet blev evalueret baseret på niveauerne af parasitæmi (parasitter pr. µl) observeret i mikroskopi.

BinaxNOW® malariatestens sensitivitet og specificitet for P.f. vs. Mikroskopi

SENSITIVITET OVER FOR P.f.

Parasitæminiveau	% sensitivitet	95 % CI (konfidensinterval)
> 5000	99,7% (326/327)	98-100%
1000-5000	99,2% (126/127)	96-100%
500-1000	92,6% (25/27)	76-99%
100-500	89,2% (33/37)	75-97%
0-100	53,9% (21/39)	37-70%
I alt	95,3% (531/557)	93-97%

SPECIFICITET OVER FOR P.f.

% specificitet	95% CI (konfidensinterval)
94,2% (3297/3500)	93-95%

Detektion af Pv. Infektion

BinaxNOW® testsensitivitet og -specificitet til detektion af Pv. vs. mikroskopi er beskrevet herunder. Sensitivitet blev evalueret baseret på niveauerne af parasitæmi (parasitter pr. µl) observeret i mikroskopi. Der var 68 prøver, som genererede BinaxNOW® testlinjer, og de var kun mikroskopipositive for Pv. . Når disse prøver medtages i den sandt positive beregning, øges BinaxNOW® testsensitiviteten for den samlede detektion af Pv. fra 68,9% til 74,6% (886/1.187).

BinaxNOW® malariatestens sensitivitet og specificitet for P.v. vs. Mikroskopi

SENSITIVITET OVER FOR P.v.

Parasitæminiveau	% sensitivitet	95 % CI (konfidensinterval)
> 5000	93,5% (462/494)	91-96%
1000-5000	81,0% (277/342)	76-85%
500-1000	47,4% (37/78)	36-59%
100-500	23,6% (34/144)	17-31%
0-100	6,2% (8/129)	3-12%
I alt	68,9% (818/1187)	66-72%

SPECIFICITET OVER FOR P.v.

% specificitet	95% CI (konfidensinterval)
99,8% (2863/2870)	99-100%

Detektion af P.m. og P.o. Infektion

BinaxNOW® testsensitiviteten var 43,8% (7/16) for detektion af P.m. og 50% (1/2) for detektion af P.o. Når fem P.m. mikroskopipositive prøver, der genererer to testlinjer i BinaxNOW® testen, medtages i den sandt positive beregning, øges BinaxNOW® testsensitiviteten for P.m. fra 43,8% til 75,0% (12/16).

Detektion af blandet P.f./P.v. Infektion

Fireogtredive prøver var både P.f. og P.v. positive ved mikroskopi baseret på detektionen af ukendte former af begge arter. BinaxNOW® testen detekterede 32 af disse prøver ved at generere begge testlinjer, hvilket gav en sensitivitet på 94,1% (95% CI af 81-98%).

P.f. og P.v. Detektionsgrænser:

I det ovenfor beskrevne forsøg blev BinaxNOW® testens kliniske detektionsgrænse (limit of detection, LOD) for P.f., der er defineret som parasitæminiveau i inficeret blod, som producerer positive BinaxNOW® testresultater ca. 95% af tiden, bestemt til at være 1001-1500 parasitter pr. µl, og den kliniske LOD for P.v. blev bestemt til at være 5001-5500 parasitter pr. µl.

Performance af klinisk prøve - BinaxNOW® malariatestens sensitivitet & specificitet ved prøver fra venøs prøvetagning og fingerprik – endemisk population:

Performance af BinaxNOW® testen på prøverne ved både venøs prøvetagning og fingerprik-metoden blev sammenlignet med Giemsa malariamikroskopi i et prospektivt forsøg afholdt i 2003 uden for USA i en region, der betragtes som værende endemisk for malaria. Fuldblodsprøver, både dem der indsamles ved venepunktur og fingerprik fra 787 patienter med malarialignende symptomer, blev evalueret på BinaxNOW® testen. Mikroskopi blev kun betragtet som værende positiv, når ukendte malariformer blev detekteret, da ukendte former (ikke gametocytter) er tegn på aktiv infektion.

Prøver, der var mikroskopipositive for P.m. eller P.o., og dem, der var en blanding af P.f. og P.v. ved mikroskopi, blev udelukket fra analysen. BinaxNOW® testsensitivitet og -specificitet til detektion af P.f. og P.v. versus mikroskopi er vist herunder for de resterende 782 prøver indsamlet via venepunktur og de resterende 784 prøver indsamlet via fingerprik.

BinaxNOW® malariatestens sensitivitet og specificitet for P.f. og P.v. vs. Mikroskopi i venøs prøvetagning og fingerprik-prøver

Prøver fra venøs prøvetagning				
	% sens	95% CI	% spec	95% CI
P. f.	100% (81/81)	96-100%	94,7% (664/701)	93-96%
P.v.	81,6% (102/125)	74-87%	99,7% (655/657)	99-100%

Fingerprik-prøver				
	% sens	95% CI	% spec	95% CI
P. f.	98,8% (82/83)	94-100%	90,4% (634/701)	88-92%
P.v.	80,6% (104/129)	73-87%	99,5% (652/655)	99-100%

Performance for klinisk prøve - BinaxNOW® malariatest specificitet – ikke-endemisk population:

BinaxNOW® testens performance blev sammenlignet med Giemsa malaria mikroskopi i et prospektivt forsøg afholdt i det østlige USA i 2006-2007. Et hundrede (100) fuldblodsprøver, der blev taget fra febrile patienter, blev evalueret med BinaxNOW® testen og med mikroskopi. Alle 100 prøver var negative for malaria ved mikroskopi, og 99 af disse prøver genererede negative BinaxNOW® testresultater, hvilket gav en specificitet på 99% (99/100) i denne lav-indebundne population. BinaxNOW® testspecificitet versus mikroskopi er vist herunder.

BinaxNOW® malariatestspecificitet vs. Mikroskopi

	- / -	+ / -	% spec	95% CI
P.f.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Analytisk reaktivitet:

De fire malariaarter, der inficerer mennesker, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) og *Plasmodium malariae* (P.m.), testede positive i BinaxNOW® malariatesten ved de nedenfor angivne koncentrationer.

Arter	Koncentration i Parasitter pr. µl fuldblod
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. oval</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analytisk specificitet (krydsreaktivitet):

For at bestemme den analytiske BinaxNOW® malariatest blev der testet for 28 patogene mikroorganismer (7 bakterier, 5 protozister og 16 virusser), som kan være til stede i fuldblod. Alle var negative, når de blev testet ved de nedenfor angivne koncentrationer .

TYPE	TESTET PATOGEN	TESTET KONCENTRATION
Bakterier	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40 stamme)	2,3 x 10 ⁶ organismer/ml
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁸ organismer/ml
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	Protister	<i>Babesia microti</i> (RMNS stamme)
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y stamme)		1,3 x 10 ⁶ parasitter/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
Virusser	Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Epstein-Barr virus (EBV)	1,1 x 10 ⁴ kopier/ml
	Dengue virus - West Pac 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Dengue virus – S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml
	Dengue virus – CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml
	Dengue virus – TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml
Gul febervirus	7,9 x 10 ⁶ PFU/ml	

TYPE	TESTET PATOGEN	TESTET KONCENTRATION
Virusser	West Nile virus	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml
	Chikungunya virus	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Ross-River virus	1,0 x 10 ⁴ PFU/ml
	Influenza A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Influenza B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (subtype B)	1,4 x 10 ⁵ copies/ml
	Hepatitis B	2,0 x 10 ⁶ IU/ml
Hepatitis C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml	
Rubella virus	≥ 2,0 x 10 ² TCID ₅₀ /ml	

Forstyrrelse fra exogene blodkomponenter:

Følgende stoffer, der kan indgives kunstigt i fuldblod, blev evalueret i BinaxNOW® malariatesten ved de angivne koncentrationer og viste sig ikke at påvirke testperformance. Bemærk: De analytiske virkninger af disse lægemidler på BinaxNOW® testen undersøges ved at tage fuldblod og opspæde det med en mængde ved høje terapeutiske koncentrationer og derpå teste disse prøver. Virkningen af de kliniske metabolitter fra disse lægemidler på testen undersøges ikke.

Stoftype	Stof	Koncentration
Anti-malaria medicin (prævention)	Mefloquin (Lariam®)	1 mg/ml
	Doxycylin* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Chloroquin	1 mg/ml
	Hydroxychloroquinsulfat	1 mg/ml
	Paludrin (Proguanil®)	1 mg/ml
	Primaquin	1 mg/ml
	Quinin	1 mg/ml
Antibiotika (behandling)	Sulfadoxin og Pyrimethamin (Fansidar®)	1 mg/ml
	Amoxicillin (Trimox®)	0,1 mg/ml
	Cephalexin	0,1 mg/ml
	Ciprofloxacin	0,1 mg/ml
Anti-Inflammatorisk Lægemidler (behandling)	Erythromycin	0,1 mg/ml
	Aspirin	1 mg/ml
	Acetaminophen	1 mg/ml
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml

* Doxycylin bruges også som et antibiotikum, typisk ved en lavere dosis end testet i dette forsøg.

Forstyrrelse fra endogene blodkomponenter:

BinaxNOW® malariatesten blev evalueret for mulig forstyrrelse fra høje niveauer af endogene blodkomponenter baseret på retningslinjer beskrevet i CLSI EP7. Der blev testet EDTA fuldblodprøver, som indeholdt hæmoglobin, protein, bilirubin (konjugeret og ikke-konjugeret) eller triglycerider ved koncentrationer over fysiologiske niveauer. Ingen af de endogene blodkomponenter påvirkede testperformance.

Forstyrrelse fra ikke-relaterede sygdomstilstande:

For at vurdere indvirkningen af ikke-relaterede sygdomstilstande på specificiteten af BinaxNOW® malariatesten, testedes 116 prøver fra forsøgspersoner med en række sygdomstilstande, der ikke er relateret til malaria. Kun fem (5) ud af de 116 testede prøver viste et falsk positivt resultat ved BinaxNOW® testen, fire (4) fra forsøgspersoner kendt for at være positive for rheumatoidfaktor og en (1) fra en forsøgsperson med et positivt humant anti-muse antistof (HAMA) titer.

Sygdomstilstand	Antal testede prøver	BinaxNOW® test negative resultater	BinaxNOW® test positive resultater
Rheumatoidfaktor	50	46	4
Humant anti-muse antistof (HAMA)	29	28	1
Anti-nukleart antistof (ANA)	30	30	0
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	7	7	0

Derudover evalueredes 20 blodprøver med forhøjede leukocyt-niveauer på 24 x 10⁶ – 87 x 10⁶ hvide blodlegemer pr. ml i BinaxNOW® malariatesten, og de viste sig ikke at påvirke testperformance.

Undersøgelse af reproducerbarhed:

Et blindt forsøg om BinaxNOW® malariatesten blev afholdt ved 3 separate centre med paneler af blindkodede prøver indeholdende negative, detektionsgrænse og lavt positive Pf. og Pv. prøver. Deltagerne testede hver prøve adskillige gange på 3 forskellige dage. Der var 97 % (140/144) overensstemmelse med de forventede testresultater og ingen signifikante variationer inden for analysen (replikater blev testet af en bruger), mellem analyserne (3 forskellige dage) mellem centrene (3 centre) eller mellem brugerne (6 brugere). Den samlede procentvise detektion af hver prøvetype er vist herunder.

Samlet procentvis detektion af Pf. og Pv. prøver

Prøve Type	Lav Positiv	LOD	Negativ
Pf.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
Pv.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*Sig maskinarbejder alarmeret en negativ samle en Pf. sikker.

ORDREINFORMATION

Reorder antal

660-000 Malaria 25 Testkit
66005 Malaria 5 Testkit

Kontaktinformation:

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA
tlf.: +1 303-530-3888, fax: +1 207-730-5710

BEOOGD GEBRUIK

De BinaxNOW®-malaria-test is een *in vitro* immunochromatografische assay voor de kwalitatieve detectie van *Plasmodium*-antigenen die in het menselijke veneuze en capillaire EDTA-volbloed (menselijk bloed in zijn natuurlijke samenstelling) van personen circuleren, gekenmerkt door de tekenen en symptomen van malaria-infectie. De test focust op het histidinerijke proteïne II (HRPII) antigenen dat specifiek is voor *Plasmodium falciparum* (P.f.) en een panmalaria-antigeen, dat bij alle vier malaria-species die mensen kunnen infecteren wordt aangetroffen - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.) en *P. malariae* (P.m.). Het is bedoeld voor het maken van een snelle diagnose van malaria-infecties bij mensen, en te helpen bij de differentieële diagnose van *Plasmodium falciparum* (P.f.) infecties door andere, minder kwaadaardige malaria-infecties. Negatieve resultaten moeten worden bevestigd via een dun/dik uitstrijkje onder microscopie.

De klinische prestaties zijn onvoldoende bewezen voor *P. ovale* (P.o.) en *P. malariae* (P.m.). De gebruiker moet de prestatiekenmerken van deze test met deze *Plasmodium*-species vaststellen.

De test is niet bedoeld voor gebruik bij de screening van asymptomatische bevolkingsgroepen.

SAMENVATTING VAN EN UITLEG OVER DE TEST

Malaria is een ernstige parasitaire ziekte, die in vele landen in verschillende gebieden van de wereld endemisch is. Het veroorzaakt elk jaar t/m 3 miljoen sterftegevallen en bijna 5 miljard klinische ziektegevallen over de hele wereld.¹

De diagnose van malaria met gebruikmaking van traditionele microscopie-methodes kan moeilijk zijn, en vereist nauwgezette en minutieuze microscopie. Dunne en dikke uitstrijkes voor malaria-detectie vereisen veel werk en deskundige behandeling. Voor de interpretatie is een ervaren technoloog benodigd. Zelfs onder ideale condities is een microscopische analyse van kleurreagens-bloeduitstrijkes minder dan 100% gevoelig.

De BinaxNOW®-malaria-test is een eenvoudige en snelle test voor het diagnosticeren van malaria met gebruik van volbloed via een vingerprik of veneuze bloedafname. Het dubbele lijnformaat maakt de detectie van de malaria-parasieten mogelijk, alsmede de differentiatie van *Plasmodium falciparum* (P.f.)

van andere, minder kwaadaardige malaria-species. De test kan niet één enkele malaria-infectiespecie van een gemengde infectiespecie onderscheiden. Goede klinische praktijken verzekeren dat microscopie moet worden uitgevoerd teneinde deze vaststelling te maken, en tevens om te differentiëren tussen de non-falciparum *Plasmodium* species.

Het is belangrijk dat artsen ervan op de hoogte zijn dat empirische behandeling vereist is voor *P. falciparum* indien de tekenen en symptomen van personen onmiddellijke therapie blijken.² Uitgestelde behandeling kan levensbedreigende beschadiging van de gevoelsorganen tot gevolg hebben.

PRINCIPES VAN DE PROCEDURE

De BinaxNOW®-malaria-test is een immunochromatografische membraanassay die monoclonale antilichamen gebruikt voor het detecteren van *Plasmodium falciparum*-antigeen en panmalaria antigeen (een antigeen die in alle *Plasmodium* species aanwezig is en malaria bij mensen veroorzaakt) in veneuze en capillaire volbloedmonsters. Deze antilichamen en een controle-antilichaam worden geïmmobiliseerd op een membraanondersteuning als drie afzonderlijke lijnen en worden gecombineerd met een monsterplaatje, dat geïmpregneerd is met visualiserende deeltjes die geconjugeerd zijn met controle- en antimalaria-antilichamen voor het maken van een teststrip. Deze teststrip wordt op een gescharnierd testapparaat in de vorm van een boek aangebracht samen met was- en absorberende plaatjes, die bedoeld zijn om het membraan te helpen reinigen wanneer het apparaat gesloten wordt.

Voor het uitvoeren van de test wordt volbloed op het monsterplaatje aangebracht. In het monster aanwezige malaria-antigenen reageren en verbinden het aan de antimalaria geconjugeerde antilichaam. Reagens A wordt onderaan de teststrip toegevoegd, waardoor de antigeen-geconjugeerde complexen zich langs de teststrip verplaatsen, waar zij worden opgevangen door de geïmmobiliseerde antilichamen en de testlijnen vormt. De geïmmobiliseerde controle-antilichaam vangt de controleverbinding op, wat de controlelijn vormt. Nadat het bloedmonster langs de lengte van de teststrip verplaatst is, wordt het apparaat gesloten, zodat het aan het wasplaatje toegevoegde reagens A de teststrip van overtollig bloed kan reinigen.

De testresultaten worden geïnterpreteerd door de aan- of afwezigheid van visueel waarneembare roze-tot-paars gekleurde lijnen. Een positief testresultaat dat na 15 minuten wordt afgelezen, omvat de detectie van zowel een testlijn (of testlijnen) als een controlelijn. Een negatief testresultaat, afgelezen na 15 minuten, genereert alleen een controlelijn, wat aangeeft dat er geen malaria-antigenen in het monster gedetecteerd werden. Als er geen controlelijn verschijnt, ongeacht of er al dan niet (een) testlijn(en) aanwezig is/zijn, geeft dit een ongeldig resultaat aan.

REAGENTIA EN MATERIALEN

Geleverd materiaal

BinaxNOW®-malaria-testkit:

Verwijzen voor verlichting voort trekkraft - uiterlijk slijp.

- 1 **Testapparaten:** een gescharnierd testapparaat van karton in de vorm van een boek, met de teststrip.
- 2 **Reagens A:** trisbuffer met detergens en natriumazide
- 3 **Capillaire buisjes:** EDTA capillaire buisjes voor het overbrengen van de via een vingerprik verkregen volbloedmonsters naar de testapparaten.

BENODIGDE, MAAR NIET GLEVERDE MATERIALEN

Lancetten, steriele doekjes of plaatjes, klok, firmor of stopwatch

NB: Bij gebruik van een pipet voor het monster moet een gekalibreerde pipet met 15 µl volumecapaciteit gebruikt worden.

VOORZORGSMAATREGELEN

1. Voor *in vitro* diagnostisch gebruik.
2. Laat het testapparaat in de gesloten foliezak tot net vóór het gebruik.
3. Gebruik de kit niet als de uiterste gebruiksdatum verstreken is.
4. Gebruik componenten van kits van verschillende partijen niet door elkaar.
5. De monsters en het reagens A moeten zoals in de testprocedure beschreven staat toegevoegd worden voor het verkrijgen van optimale vloeijing van het monster en de testprestaties. Tijdens het toevoegen van het reagens A aan het testapparaat moeten de volgende voorzorgsmaatregelen worden genomen.

- A. Om voor toediening van het juiste reagens A-volume aan beide plaatjes op het testapparaat te zorgen moet de ampul verticaal op ongeveer 1,25 - 2,5 cm boven de plaatjes worden gehouden, en onbelemmerd vallende druppels langzaam worden toegevoegd.
 - B. Bij het toevoegen van reagens A op het witte plaatje recht onder het paarse monsterplaatje moet de eerste druppel volledig in het plaatje geabsorbeerd zijn, voordat de tweede druppel wordt toegevoegd. Een derde druppel reagens A kan indien noodzakelijk aan dit plaatje worden toegevoegd; zie de Testprocedure, stap 3.
6. Bij gebruik van veneus bloed moet het monster gemengd worden door voorzichtig op de slang of de ampul te tikken, en voordat het monster wordt genomen moet de tip van de pipet worden gevuld door het monster een aantal keren in de tip te trekken en er weer uit te drukken.
 7. Bij gebruik van via een vingerprik verkregen bloed moeten de in de testkit bijgeleverde capillaire buisjes gebruikt worden om het bloed in het testapparaat over te brengen en het volledige volume van de slang te vullen.
 8. De patiëntmonsters en testapparaten moeten behandeld worden alsof zij ziektes zouden kunnen overdragen. Neem de van kracht zijnde voorzorgsmaatregelen tegen door bloed overgedragen pathogenen in acht. Testkaarten mogen niet opnieuw geopend of getest worden.
 9. Overmatige luchtcirculatie (d.w.z. airconditioners, ventilators, enz.) kunnen het vloeien van het monster vertragen. Tijdens het testen wordt bescherming van de apparaten tegen overmatige luchtstroming aanbevolen.
 10. Bij het interpreteren van de testresultaten moet helder, niet-gefilterd licht gebruikt worden.
 11. Alle capillaire buisjes en de pipettippen zijn items voor eenmalig gebruik: niet gebruiken voor meerdere monsters. Verontreiniging van de toedieningsapparatuur, containers of reagentia kan tot onnauwkeurige resultaten leiden.
 12. Reagens A bevat natriumazide als conserveringsmiddel. Natriumazide is giftig, moet voorzichtig worden behandeld en ingestie of huidcontact moet worden vermeden. Het kan met loden of koperen buizen/sanitair reageren en explosieve metaalaziden vormen. Het afvoeren van ongewenste reagentia moet met een grote hoeveelheid speelwater gedaan worden.

OPSLAG EN STABILITEIT

Bewaar de kit op 2–37 °C (36–98,6 °F). Indien bewaard zoals gespecificeerd zijn de BinoxNOW®-malaria-testkit en reagentia stabiel tot aan de vervaldatum die op de buitenverpakking ervan en op de containers staat aangegeven.

KWALITEITSCONTROLE

Dagelijkse kwaliteitscontrole:

De BinoxNOW®-malaria-test heeft ingebouwde procedurecontroles. Voor dagelijkse kwaliteitscontrole beveelt Binox aan dat u deze controles noteert voor elke uitgevoerde test.

Procedurecontroles:

- A. De roze-tot-paars gekleurde lijn op de “C” (controle) positie in een getest apparaat kan als een interne, positieve procedurecontrole worden beschouwd. Wanneer het monster vloeit en de reagentia werken, komt deze lijn altijd te voorschijn.
- B. Het verdwijnen van achtergrondkleur uit het resultatenvenster is een negatieve achtergrondcontrole. De achtergrondkleur in het venster hoort binnen 15 minuten lichtroze tot wit te zijn. De achtergrondkleur mag het aflezen van de test niet hinderen.

Externe positieve en negatieve controles:

Goede laboratoriumpraktijken bevelen aan dat er voor elke zending of partij positieve en negatieve controles worden uitgevoerd, om te verzekeren dat:

- de testreagentia werken en
- de test op de juiste wijze wordt uitgevoerd.

Voor opleidingsdoelinden wordt aanbevolen dat alle eerste gebruikers van de test externe controletests uitvoeren, voordat met de patiëntmonsters wordt gewerkt.

Voor negatieve controle kunnen 3 tot 5 samengevoegde EDTA-volbloedmonsters worden gebruikt van veronderstelde malaria-negatieve personen. Voor positieve controle kan een EDTA-bloedmonster worden gebruikt, dat volgens standaard-malaria-microscopie positief is voor *P. falciparum*.

Andere controles kunnen worden getest om te voldoen aan:

- plaatselijke, staats- en/of federale voorschriften;
- accrediterende groepen en/of
- de standaardprocedures voor kwaliteitscontrole van uw laboratorium.

Indien de correcte controleresultaten niet worden verkregen, de patiëntresultaten niet rapporteren. Contact u plaatselijke verdelers.

MONSTERS NEMEN EN HANTEREN

Neem veneus bloed af via de standaardprocedure voor venapunctie, in een EDTA-buisje. Test de volbloedmonsters zo spoedig mogelijk na afname. Voor het geval de test niet onmiddellijk kan worden uitgevoerd, kan het bloed t/m drie dagen lang op 2 tot 30 °C (36–86 °F) bewaard blijven. Als het bloed in een koelkast bewaard werd, moet het vóór het testen eerst op kamertemperatuur (15–30 °C) worden gebracht. Vóór het testen voorzichtig mengen. Indien microscopiebevestiging noodzakelijk is voor een BinoxNOW® negatief testresultaat op een veneus bloedmonster dat opgeslagen werd, moeten de toepasselijke criteria gevolgd worden voor de behandeling van monsters voor gebruik onder microscopie. In sommige gevallen kan het noodzakelijk zijn een nieuw monster van de patiënt te verkrijgen.

Voor het verkrijgen van capillair bloed via een vingerpunctie moet het gebied met een steriel doekje of plaatje gereinigd en daarna gedroogd worden. Gebruik een lancet voor de punctie door de huid en verzamel het bloed rechtstreeks in het bij de testkit verstrekte EDTA capillaire buisje. Vul het volledige capillaire buisje met bloed voor onmiddellijk gebruik.

TESTPROCEDURE

Zie de monsterverzamelings- en behandelingssectie voor informatie over het afnemen van monsters. Zorg ervoor dat alle bloedmonsters vóór gebruik op kamertemperatuur gebracht zijn. Verwijzen voor verlichting voor trekkracht - uiterlijk slip.

Haal het testapparaat net vóór gebruik uit de zak. Open het apparaat en leg het plat op het werkoppervlak.

- 1 Bij gebruik van een capillair bloedmonster moet het bloed uit het capillaire buisje langzaam worden aangebracht en het volledige **PAARSE** monsterplaatje aan de rechterkant van het apparaat worden bedekt. Dit wordt gedaan door het capillaire buisje verticaal te houden en het uiteinde voorzichtig op verschillende plaatsen tegen het paarse plaatje te drukken. Nadat het plaatje verzadigd is moet het capillaire buisje op de juiste wijze weggegooid worden. Het is mogelijk dat de test niet al het bloed nodig heeft dat in het capillaire buisje verzameld werd. Ga naar stap 2.

Bij gebruik van een veneus bloedmonster moet de tip van de pipet gevuld worden door het monster er een aantal keren in te trekken en er weer uit te drukken. Voeg daarna **langzaam** 15 µl bloed toe aan de onderste helft van het **PAARSE** monsterplaatje. Ga naar stap 2.

BELANGRIJK: Onjuiste toevoeging van het monster kan een ongeldige of niet-interpreteerbare test tot gevolg hebben.

2 Er bevindt zich een **wit** plaatje recht onder het paarse monsterplaatje. Houd het reagens A flesje verticaal en voeg **twee (2) onbelemmerd vallende druppels** reagens A aan dit witte plaatje toe. **Laat de eerste druppel in het plaatje geabsorbeerd worden, voordat de tweede druppel wordt toegevoegd.** Voeg **geen** reagens A rechtstreeks aan het paarse plaatje toe.

3 Laat het bloedmonster zich over de volle lengte van de teststrip verplaatsen. Laat **geen** bloed in of onder het absorberende plaatje aan de **bovenkant** van de strip lopen; dit doet verhindert optimaal wassen (zuivering) van de teststrip.

NB: Wanneer het vloeien van het bloed op de teststrip tot stilstand schijnt te komen of na één (1) minuut minder dan halverwege op de strip omhoog gekomen is, moet één (1) extra druppel reagens A aan het witte plaatje aan de onderkant van de teststrip worden toegevoegd (onder het monsterplaatje waar het bloed werd aangebracht).

4 Net voordat het bloedmonster de basis van het white absorberende plaatje aan de bovenkant van de teststrip bereikt, voegt u **LANGZAAM vier (4) onbelemmerd vallende druppels** reagens A toe aan het wasplaatje op de linkerbovenkant van het testapparaat; laat elke druppel in het plaatje absorberen voordat de volgende druppel wordt toegevoegd. Wees u ervan bewust dat de derde en vierde druppel mogelijk niet volledig in het plaatje geabsorbeerd worden.

5 Nadat het monster de basis van het witte absorberende plaatje aan de **bovenkant** van de teststrip net bereikt, verwijdert u de kleefstrook van de rechterraand van het apparaat, en sluit u het apparaat. Dit laat de reagens A het bloedmonster van de teststrip wassen (zuiveren). Om goede sluiting van het apparaat en goede testflow te verzekeren, drukt u de gehele rand zeer stevig vast langs de rechterkant van het resultatenvenster.




6 Lees de testresultaten door het kijkvenster af 15 minuten na het sluiten van het testapparaat. Resultaten die vóór of na 15 minuten worden afgelezen kunnen onnauwkeurig zijn.

NB: Kantel het apparaat zo nodig om de felle schijn in het resultatenvenster te reduceren wanneer u de testresultaten afleest.

RESULTAATINTERPRETATIE

Geldige testresultaten

De controlelijn (C) verschijnt op alle geldige tests en, indien aanwezig, worden de testresultaten als volgt geïnterpreteerd. Merk op dat het verschijnen van een testlijn, zelfs een zeer flauwe lijn, een positief resultaat aangeeft.

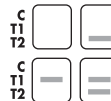
TEST	RESULTATEN	BESCHRIJVING/ INTERPRETATIE
T1 positief		Positief resultaat voor <i>P. falciparum</i> (Pf.)
T2 positief		Positief resultaat voor <i>P. vivax</i> (P.v.), <i>P. malariae</i> (P.m.) of <i>P. ovale</i> (P.o.). In sommige gevallen kan het verschijnen van de T2-lijn alleen een gemengde infectie met twee of meer P.v., P.m. en P.o. aangeven.
T1 + T2 positief		Positief resultaat voor <i>P. falciparum</i> (Pf.). In sommige gevallen kan het verschijnen van zowel de T1- als de T2-lijn een gemengde infectie van Pf aangeven met een andere species.

**Geen T1-
of T2-lijn**



Negatief resultaat (er werden geen malaria-antigenen gedetecteerd)

**Ongeldige of
niet-
interpreteerbare
testresultaten**



De test is ongeldig indien de controle (C)-lijn niet verschijnt, al dan niet bij aanwezigheid van (een) testlijn(en).

De test is niet-interpreteerbaar indien de achtergrondkleur het aflezen van de testresultaten na 15 minuten verhindert. Ongeldige of niet-interpreteerbare tests kunnen zich voordoen vanwege onjuiste monster- of reagens A-toevoeging. Raadpleeg het deel Testprocedure en verzorgingsmaatregel nr. 5, alvorens de test wordt herhaald met een nieuw apparaat. Bel de technische dienst van Binax als het probleem aanhoudt.

MELDEN VAN RESULTATEN

Resultaat

Voorgestelde melding

T1 positief

Positief voor *P. falciparum* proteïneantigeen alleen

T2 positief

Positief voor malaria-proteïne-antigeen, wat *P. vivax* of *P. malariae* of *P. ovale* of een combinatie daarvan vertegenwoordigt. Differentiatie van de species is niet mogelijk.

T1 en T2 positief

Positief voor *P. falciparum* proteïneantigeen. Dit kan in sommige gevallen een combinatie van *P. falciparum* antigeen met *P. vivax*, *P. malariae* of *P. ovale* proteïneantigeen vertegenwoordigen. Differentiatie tussen een Pf.-alleen infectie en een gemengde infectie met Pf. en een andere malaria-species is niet mogelijk met deze test.

Microscopie moet worden uitgevoerd teneinde deze vaststelling te maken, en tevens om te differentiëren tussen de non-falciparum *Plasmodium* species.

Negatief

Verondersteld negatief voor malaria-antigenen. Infectie wegens malaria kan niet worden uitgesloten. De malaria-antigenen in het monster kunnen beneden de detectiegrens van de test liggen. Negatieve resultaten moeten worden bevestigd via een dun/dik uitsmijking onder microscopie.

BEPERKINGEN

Een negatief testresultaat sluit infectie met malaria niet uit, vooral op lage parasitemiëniveaus. De met de BinxNOW[®]-malaria-test verkregen resultaten moeten derhalve samen met de andere lab- en klinische bevindingen worden gebruikt om een nauwkeurige diagnose te stellen. Zoals vaak bij seriële microscopietests wordt gedaan, kan er een ander monster afgenomen en opnieuw getest worden.³

De BinxNOW[®]-malaria-test detecteert antigenen van zowel levende als van niet-levende malaria-organismen, inclusief gametocyten⁴ en gesekwestreerde *P. falciparum* parasieten⁵. De testprestatie hangt af van de antigeenlading in het monster en correleert wellicht niet rechtstreeks met de op hetzelfde monster uitgevoerde microscopie.

De prestaties van de BinxNOW[®]-malaria-test zijn nog niet vastgesteld voor de controlebehandeling van malaria. Er kunnen verscheidene dagen lang achterblijvende plasmodiumantigenen gedetecteerd worden na de eliminatie van de parasiet via een antimalaria-behandeling.⁴

Monsters met positieve reumatoïdefactor (RF) titers kan onjuiste positieve resultaten opleveren bij de BinxNOW[®]-malaria-test. Reumatoïdefactoren zijn auto-antlichamen, en positieve RF-titers worden in verband gebracht met acute auto-immune aandoeningen zoals reumatoïde artritis en met chronische virusinfecties (zoals hepatitis-C) en parasitaire infecties.⁶ Daarnaast zijn positieve RF-titers aanwezig bij 1 tot 4% van de algemene bevolking.⁷ Zoals bij andere snelle malaria-antigeendetectietests⁸, is bij de BinxNOW[®]-test aangetoond dat het onjuiste positieve resultaten kan genereren in de monsters van sommige personen met positieve RF-titers (zie de Prestatiekenmerkensectie).

Analytische reactiviteitstests tonen aan dat de panmalaria-testlijn (T2) op de BinxNOW[®]-test alle vier malariaspecies kan detecteren (P.f., P.v., P.o. of P.m.). Tijdens klinische onderzoeken werden echter onvoldoende gegevens gegenereerd om de klinische prestaties te kunnen ondersteunen voor de detectie van P.m. of P.o. De klinische prestatieclaims voor deze test worden uitsluitend gemaakt voor P.f. en P.v. detectie.

De test is niet bedoeld voor gebruik bij de screening van asymptomatische patiënten.

VERWACHTE WAARDEN

Malaria is een ernstige parasitaire ziekte en een aanzienlijk gezondheidsprobleem in veel tropische en subtropische gebieden. Het aantal positieve resultaten dat bij malaria-tests wordt aangetroffen hangt van vele factoren af, waaronder de methode voor het afnemen van monsters, de gebruikte testmethode, de geografische locatie en de gangbaarheid van de ziekte in specifieke locaties. *P. falciparum* infectie wordt als de ernstigste vorm beschouwd en is vaak fataal, terwijl infecties met de andere species zoals *P. vivax* typisch minder fataal zijn.²

In een in 2001 uitgevoerde klinische studie in gebieden die als endemisch voor malaria worden beschouwd, was de gemiddelde verspreiding van *P. falciparum* (zoals vastgesteld via microscopie) in symptomatische patiënten 14% en de gemiddelde verspreiding van *P. vivax* 29%. De verspreiding van *P. ovale*, *P. malariae* en gemengde infecties van P.f. en P.v. was aanzienlijk lager, en bedroeg in totaal minder dan 2% in de geteste bevolking. Wanneer de panmalaria (T2) lijn alleen in het resultatenvenster van de BinxNOW[®]-malaria-test verschijnt, is het waarschijnlijk dat de infectie wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van P.v. in plaats van P.m. of P.o., gezien de betrekkelijk lage incidentie van deze twee species in de meeste gebieden van de wereld. Gebieden in West-Afrika, waar P.o. veelvuldig voorkomt en waar P.v. zeldzaam is, kunnen een uitzondering op deze algemene regel vormen.^{8,9}

In een in het oostelijke deel van de VS in 2005–2006 uitgevoerde studie in meerdere centra werden 217 volbloedmonsters getest met de BinxNOW[®]-malaria-test, afgenomen van volwassen ziekenhuispatiënten en poliklinische patiënten met koorts of een ziektegeschiedenis van koort. Tweehonderd zestien (216–99,5%) van deze verondersteld negatieve patiënten, die in gebieden

woonden met een lage malaria-incidentie, leverden negatieve BinxNOW[®]-testresultaten op.

PRESTATIEKENMERKEN

Klinische monsterprestaties - BinxNOW[®]-malaria-testgevoeligheid en -specificiteit – inheemse bevolking:

De prestaties van de BinxNOW[®]-test werden vergeleken met Giemsa-malaria-microscopie in een in 2001 uitgevoerde, prospectieve studie in meerdere centra buiten de VS, in regio's waar malaria als inheems wordt beschouwd. In totaal werden 4122 bloedmonsters afgenomen van patiënten die op malaria lijkende symptomen toonden, en geëvalueerd met behulp van de BinxNOW[®]-test. De microscopie werd alleen geacht positief te zijn wanneer er aseksuele (geslachtloze) vormen van malaria gedetecteerd werden, aangezien aseksuele vormen (niet gametocyten) kenmerkend zijn voor actieve infectie.

Vierenveertig procent (1796/4122) van de geteste bevolking bleek microscopie-positief te zijn voor malaria, inclusief 557 patiënten met P.f., 1187 met P.v., 16 met P.m., 2 met P.o. en 34 met gemengde P.f./P.v. infecties. Negenvijftig procent van de patiënten waren mannen, 41% vrouwen, 19% kinderen (<18 jaar) en 81% volwassenen (≥18 jaar). De BinxNOW[®]-testprestaties voor de detectie van de afzonderlijke malariaspecies en voor gemengde P.f./P.v. infecties zijn hieronder samengevat.

Er werden geen verschillen waargenomen in de BinxNOW[®]-malaria-testprestaties op basis van de leeftijd of het geslacht van de patiënten. De BinxNOW[®]-testspecificiteit voor P.f. vertoont een enigszins lagere (89,4%) trend bij de 5% patiënten die antimalaria-medicatietherapie kregen dan bij de patiënten die geen therapie (94,4%) ontvingen, maar heeft geen statistische significantie.

De BinxNOW[®]-malaria-testprestaties voor de monsters met lage hematocriet- en hoge hematocrietwaarden was gelijk aan de prestaties voor de algemene studiebevolking.

Detectie van P.f. infectie

BinxNOW[®]-testsensitiviteit en -specificiteit voor de detectie van P.f. vs. microscopie staat hieronder vermeld. De sensitiviteit werd geëvalueerd op basis van de onder microscopie geobserveerde parasitemiëniveaus (parasieten per µl).

BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit en -specificiteit voor P.f. vs. microscopie

SENSITIVITEIT VOOR P.f.

Parasitemieniveau	% gevoeligheid	95% betrouwbaarheidsinterval
> 5000	99,7% (326/327)	98-100%
1000 – 5000	99,2% (126/127)	96-100%
500 – 1000	92,6% (25/27)	76-99%
100 – 500	89,2% (33/37)	75-97%
0 – 100	53,9% (21/39)	37-70%
Totaal	95,3% (531/557)	93-97%

SPECIFICITEIT VOOR P.f.

% Specificiteit	95% betrouwbaarheidsinterval
94,2% (3297/3500)	93-95%

Detectie van P.v. infectie

BinaxNOW[®]-testsensitiviteit en -specificiteit voor de detectie van P.f. vs. microscopie staat hieronder vermeld. De sensitiviteit werd geëvalueerd op basis van de onder microscopie geobserveerde parasitemieniveaus (parasieten per μ l). Er waren 68 monsters die twee BinaxNOW[®]-testlijnen genereerden en alleen microscopie-positief waren voor P.v. Wanneer deze monsters bij de ware positieve berekening worden inbegrepen, stijgt de BinaxNOW[®]-testsensitiviteit voor de totale detectie van P.v. van 68,9% naar 74,6% (886/1187).

BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit en -specificiteit voor P.v. vs. microscopie

SENSITIVITEIT VOOR P.v.

Parasitemieniveau	% gevoeligheid	95% betrouwbaarheidsinterval
> 5000	93,5% (462/494)	91-96%
1000 – 5000	81,0% (277/342)	76-85%
500 – 1000	47,4% (37/78)	36-59%
100 – 500	23,6% (34/144)	17-31%
0 – 100	6,2% (8/129)	3-12%
Totaal	68,9% (818/1187)	66/72%

SPECIFICITEIT VOOR P.v.

% specificiteit	95% betrouwbaarheidsinterval
99,8% (2863/2870)	99-100%

Detectie van P.m. en P.o. infectie

De BinaxNOW[®]-testsensitiviteit was 43,8% (7/16) voor de detectie van P.m. en 50% (1/2) voor de detectie van P.o. Wanneer vijf P.m. microscopie-positieve monsters die twee testlijnen in de BinaxNOW[®]-test genereerden bij de ware positieve berekening worden inbegrepen, stijgt de BinaxNOW[®]-testsensitiviteit voor P.m. van 43,8% naar 75,0% (12/16).

Detectie van gemengde P.f./P.v. infectie

Vierendertig monsters waren zowel P.f. en P.v. positief onder microscopie, gebaseerd op de detectie van aseksuele vormen van beide species. De BinaxNOW[®]-test detecteerde 32 van deze monsters door beide testlijnen te genereren voor een sensitiviteit van 94,1% (95% betrouwbaarheidsinterval van 81–98%).

P.f. en P.v. detectie beperkingen:

In de hierboven beschreven studie, werd de klinische detectielimiet ("LOD") van de BinaxNOW[®]-test voor P.f., gedefinieerd als het parasitemieniveau in geïnfecteerd bloed dat ongeveer 95% van de tijd positieve BinaxNOW[®]-testresultaten

oplevert, vastgesteld op 1001–1500 parasieten per μ l, en de klinische detectielimiet ("LOD") voor P.v. werd vastgesteld op 5001–5500 parasieten per μ l.

Klinische monsterprestaties - BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit en -specificiteit met gebruik van monsters via veneuze afname en vingerprikmonsters – inheemse bevolking:

De prestaties van de BinaxNOW[®]-test op zowel monsters via veneuze afname als vingerprikmonsters werden vergeleken met Giemsa-malaria microscopie in een in 2003 uitgevoerde, prospectieve studie buiten de VS in een regio waar malaria als inheems wordt beschouwd. Volbloedmonsters, afgenomen via venapunctie en vingerprik van 787 patiënten die op malaria lijkende symptomen toonden, werden geëvalueerd met behulp van de BinaxNOW[®]-test. De microscopie werd alleen geacht positief te zijn wanneer er aseksuele (geslachtloze) vormen van malaria gedetecteerd werden, ongezien aseksuele vormen (niet gametocyten) kenmerkend zijn voor actieve infectie.

De monsters die microscopie-positief voor P.m. of P.o. en monsters die een combinatie van P.f. en P.v. onder microscopie waren, werden van de analyse uitgesloten. BinaxNOW[®]-testsensitiviteit en -specificiteit voor de detectie van P.f. en P.v. vs. microscopie worden hieronder getoond voor de resterende 782 monsters afgenomen via venapunctie, en de resterende 784 monsters afgenomen via vingerprik.

BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit en -specificiteit voor P.f. en P.v. vs. microscopie van monsters via veneuze afname en vingerprikmonsters

Monsters via veneuze afname				
	% gevoeligheid	95% betrouwbaarheidsinterval	% specificiteit	95% betrouwbaarheidsinterval
P. f.	100% (81/81)	96–100%	94,7% (664/701)	93–96%
P.v.	81,6% (102/125)	74–87%	99,7% (655/657)	99–100%

Vingerprikmonsters				
	% gevoeligheid	95% betrouwbaarheidsinterval	% specificiteit	95% betrouwbaarheidsinterval
P. f.	98,8% (82/83)	94–100%	90,4% (634/701)	88–92%
P.v.	80,6% (104/129)	73–87%	99,5% (652/655)	99–100%

Klinische monsterprestaties - BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit – niet-inheemse bevolking:

De prestaties van de BinaxNOW[®]-test werden vergeleken met Giemsa-malaria microscopie in een in het oostelijke deel van de VS in 2006–2007 uitgevoerde, prospectieve studie. Honderd (100) volbloedmonsters, afgenomen van koortsende patiënten, werden geëvalueerd met de BinaxNOW[®]-test en onder microscopie. Alle 100 monsters waren negatief voor malaria onder microscopie en 99 van die monsters genereerden negatieve BinaxNOW[®]-testresultaten, wat een specificiteit van 99% (99/100) opleverde in deze bevolking met lage incidentie. De BinaxNOW[®]-testsensitiviteit vs. microscopie staat hieronder vermeld.

BinaxNOW[®]-malaria testsensitiviteit vs. microscopie

	- / -	+ / -	% spec	95% betrouwbaarheidsinterval
P.f.	100	0	100%	96–100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95–100%

Analytische reactiviteit:

De vier malaria-species die infecties bij mensen veroorzaken zijn: *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) en *Plasmodium malariae* (P.m.), en toonden positieve testresultaten in de BinaxNOW[®]-malaria test op de hieronder vermelde concentraties.

Species	Concentratie in parasieten per µl volbloed
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50–500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analytische specificiteit (kruisreactiviteit):

Voor de vaststelling van de analytische specificiteit van de BinaxNOW[®]-malaria test werden 28 pathogene micro-organismen (7 bacteriën, 5 protisten en 16 virussen) getest die in volbloed aanwezig kunnen zijn. Zij waren alle negatief voor de tests op de hieronder vermelde concentraties.

TYPE	PATHOGEEN GETEST	CONCENTRATIE GETEST	
Bacteriën	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40-stam)	2,3 x 10 ⁶ organismes/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (icterohaemorrhagiae)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (andamana)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismes/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismes/ml	
	Protisten	<i>Babesia microti</i> (RMNS-stam)	4,4 x 10 ⁷ parasieten/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y-stam)	1,3 x 10 ⁶ parasieten/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ parasieten/ml	
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ parasieten/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ parasieten/ml	
Virussen		Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ³ PFU/ml
	Epstein-Barrvirus (EBV)	1,1 x 10 ⁴ kopieën/ml	
	Denguevirus - West Pac 74	1,2 x 10 ³ PFU/ml	
	Denguevirus - S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Denguevirus - CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Denguevirus - TYP360	1,4 x 10 ³ PFU/ml	
	Gele koortsvirus	7,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	West Nile virus	1,6 x 10 ³ PFU/ml	
	Chikungunyavirus	4,0 x 10 ³ PFU/ml	
	Ross-Rivervirus	1,0 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Influenza A - Bavana/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	
	Influenza B - Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml	
	HIV-1 (subtype B)	1,4 x 10 ³ kopieën/ml	

TYPE	PATHOGEEN GETEST	CONCENTRATIE GETEST
Virussen	Hepatitis B	$2,0 \times 10^2$ IU/ml
	Hepatitis C	$1,9 \times 10^2$ IU/ml
	Rubellavirus	$\geq 2,0 \times 10^2$ TCID ₅₀ /ml

Interferentie van exogene bloedcomponenten:

De volgende stoffen die kunstmatig in volbloed geïntroduceerd kunnen worden, werden geëvalueerd met de BinaxNOW®-malaria-test op de vermelde concentraties en er is geconstateerd dat zij niet op de testprestaties van invloed waren. NB: De analytische effecten van deze medicaties op de BinaxNOW®-test werden bestudeerd door volbloed af te nemen, en dit te verhogen met grote hoeveelheden therapeutische concentraties, waarna de monsters getest werden. De klinische metabolische effecten van deze medicaties op de test werden niet bestudeerd.

Type stof	Stof	Concentratie
Antimalariamedicaties (preventie)	Mefloquine (Lariam®)	1 mg/ml
	Doxycycline* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Chloroquine	1 mg/ml
	Hydroxychloroquinesulfaat	1 mg/ml
	Paludrine (Proguanil®)	1 mg/ml
	Primaquine	1 mg/ml
	Kinine	1 mg/ml
	Sulfadoxine en pyrimethamine (Fansidar®)	1 mg/ml
Antibioticum (behandeling)	Amoxicilline (Trimox®)	0,1 mg/ml
	Cefalexine	0,1 mg/ml
	Ciprofloxacine	0,1 mg/ml
	Erytromycine	0,1 mg/ml
Anti-inflammatoire Medicaties (behandeling)	Aspirine	1 mg/ml
	Acetaminofen	1 mg/ml
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml

* Doxycycline wordt ook gebruikt als een antibioticum, normaal op een lagere dosis dan wat in deze studie getest wordt.

Interferentie van endogene bloedcomponenten:

De BinaxNOW®-malaria-test werd geëvalueerd op mogelijke interferentie met hogere niveaus van endogene bloedcomponenten, gebaseerd op de in CLSI EP7 beschreven richtlijnen. Er werden EDTA-volbloedmonsters getest die hemoglobine, proteïne, bilirubine (geconjugeerd en niet-geconjugeerd) of triglyceriden bevatten op concentraties boven de fysiologische liggende niveaus. Geen van de endogene bloedcomponenten was op de testprestaties van invloed.

Interferentie van niet-gerelateerde medische condities:

Voor de beoordeling van niet-gerelateerde medische condities op de specificiteit van de BinaxNOW®-malaria-test werden 116 monsters getest van patiënten met verschillende medische condities die geen verband met malaria hielden. Slechts vijf (5) van de 116 geteste monsters hadden een onjuist positief resultaat tot gevolg op de BinaxNOW®-test; vier (4) waren van patiënten waarvan bekend was dat zij positief voor de reumatoïde factor waren, en één (1) was van een patiënt met een positieve menselijke antinucleair-antichaam (HAMA) titer.

Medische conditie	Aantal geteste monsters	BinaxNOW® Negatieve testresultaten	BinaxNOW® Positieve testresultaten
Reumatoïdefactor	50	46	4
Menselijk antinucleair-antichaam (HAMA)	29	28	1
Antinucleair antichaam (ANA)	30	30	0
Systemische lupus erythematoses (SLE)	7	7	0

Daarnaast werden 20 bloedmonsters met verhoogde leukocyteniveaus die variëren van 24×10^6 – 87×10^6 witte bloedcellen per ml geëvalueerd met de BinaxNOW®-malaria-test, en er werd vastgesteld dat zij niet op de testprestaties van invloed waren.

Reproduceerbaarheidsonderzoek

Er werd een blinde studie met de BinaxNOW®-malaria-test in 3 afzonderlijke centra uitgevoerd met gebruik van panelen blindgecodeerde monsters met

negatieve, detectielimiet en laagpositieve Pf. en Pv. monsters. De deelnemers hebben elk monster meerdere keren op 3 verschillende dagen getest. Er was 97% (140/144) overeenkomst met de verwachte testresultaten zonder significante verschillen in uitvoeringen (herhalingen getest door dezelfde technicus), tussen de uitvoeringen (3 verschillende dagen), tussen de centra (3 centra) of tussen de technici (6 technici). Het totale detectiepercentage van elk monster is hieronder samengevat.

Totaal detectiepercentage van P.f. en P.v. monsters

Monster Type	Laag Positief	LOD	Negatief
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*Men telegrafisch genaamd te ontkennend samle te P.f. stellig.

ORDREINFORMATION

Reorder nummer

660-000 Malaria 25 Testkit
66005 Malaria 5 Testkit

Kontaktinformatie:

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA
tff.: +1 303-530-3888, fax: +1 207-730-5710

AVSEDD ANVÄNDNING

BinxNOW[®] malariatest är en *in vitro*-immunokromatografisk analys för kvalitativ detektion av *Plasmodium*-antigener i venöst och kapillärt EDTA-helblod hos individer som uppvisar tecken och symptom på malariefektion. Testet riktas in på den histidinrika protein II-antigen (HRPII) som är specifik för *Plasmodium falciparum* (P.f.) och en pan-malaria-antigen, gemensam för alla fyra malariearter som kan infektera människor - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.) och *P. malariae* (P.m.). Det är avsett att vara ett hjälpmedel för snabb diagnosering av malariefektion hos människor och att underlätta differentiell diagnos av *Plasmodium falciparum* (P.f.) från andra mindre elaktade malariefektioner. Negativa resultat måste bekräftas med hjälp av tunt/tjockt smearprov under mikroskop.

Tillräckligt omfattande rön om kliniska prestanda har inte insamlats för *P. ovale* (P.o.) och *P. malariae* (P.m.). Användaren måste upprätta detta tests prestandakaraktäristik med dessa *Plasmodium*-arter.

Testet är inte avsett för användning för screening av asymtomatiska populationer.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET

Malaria är en allvarlig parasitsjukdom som är mycket utbredd i olika delar av världen. Varje år leder sjukdomen till upp till tre miljarder dödsfall och närmare fem miljarder fall av klinisk sjukdom världen runt.¹

Malariadiagnos med traditionella mikroskopmetoder kan vara svåra att utföra och kräver precis och noggrann mikroskopi. Tunna och tjocka smearprov för malariedetektering är arbetskrävande och erfordrar skicklig hantering. En erfaren tekniker krävs för tolkningen. Även under idealiska förhållanden är mikroskopundersökning av färgade blodsmearprover mindre än 100 procent känslig.

Malariatestet BinxNOW[®] är en enkel och snabb testmetod för diagnos av malaria med hjälp av helblod insamlat från fingersticka eller venöst blodprov. Dubbellinjeformatet tillåter detektion av malarieparasiter och differentiering av *Plasmodium falciparum* (P.f.) från andra mindre elaktade malariearter. Testet kan inte särskilja en infektion av en enda malarieart från en infektion med flera arter. God klinisk praxis kräver att mikroskopi utförs för att göra detta avgörande, samt för att differentiera mellan icke-falciparum *Plasmodium*-arter.

Det är viktigt att läkaren är medveten om att empirisk behandling krävs för *P. falciparum* om tecken och symptom hos individer kräver omedelbar behandling.² Livshotande, bestående organsvikt kan resultera vid dröjsmål med behandling.

PROCEDURPRINCIPER

BinxNOW[®]-malariatestet är en immunokromatografisk membrananalys som utnyttjar monoklonala antikroppar för att detektera *Plasmodium falciparum*-antigen och pan-malaria-antigen (en antigen gemensam för alla *Plasmodium*-arter som orsakar humanmalaria) från ven- och kapillärhelblodsprov. Dessa antikroppar och en kontrollantikropp immobiliseras på ett membranstöd som tre skilda linjer och kombineras med en provdyna som impregneras med visualiseringspartiklar som konjugerats till kontroll- och anti-malaria-antikroppar, för att skapa en testremsa. Denna testremsa monteras i en bokformad, gängad testanordning, tillsammans med tvättlösning och absorberande dynor, med avsikt att underlätta rengöring av membranet när enheten är stängd.

Helblod appliceras på provdynan för att utföra testet. Malaria-antigen i provet reagerar genom att binda den konjugerade anti-malaria-antikroppen. Reagens A läggs till den nedre delen av testremsan och låter antigenkonjugatkomplexen migrera längs testremsan, där de fångas av de immobiliserade antikropparna och bildar teststreck. Immobiliserad kontrollantikropp fångar kontrollkonjugat, varvid kontrollstreck bildas. När blodprovet har migrerat längs testremsans längd, stängs anordningen, så att reagens A kan läggas till wash-dynan för att avlägsna extrablod från testremsan.

Testresultaten talas via förekomst av eller brist på synligt detekterbara rosa- till lila-färgade streck. Ett positivt resultat, som avläses efter 15 minuter, omfattar detektering av både prov- och kontrollstreck. Ett negativt testresultat avläses efter 15 minuter och framkallar endast ett kontrollstreck, vilket indikerar att antigen för malaria inte detekterades i provet. Om kontrollstreck inte visas, oavsett om provstreck syns eller inte, indikerar det ett ogiltigt resultat.

REAGENSER OCH MATERIAL

Bifogat material

BinxNOW[®]-malariatestetsats:

Hänskjuta till illustrationerna på drag- ute klappa.

- 1 Testenheter:** En bokformad, hopvikbar testenhet av styvt papper som innehåller testremsan
- 2 Reagens A:** Tris-buffert innehållande detergent och natriumazid
- 3 Kapillärrör:** EDTA-kapillärrör används för att överföra helblodsprover som insamlas genom fingerstick till testanordningarna

MATERIAL SOM KRÄVS MEN INTE BIFOGAS

Lansetter, sterila kompressor eller dynor, klocka eller tidtagarur

OBS! Vid provpipettering ska du använda en kalibrerad pipett som kan tillföra en volym på 15 µl

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER

1. För *in vitro*-diagnostisk användning.
2. Låt testenheten vara fäseglad i foliepåsen tills precis före användning.
3. Använd inte satsen efter utgångsdatumet.
4. Blanda inte komponenter från olika satsbatcher.
5. Prover och reagens A måste läggas till enligt beskrivningen i testproceduren för att uppnå optimalt provflöde och testprestanda. Följande försiktighetsåtgärder bör vidtas när du lägger till reagens A till testanordningen.
 - A. För att försäkra tillförsel av rätt volym reagens A till båda dynorna på testanordningen, ska du hålla injektionsflaskan vertikalt, 1/2 - 1 tum över dynorna och långsamt lägga till fritt fallande droppar.
 - B. När du lägger till reagens A till den vita dynan direkt under den mörkila provdynan, ska du låta den första droppen absorberas fullständigt i dynan innan du lägger till den andra droppen. En tredje droppe reagens A kan läggas till denna dyna vid behov - se Testproceduren, steg 3.
6. Om du använder venblod ska du blanda provet genom att varsamt knacka på röret eller injektionsflaskan, prima pipettspetsen genom att dra in provet i spetsen och blåsa ut det några gånger.

- Om du använder blod från fingerstick ska du använda de kapillär rör som medföljde testsatsen för att tillföra blod till testanordningen och fylla röret helt och hållet.
- Patientprover och testanordningar bör hanteras som om de kunde överföra smitta. Observera vedertagna försiktighetsåtgärder mot blodbruna patogener. Du får inte öppna testkorten på nytt eller återanvända dem.
- Allt för omfattande luftcirkulation (t.ex. luftkonditionering, fläktar osv.) kan saktas ner profvlödet. Under testning rekommenderar vi att anordningen skyddas mot alltför stort luftflöde.
- Använd klar, ofiltrerad belysning vid tolkning av analysresultatet.
- Alla kapillär rör och pipettespetsar av svedsen för engångsbruk - använd inte med flera prover. Kontaminering av dispenseringsutrustning, behållare och reagenser kan leda till oriktiga resultat.
- Reagens A innehåller natriumazid som konserveringsmedel. Natriumazid är giftigt och bör hanteras varsamt, för att undvika förtäring eller hudkontakt. Det kan reagera med bly- eller kopparledningar och bilda explosiva metallazider. Spola med rikligt med vatten när du avyttrar önskad reagens.

FÖRVARING OCH STABILITET

Förvara satsen vid 2-37 °C (36-98,6 °F). BinaxNOW®-malaria testsatsen och reagenser är stabila tills utgångsdatumet markerat på emballaget och behållare när de förvaras på specificerat sätt.

KVALITETSKONTROLL

Daglig kvalitetskontroll:

BinaxNOW®-malaria testet har inbyggda procedurkontroller. För daglig kvalitetskontroll föreslår tillverkaren att du registrerar dessa kontroller för varje testserie.

Procedurkontroller:

- Det rosa till mörklila strecket vid läge "C" (för Control eller kontroll) i en testanordning kan anses vara en internt positiv procedurkontroll. Om provet flödar och reagenserna fungerar som de ska visas alltid detta streck.
- Försvinnandet av bakgrundsfärgen från resultatfönstret utgör en negativ bakgrundskontroll. Bakgrundsfärgen i fönstret bör bli ljusrosa till vit efter 15 minuter. Bakgrundsfärgen bör inte förhindra avläsning av testet.

Externit positiva och negativa kontroller:

God laboratoriepraxis rekommenderar att positiva och negativa kontroller körs med varje ny försändelse för att försäkra att:

- testreagenserna fungerar och
- testet utförs på rätt sätt.

I utbildningssyfte rekommenderar vi att förstgångsanvändare av testet utför extern kontrolltestning innan patientproverna körs.

Som en negativ kontroll kan man använda en samling av 3 - 5 EDTA-helblodsprouver från individer som antas vara malaria-negativa. Som en positiv kontroll kan man använda ett EDTA-blodprov, som bekräftas med standard malariamikroskopiska positiva för *P. falciparum*.

Övriga kontroller kan testas för att säkerställa att de överensstämmer med:

- lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter,
- akutiseringsgrupper och/eller
- ditt laboratoriums vanliga kvalitetskontrollprocedurer.

Om kontrollresultaten är inkorrekta ska patientresultaten inte rapporteras. Komma i kontakt med din lokala fördelaren.

PROVTAGNING OCH -HANTERING

Ta venblodprov med standard venpunktur i ett EDTA-prövrör. Testa blodproven snarast möjligt efter insamlingen. Om testet inte kan utföras omedelbart kan blodet lagras upp till tre dygn vid 2 till 30 °C (36-86 °F). Om blodet förvaras i kylskåp ska det uppnå rumstemperatur (15-30 °C) innan det testas. Rör om varsamt före testet. Om det är nödvändigt att få mikroskopibekräftelse om ett BinaxNOW® negativt testresultat för ett venblodprov som lagrats, bör lämpliga kriterier för hantering av proven som ska studeras under mikroskop följas. I vissa fall kan det bli nödvändigt att ta färska prover från patienten.

Innan det tas ett kapillärblodprov från ett fingerstick ska området rengöras med steril duk eller kompress och torkas. Använd lansett för att punktera huden och ta blodprovet direkt in i EDTA-kapillär röret som medföljde testsatsen. Fyll hela kapillär röret med blod och använd omedelbart.

TESTPROCEDUR

Se avsnittet om provtagning och -hantering för information om blodprovstagning.

Se till att alla blodprover värms upp till rumstemperatur innan de används. Hänskjuta till illustrationerna på drag - ute klappa.

Avlägsna testenheten från påsen precis innan den ska användas. Öppna anordningen och lägg den så att den ligger plant på arbetsytan.

- Om du använder ett kapillärblodprov ska du applicera blodet från kapillär röret så att det täcker hela den **MÖRKLILA** provdynan på anordningens högra sida. Du gör detta genom att hålla kapillär röret vertikalt och trycker änden varsamt mot den mörklila dynan på många ställen. När dynan är helt indränkt ska du avyttra kapillär röret på lämpligt sätt. Vid testet krävs kanske inte allt blod i kapillär röret. Gå till steg 2.

Om du använder ett venblodprov ska du prima pipetten genom att suga in provet och pressa ut det några gånger. Lägg sedan **långsamt** till 15 µl blod till den nedre delen av den **MÖRKLILA** provdynan. Gå till steg 2.

VIKTIGT! Felaktigt applicering av provet kan leda till ett ogiltigt eller oanalyserbart test.

- Det finns en **vit** dyna omedelbart nedanför den mörklila provdynan. Håll reagens A flaskan lodrätt och lägg till **två (2) fritt fallande droppar** av reagens A till denna vita dyna. **Låt den första droppen absorberas av dynan innan du lägger till den andra droppen.** Applicera **inte** reagens A direkt på den mörklila dynan.
- Låt blodprovet sprida sig längs testremsen hela längd. **Låt inte** blodet sprida sig in i eller under den absorberande dynan högst upp på remsen eftersom detta förhindrar optimal tvättning av testremsen.

OBS! Om blodflödet upp längs testremsen verkar stanna eller har kommit mindre än halvvägs upp längs remsen efter en (1) minut, ska du lägga till ytterligare en (1) reagens A på den vita dynan längst ner på testremsen (under provdynan där blodet applicerades).

- Alldeles innan blodprovet når basen på den vita absorberande dynan högst upp på testremsen ska du, **LÅNGSAMT** lägga till **fyra (4) fritt fallande droppar** av reagens A på wash-dynan högst upp till vänster på testanordningen så att varje dropp absorberas av dynan innan nästa dropp appliceras. Observera att den tredje eller fjärde droppen kanske inte absorberas fullständigt av dynan.

5 När provet nätt och jämt når basen på den vita absorberande dynan högst **uppe** på testremsan, ska du avlägsna det vidhäftande skyddet från anordningens högra sida och stänga anordningen. Detta låter reagens A tvätta (rensa) blodprovet från testremsan. För att försäkra god stängning av anordningen och gott testflöde ska du trycka stadigt längs hela kanten till höger om resultatfönstret.




6 Avläs testresultatet i visningsfönstret 15 minuter efter det att testanordningen stängts. Resultat som avläses före eller efter 15 minuter kan vara felaktiga.

OBS! När testresultaten läses av kan enheten vinklas för att reducera blänklighet, om så behövs.

RESULTATTOLKNING

Giltiga testresultat

Kontrollstrecket (C) visas på alla giltiga tester och, när det kan ses, tolkas testresultaten enligt följande. Kom ihåg att om ett teststreck visas, även om det är mycket svagt, anger detta ett positivt resultat.

TEST	RESULTAT	BESKRIVNING/ TOLKNING
T1 positiv		Positivt resultat för <i>P. falciparum</i> (Pf.)
T2 positiv		Positivt resultat för <i>P. vivax</i> (P.v.) eller <i>P. malariae</i> (P.m.) eller <i>P. ovale</i> (P.o.) Om endast T2-strecket visas kan det i vissa fall vara ett tecken på blandad infektion med två eller flera P.v., P.m. och P.o.
T1 + T2 positiva		Positivt resultat för <i>P. falciparum</i> (Pf.) Om både T1- och T2-strecken visas kan det i vissa fall vara ett tecken på en blandad infektion av Pf. med andra arter.

Inga T1- eller T2-streck



Negativt resultat (inga malaria-antigener detekterades)

Ogiltiga och/eller oanalyserbara testresultat



Testet är ogiltigt om kontrollstrecket (C) inte visas, oberoende av om ett eller flera teststreck visas eller ej.

Test kan inte analyseras om bakgrundsfärgen omöjliggör avläsning av testresultaten efter 15 minuter. Ogiltiga eller oanalyserbara tester kan orsakas av felaktig applicering av prov eller tillägg av reagens A. Konsultera avsnittet Testproceduren och Försiktighetsötgärder nr 5 innan du upprepar testet med en ny anordning. Komma i kontakt med din lokala fördelaren om problemet framhärda i.

RESULTATRAPPORTERING

Resultat	Föreslagen rapport
T1 positiv	Endast positiv för P. endast <i>falciparum</i> -proteinantigen
T2 positiv	Positiv för malariaproteinantigen, som påvisar <i>P. vivax</i> eller <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> eller en blandning av dessa. Differentiering mellan arter är inte möjlig.
T1 och T2 positiva	Positiv för <i>P. falciparum</i> -proteinantigen. I vissa kan fall kan detta innebära en blandning av <i>P. falciparum</i> -antigen med <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> -proteinantigen. Differentiering mellan endast en Pf.-infektion och en blandad infektion av Pf. och andra malariaarter är inte möjlig med detta test. Mikroskopi måste utföras för att göra denna bestämning, såväl som att skilja mellan icke- <i>falciparum Plasmodium</i> -arter.

Negativ

Antagligen negativt för malaria-antigener. Infektion till följd av malaria kan inte uteslutas. Malariaantigen som finns i provet kan ligga under testets detektionsgräns. Negativa resultat måste bekräftas med hjälp av tunt/tjockt smearprov under mikroskop.

BEGRÄNSNINGAR

Ett negativt testresultat utesluter inte malariainfektion, speciellt vid låga parasiteminivåer. Därför bör resultaten som erhålls med BimaxNOW®-malaria-test användas tillsammans med andra laboratorieresultat och kliniska resultat för riktig diagnos. Som ofta är fallet med seriell mikroskopitestning kan ett annat prov tas och testas på nytt.³

BimaxNOW®-malaria-testet detekterar antigener från både viabla och icke-viabla malariaorganismerna, inklusive gametocyter⁴ och isolerade *P. falciparum*-parasiter⁵. Testets prestanda beror på antigenhalten i provet och korrelerar kanske inte med mikroskopanalysen som utförs med samma prov.

BimaxNOW®-malaria-testets prestanda har inte bestämts för övervakning av malaria-behandling. Kvartblivande plasmodiumantigen kan möjligen detekteras under flera dagar efter det parasiten eliminerats genom antimalariabehandling.⁴

Prover med positiva RF-riteringar (reumatoidfaktor) kan producera falskt positiva resultat i BimaxNOW®-malaria-testet. Reumatoidfaktorer är autoantikroppar och positiva RF-riteringar förknippas med akuta autoimmunsjukdomar, t.ex. reumatoid artrit, samt kroniska virusinfektioner (t.ex. hepatit C) och parasitinfektioner.⁶ Dessutom förekommer positiva RF-riteringar och 1 till 4 procent av befolkningen i allmänhet.⁷ I likhet med andra snabba detektionstester för malariaantigen⁸, har BimaxNOW®-testet påvisats generera falskt positiva resultat i prover från individer med positiva RF-riteringar (se avsnittet om prestandakarakteristika).

Analytisk reaktivitetstestning påvisar att panmalaria-teststrecket (T2) i BimaxNOW®-testet kan detektera alla fyra malariaarter (Pf., P.v., P.o. eller P.m.). I samband med kliniska prövningar genererades emellertid inte tillräckligt med data för att stödja prestandakraven för detektering av P.m. eller P.o. Kliniska prestandakrav för detta test gjordes endast för Pf.- och P.v.-detektion.

Detta test är inte avsett för användning vid screening av asymtomatiska patienter.

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

Malaria är en allvarig parasitsjukdom och är mycket utbredd i stora delar av tropiska och subtropiska områden. Positivitetsgraden vid malariatester beror på många faktorer, inklusive metoden för provtagning, använd testmetod, geografisk plats och sjukdomens förekomst i särskilda områden. *P. falciparum*-infektion anses vara den mest allvarliga och ofta dödliga formen, medan infektion av andra arter, t.ex. *P. vivax* i allmänhet är mindre livshotande.²

En klinisk studie utförd år 2001 inom områden där malaria anses vara endemisk, var den genomsnittliga förekomsten av *P. falciparum* (bestämd med mikroskop) hos symptomatiska patienter 14 procent och den genomsnittliga förekomsten av *P. vivax* var 29 procent. Förekomsten av *P. ovale*, *P. malariae* och blandade infektioner av Pf. och Pv. var signifikant lägre och omfattade under 2 procent av den testade populationen. När endast panmalariatestet (T2) visas i resultatfönstret på BinaXNOW®-malariatestet är det sannolikt att infektionen orsakas av Pv. och inte av P.m. eller P.o., utgående från den låga incidensen av dessa två arter i de flesta delar av världen. Delar av Västafrika, där P.o. är vanlig och Pv. är sällsynt, kan utgöra undantag för denna allmänna regel.^{5,7}

I samband med en studie på flera platser i USA under åren 2005-2006, testades 217 helblodsprover, tagna från vuxna patienter intagna på sjukhus med feber eller sjukdomshistorik med feber, med BinaXNOW®-malariatestet. Tvåhundra sexton (216 – 99,5 procent) av dessa presumivt negativa patienter, som bodde inom områden med låg malarialincidens, producerade negativa BinaXNOW®-testresultat.

PRESTATIONSEGENSKAPER

Kliniska provprestanda - BinaXNOW®-malariatest känslighet och -specificitet – endemisk population:

BinaXNOW®-testets prestanda jämfördes med Giemsa-malariamikroskopi i en prospektiv multicenterstudie som utfördes år 2001 utanför USA, i regioner som anses vara endemiska malarie-regioner. Totalt 4 122 helblodsprov tagna från patienter som uppvisade malarialiknande symptom utvärderades med hjälp av BinaXNOW®-testet. Mikroskopin ansågs endast vara positiv när asexuella malariformer detekterades, eftersom asexuella former (inte gametocyter) indikerar aktiv infektion.

Fyrtiofyra procent (1 796/4 122) av den testade populationen var mikroskopiskt positiv för malaria, inklusive 557 patienter med Pf., 1 187 med Pv.,

16 med P.m., 2 med P.o. och 34 med blandade Pf./Pv.-infektioner. Femtionio procent var av manligt kön, 41 procent av kvinnligt kön, 19 procent barn (<18 år) och 81 procent vuxna (≥18 år). BinaXNOW®-testets prestanda vid detektion av enskilda malariearter och blandade Pf./Pv.-infektioner, sammanfattas nedan.

Inga skillnader i fråga om BinaXNOW®-malariatestprestanda observerades baserat på patientens ålder eller kön. BinaXNOW®-testspecificitet för Pf.-trender något lägre (89,4 procent) hos de 5 procent av patienterna som erhöll läkemedelsbehandling för malaria, än hos patienter som inte erhöll behandling (94,4 procent), men var inte statistiskt signifikant.

BinaXNOW®-malariatestprestanda för prover med låga hematokrit- och med höga hematokritvärden motsvarade prestandovis den allmänna studiepopulationen.

Detektion av Pf.-infektion

BinaXNOW®-testkänslighet och specificitet för detektion av Pf. jämfört med mikroskopi visas nedan. Känsligheten utvärderades baserat på parasitemivå (parasiter per µl) observerat under mikroskop.

BinaXNOW®-malariatestkänslighet och -specificitet för Pf. jämfört med mikroskopi

KÄNSLIGHET FÖR P.f.		
Parasitemivå	% käns	95 % KI
> 5000	99,7 % (326/327)	98-100 %
1000 – 5000	99,2 % (126/127)	96-100 %
500 – 1000	92,6 % (25/27)	76-99 %
100 – 500	89,2 % (33/37)	75-97 %
0 – 100	53,9 % (21/39)	37-70 %
Totalt	95,3 % (531/557)	93-97 %

SPECIFICITET FÖR P.f.

% Specificitet	95 % KI
94,2 % (3297/3500)	93-95 %

Detektion av Pv.-infektion

BinaXNOW®-testkänslighet och specificitet för detektion av Pv. jämfört med mikroskopi visas nedan. Känsligheten utvärderades baserat på parasitemivå (parasiter per µl) observerat under mikroskop. Det fanns 68 prover som genererade två BinaXNOW®-teststreck som endast var mikroskopiskt positiva för Pv. När dessa prover inkluderas i beräkningarna för verklig positivitet, ökar BinaXNOW®-testkänslighet för total detektion av Pv. från 68,9% till 74,6% (886/1 187).

BinaXNOW®-malariatestkänslighet och -specificitet för Pv. jämfört med mikroskopi

KÄNSLIGHET FÖR P.v.

Parasitemivå	% känslighet	95 % KI
> 5000	93,5 % (462/494)	91-96 %
1000 – 5000	81,0 % (277/342)	76-85 %
500 – 1000	47,4 % (37/78)	36-59 %
100 – 500	23,6 % (34/144)	17-31 %
0 – 100	6,2 % (8/129)	3-12 %
Totalt	68,9 % (818/1187)	66-72 %

SPECIFICITET FÖR P.f.

% specificitet	95 % KI
99,8 % (2863/2870)	99-100 %

Detektion av P.m.- och P.o.-infektion

BinaXNOW®-testkänslighet var 43,8 procent (7/16) för detektion av P.m. och 50 procent (1/2) för detektion av P.o. När fem positiva P.m.-mikroskopiprover, som genererade två teststreck i BinaXNOW®-testet, inkluderas i den positiva beräkningen, ökade BinaXNOW®-testkänslighet för P.m. från 43,8 procent till 75,0 procent (12/16).

Detektion av blandad Pf./Pv.-infektion

Trettiofyra prover var både Pf. och Pv. positiva under mikroskopi, baserat på detektion av asexuella former av vardera arten. BinaXNOW®-testet detekterade 32 av dessa prover genom att generera båda teststrecken, med en känslighet på 94,1 procent (95 procent KI för 81-98 procent).

P.f.- och P.v.-detektionsgränser:

I den ovan beskrivna studien fann man att BinaxNOW®-testets kliniska detekteringsgräns (LOD eller limit of detection) för P.f., definierad som den parasiteminivån i infekterat blod som producerar positiva BinaxNOW®-testresultat under ca 95 procent av tiden, var 1001-1500 parasiter per µl och det kliniska LOD-värdet för P.v. visades vara 5001-5500 parasiter per µl.

Kliniska provprestanda - BinaxNOW®-malaria-testkänslighet och -specificitet med hjälp av venblodprov och fingerstickprover - endemisk population:

BinaxNOW®-testets prestanda både för venblodprov och fingerstickprov jämfördes med Giemsa-malaria-mikroskopi i en prospektiv studie utförd år 2003 utanför USA i en region som anses vara endemisk för malaria. Helblodsprover, tagna med både venpunktion och fingerstick från 787 patienter med malarialiknande symptom, utvärderades med hjälp av BinaxNOW®-testet. Mikroskopi ansågs endast vara positiv när asexuella malarialformer detekterades, eftersom asexuella former (inte gametocyter) indikerar aktiv infektion.

Prover som var mikroskopiskt positiva för P.m. eller P.o. och de som var det för en blandning av P.f. och P.v. under mikroskop exkluderades från analysen. BinaxNOW®-testkänslighet och specificitet för detektion av P.f. och P.v. jämfört med mikroskopi visas nedan för de återstående 782 proverna, som togs med venpunktion och de återstående 784 proverna som togs med fingerstick.

BinaxNOW®-malaria-testkänslighet och -specificitet för P.f. och P.v. jämfört med mikroskopi vid venblods- och fingerstickprover

Venblodsprover				
	% käns	95 %KI	% spec	95 %KI
P. f.	100 % (81/81)	96-100 %	94,7 % (664/701)	93-96 %
P.v.	81,6 % (102/125)	74-87 %	99,7 % (655/657)	99-100 %

Fingerstickprover				
	% käns	95 % KI	% spec	95 % KI
P. f.	98,8 % (82/83)	94-100 %	90,4 % (634/701)	88-92 %
P.v.	80,6 % (104/129)	73-87 %	99,5 % (652/655)	99-100 %

Klinisk provprestanda - BinaxNOW®-malaria-testspecificitet – icke-endemisk population:

BinaxNOW®-testets prestanda jämfördes med Giemsa-malaria-mikroskopi under en prospektiv studie utförd i östra USA under åren 2006-2007. Hundra (100) helblodsprover från febrila patienter utvärderades med BinaxNOW®-testet och under mikroskop. Alla 100 prover var negativa avseende malaria under mikroskopet och 99 av dessa prover genererade negativa BinaxNOW®-testresultat, vilket gav 99-procentig (99/100) specificitet hos denna population med få sjukdomsfall. BinaxNOW®-testets specificitet jämfört med mikroskopi visas nedan.

BinaxNOW® -malaria-testspecificitet jämfört med mikroskopi

	- / -	+ / -	% spec	95% KI
P.f.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Analysreaktivitet:

De fyra malarialarterna som infekterar människor, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) och *Plasmodium malariae* (P.m.), testades positivt med BinaxNOW®-malaria-testet vid de koncentrationer som listas nedan.

Arter	Koncentration i parasiter per µl helblod
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50 – 500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analyspecificitet (korsreaktivitet):

För att avgöra analytisk specificitet för BinaxNOW®-malaria-testet testades 28 patogena mikroorganismer (sju bakterier, fem protofister och 16 virus), som kan finnas i helblod. Alla var negativa när de testades vid de koncentrationer som listas nedan.

TYP	PATOGENTESTAD	KONCENTRATIONSTESTAD	
Bakterier	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40-stam)	2,3 x 10 ⁶ organismer/ml	
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml	
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml	
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismer/ml	
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml	
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml	
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml	
	Protofister	<i>Babesia microti</i> (RMNS-stam)	4,4 x 10 ⁷ parasiter/ml
		<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y-stam)	1,3 x 10 ⁶ parasiter/ml
<i>Leishmania donovani</i>		1,0 x 10 ⁶ parasiter/ml	
<i>Leishmania infantum</i>		1,0 x 10 ⁶ parasiter/ml	
<i>Leishmania chagasi</i>		1,0 x 10 ⁶ parasiter/ml	
Virus	Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Epstein-Barr-virus (EBV)	1,1 x 10 ⁶ kopior/ml	
	Denguevirus - West Pac 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Denguevirus - S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Denguevirus - CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml	
	Denguevirus - TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml	
	Febriis flava-virus	7,9 x 10 ⁴ PFU/ml	
West Nile-virus	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml		

TYP	PATOGENTESTAD	KONCENTRATIONSTESTAD
Virus	Chikungunyavirus	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Ross-River-virus	1,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Influensa A – Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Influensa B – Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (subtyp B)	1,4 x 10 ⁵ kopior/ml
	Hepatit B	2,0 x 10 ⁵ IE/ml
	Hepatit C	1,9 x 10 ⁵ IE/ml
Rubellavirus	≥ 2,0 x 10 ² TCID ₅₀ /ml	

Störningar från exogena blodkomponenter:

Följande ämnen som kan tillföras helblod artificiellt, utvärderades med BinaXNOW[®]-malariaestet vid de koncentrationer som listas och påvisades inte påverka testets prestanda. OBS! De analytiska effekterna från dessa läkemedel på BinaXNOW[®]-testet studerades genom att man tog helblod och spikade det med mängder av höga behandlingskoncentrationer varefter dessa prover testades. Effekterna från kliniska metaboliter från dessa läkemedel på testet studerades inte.

Typ av ämne	Ämne	Koncentration
Läkemedel mot malaria (prevention)	Meflokin (Lariam [®])	1 mg/ml
	Doxycyklin* (Vibramycin [®])	1 mg/ml
	Klorokin	1 mg/ml
	Hydroxyklorokinsulfat	1 mg/ml
	Paludrin (Proguanil [®])	1 mg/ml
	Primakin	1 mg/ml
	Kinin	1 mg/ml
Antibiotika (behandling)	Sulfadoxin och Pyrimetamin (Fansidar [®])	1 mg/ml
	Amoxicillin (Trimox [®])	0,1 mg/ml
Antiinflammatoriska medel (behandling)	Cefalexin	0,1 mg/ml
	Ciprofloxacilin	0,1 mg/ml
	Erytromycin	0,1 mg/ml
	Aspirin	1 mg/ml
Antitumörmedel (behandling)	Acetaminofen	1 mg/ml
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml

* Doxycyklin används även som antibiotika. Detta sker i allmänhet vid lägre doser än vad som testades under studien.

Störningar från endogena blodkomponenter:

BinaXNOW[®]-malariaestet utvärderades för möjlig påverkan från höga nivåer av endogena blodkomponenter, baserat på riktlinjer som beskriva i CLSI EP7. Man har testat EDTA-helblodsprover som innehåller hemoglobin, protein, bilirubin (konjugerat och icke-konjugerat) eller triglycerider vid koncentrationer över fysiologiska nivåer. Inga av dessa endogena blodkomponenter påverkade testprestanda.

Störningar från obesläktade medicinska tillstånd:

För att utvärdera verkan av obesläktade medicinska tillstånd på BinaXNOW[®]-malariaestetets specificitet, testades 116 prover från försökspersoner med olika medicinska tillstånd som inte var förknippade med malaria. Endast fem (5) av de 116 testade proverna producerade ett falskt positivt resultat från BinaXNOW[®]-testet, varvid fyra (4) av resultaten kom från försökspersoner som man visste vara positiva från en reumatoidfaktor och ett (1) från en försöksperson med en positiv human-antimusk-antikropp-titering (HAMA).

Medicinskt tillstånd	Antal testade prover	BinaXNOW [®] -test - negativa resultat	BinaXNOW [®] -test - positiva resultat
Reumatoidfaktor	50	46	4
Human-antimusk-antikropp (Human Anti-mouse Antibody eller HAMA)	29	28	1
Antinukleär antikropp (Anti-nuclear Antibody eller ANA)	30	30	0
Systemisk lupus erythematosus (SLE)	7	7	0

Desutom utvärderades 20 blodprover med förhöjda leukocytnivåer inom området 24 x 10⁹ – 87 x 10⁹ vita blodkroppar per ml, med hjälp av BinaXNOW[®]-malariaestetet och man drog slutsatsen att de inte påverkar testprestanda.

Reproducerbarhetsstudie

En blind studie av BinaXNOW[®]-malariaestetet utfördes på tre separata platser med hjälp av paneler med blindkodade prover med negativa, detektionsgränser och och lågt positiva Pf.- och Pv.-prover. Deltagarna testade varje prov flera gånger under tre olika dagar. Man påvisade 97 procent (140/144) överensstämmelse med förväntade testresultat, utan betydande skillnader inom serien (replikat testades av en operatör), mellan serierna (tre olika dagar), mellan kliniker (tre kliniker) eller mellan operatörer (sex operatörer). Den totala procentuella detekteringen av varje provtyp sammanfattas nedan.

Total procentuell detektering av Pf.- och Pv.-prover

Prov-typ	Låg Positiv	LOD	Negativ
Pf.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
Pv.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*En operatör alarmerat en negativ prov en Pf. positiv.

BESTÄLLNINGSPÅSÖKNING

Reorder antal

660-000 Malaria 25 testsats
66005 Malaria 5 testsats

Kontaktinformation

BinaX, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074, USA
Tfn: +1-303-530-3888, Fax: +1-207-730-5710

BRUKSOMRÅDE

BinaxNOW® malariatest er en *in vitro* immunokromatografisk test for kvalitativ påvisning av *Plasmodium* antigener som sirkulerer i menneskelig venøst og kapillært EDTA fullblod hos individer som viser tegn og symptomer på malaraiinfeksjon. Testen er beregnet på et histidinrikt protein II (HRP1I) antigen som er spesielt for *Plasmodium falciparum* (P.f.) og et felles malarია-antigen som er tilstede hos alle de fire malaría-arterne som kan infisere mennesker - *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (P.o.), and *P. malariae* (P.m.). Det er beregnet på å bidra til rask diagnose av malaraiinfeksjoner hos mennesker og å bidra til differensiell diagnose av *Plasmodium falciparum* (P.f.)-infeksjoner fra andre malaraiinfeksjoner som er mindre ondartede. Negative resultater må bekreftes ved hjelp av mikroskopi av celle- eller vevsprøver.

Klinisk ytelse har ikke blitt tilstrekkelig fastsatt for *P. ovale* (P.o.) og *P. malariae* (P.m.). Brukeren må selv fastsette ytelsesegenskapene for denne testen i forbindelse med disse *Plasmodium*-arterne.

Denne testen er ikke beregnet for screening av asymptomatiske populasjoner.

SAMMENDRAG OG FORKLARING AV TESTEN

Malaria er en alvorlig parasittsykdom som forekommer i mange land i forskjellige deler av verden. Hvert år forårsaker sykdommen opp til 3 millioner dødsfall og nærmere 5 milliarder tilfeller av klinisk sykdom på verdensbasis.¹

Diagnostisering av malaria ved bruk av tradisjonelle mikroskopiske metoder kan være vanskelig og krever nøyaktig og omhyggelig mikroskopi. Celle- og vevsprøver for påvisning av malaria er arbeidskrevende og kan kun utføres av faglærte. Tolkning må utføres av en erfaren teknolog. Selv under ideelle forhold er mikroskopiske undersøkelser av fargede blodutstryk ikke 100% følsomme.

BinaxNOW® malariatest er en enkel, rask test for diagnostisering av malaria basert på fullblod tatt enten ved fingerstikk eller tappet fra vene. Det doble linjeformatet muliggjør påvisning av malariparasitter og differensiering av *Plasmodium falciparum* (P.f.) fra andre mindre ondartede malaría-arter. Testen kan ikke skille mellom en malaraiinfeksjon forårsaket av en enkelt art og en infeksjon forårsaket av flere arter. God klinisk praksis berettiger at mikroskopi utføres for å bestemme dette, samt for å differensiere mellom de andre *Plasmodium*-arterne.

Det er viktig at leger er oppmerksomme på at empirisk behandling kreves for *P. falciparum* dersom tegn og symptomer hos individer krever øyeblikkelig behandling.² Livstruende skader på endorgan kan oppstå dersom behandling utsettes.

TESTPRINSIPPER

BinaxNOW® malariatest er en immunokromatografisk membrantest som benytter seg av monoklonale antistoffer for å påvise *Plasmodium falciparum*-antigen og et felles malaría-antigen (et antigen som er tilstede hos alle *Plasmodium*-arterne som forårsaker malaria hos mennesker) i venøse og kapillære fullblodsprøver. Testremsen dannes ved at disse antistoffene, og et kontrollantistoff, immobiliseres på en membranstøtte som tre distinkte linjer og kombineres med en testpute som er impregneret med synliggjørende partikler konjugert for kontroll og antimalaría antistoffer. Denne testremsen monteres sammen med rensputer og absorberende puter i en bokformet testenhet med hengsler som er beregnet på å avvipe rengjøring av membranen når enheten er lukket.

For å utføre denne testen appliseres fullblod på prøveputen. Dersom malaría-antigen finnes i prøven vil det reagere slik at det binder seg med det antimalaría-konjugerte antistoffet. Reagens A tilsettes nederst på testremsen slik at antigen-konjugatkompleksene kan vandre langs testremsen hvor de fanges opp av de immobiliserte antistoffene og danner (en) testlinje(r). Immobiliserte kontrollantistoffer fanger opp kontrollkonjugatet og danner kontrolllinjen. Så snart blodprøven har vandret langs hele testremsen vil enheten lukkes slik at reagens A som har blitt tilsatt rensputen kan rense bort overflødig blod fra testremsen.

Testresultater tolkes ut i fra om det vises eller ikke vises synlige rosa-til-lilla-fargede linjer. Et positivt testresultat som avleses etter 15 minutter vil inkludere påvisning både av en prøvelinje og en kontrollinje. Et negativt testresultat som avleses etter 15 minutter vil kun vise en kontrollinje, hvilket indikerer at det ikke er påvist malaría-antigener i prøven. Hvis det ikke kommer frem en synlig kontrollinje, uansett om det vises en prøvelinje eller ikke, indikerer dette at testen er ugyldig.

REAGENSIDLER OG MATERIELL

Materiell som følger med

BinaxNOW® testsett for malaria:

Hensiver til illustrasjoner opp på rykk - ut klaffe.

- 1 Testenheter:** En bokformet testenhet av papp med hengsler som inneholder testremsen
- 2 Reagens A:** Tris buffer som inneholder rengjøringsmiddel og natriumazid.
- 3 Kapillærslanger:** EDTA kapillærslanger som brukes til å overføre blodprøver tatt ved fingerstikk til testenheten

NØDVENDIG MATERIELL SOM IKKE FØLGER MED

Lansetter, sterile servietter eller puter, klokke, tidtaker eller stoppeklokke

Merk: Ved pipettering av prøver, bruk en kalibrert pipette som kan overføre et volum på 15 µl.

FORHOLDSREGLER

1. Brukes ved *in vitro* diagnose.
2. La testanordningen bli værende i folieposen til rett før den skal brukes.
3. Ikke bruk settet etter at det har gått ut på dato.
4. Ikke bland komponenter fra forskjellige settpartier.
5. Prøver og reagens A må tilsettes til testprosedyren for å oppnå optimal prøveyfyt og testytelse. Følgende forholdsregler skal tas når reagens A tilsettes testenheten.
 - A. For å forsikre at egnet volum av reagens A tilføres til begge putene på testenheten skal ampullen holdes vertikalt, ½ - 1 tomme over putene. Langsamt tilsettes tre frifallende dråper.
 - B. Når du tilsetter reagens A til den hvite puten direkte nedenfor den lilla prøveputen lar du den første dråpen absorberes helt av puten før du tilsetter den neste dråpen. En tredje dråpe med reagens A kan tilføres til denne puten dersom nødvendig – se trim 3 av testprosedyren.
6. Dersom venøst blod brukes, bland prøven ved å banke forsiktig på slangen

eller ampullen, og preparer pipettespissen før prøvetaking ved å trekke prøvevæske inn i spissen og slippe den ut igjen et par ganger.

7. Dersom blod tatt ved fingerstikk brukes, bruk kapillærslangene som følger med i testsettet for å tilføre blodet til testenheten, og fyll hele volumet på slangen.
8. Pasientprøver og testenheter skal håndteres som om de er smittefarlige. Overhold etablerte forholdsregler mot blodoverførbare patogener. Ikke åpne testkort på nytt eller bruk dem flere ganger.
9. Overdreven luftstrømning (dvs. aircondition, vifter osv.) kan forsinke prøveflyten. Det anbefales at enheten beskyttes mot overdreven luftstrømning.
10. Bruk et skarpt, ufiltret lys ved tolkning av testresultatene.
11. Alle kapillærslanger og pipettespisser er til engangsbruk – skal ikke brukes til flere prøver. Biologisk kontaminasjon av utstyr, beholdere eller reagenser kan føre til unøyaktige resultater.
12. Reagens A inneholder konserverende natriumazid. Natriumazid er toksisk og skal derfor håndteres forsiktig for å unngå inntak eller hudkontakt. Den kan reagere med bly- eller kopperrør og danne eksplosive metallazider. Skyll med rikelige mengder vann når uønsket reagens skal kasseres.

OPPBEVARING OG STABILITET

Oppbevar settet ved 2-37°C. BinaxNOW® testsett for malaria og reagenser er stabile frem til utløpsdatoen som finnes på den ytre pakningen og beholdere dersom de oppbevares som angitt.

KVALITETSKONTROLL

Daglig kvalitetskontroll:

BinaxNOW® malariatest har innebygde prosedyrekontroller. For den daglige kvalitetskontrollen anbefales det fra produsenten at hver utførte test journalføres.

Prosedyrekontroller

- A. En rosa-til-lilla linje ved "C" (kontroll)-posisjonen hos en enhet som har blitt testet, kan anses som en intern positiv prosedyremessig kontroll. Hvis prøven flyter og reagensmidlene fungerer, vil denne linjen alltid vises.
- B. Når bakgrunnsfargen i resultatvinduet forsvinner, indikerer dette en negativ bakgrunnskontroll. Bakgrunnsfargen i vinduet skal være lys rosa til hvit innen 15 minutter. Bakgrunnsfargen skal ikke hindre testavlesing.

Eksterne positive og negative kontroller:

I henhold til god laboratoriepraksis skal positive og negative kontroller kjøres for hver nye levering eller hvert nytt parti for å forsikre at:

- testreagenser fungerer og
- testen utføres på riktig måte.

For opplæring anbefales det at alle førstegangsbrukere av denne testen utfører ekstern kontrolltesting før de kjører pasientprøver.

For en negativ kontroll kan en samling med 3 - 5 EDTA fullblodsprøver fra individer som er antatt ikke å ha malaria brukes. For en positiv kontroll kan en EDTA blodprøve, som er bekreftet å være *P. falciparum*-positiv ved hjelp av standard malariamikroskopi, brukes.

Andre kontroller kan testes for å overholde:

- lokale og/eller nasjonale forskrifter,
- tilsynsorganers krav, og/eller
- laboratoriets standardprosedyrer for kvalitetskontroll.

Dersom korrekte kontrollresultater ikke oppnås, skal pasientresultatene ikke rapporteres. Sette seg i forbindelse med din innenbys forhandler.

PRØVETAKING OG BEHANDLING AV PRØVER

Samle venøst blod i et EDTA-rør. Bruk standard prosedyre for venepunksjon. Test fullblodsprøver så snart som mulig etter prøvetaking. Hvis testen ikke kan gjennomføres omgående, kan blodet lagres i opptil tre dager ved 2 °C til 8 °C. Hvis blodet kjøles ned, la det nå romtemperatur (15–30°C) før testing utføres. Bland forsiktig før testing. Hvis mikroskopisk bekrefteelse av et BinaxNOW® negativt testresultat er nødvendig for en venas blodprøve som har vært lagret, må relevante kriterier for håndtering av prøver brukt til mikroskopi følges. I noen tilfeller kan det være nødvendig å ta en ny prøve av pasienten.

For å ta kapillært blod ved hjelp av punksjon av en finger, rens området med en steril serviett eller pute og la tørke. Bruk en lønsett til å punktere huden og tapp blodet direkte inn i EDTA kapillærslangen som følger med testsettet. Fyll hele kapillærslangen med blod og bruk det omgående.

TESTPROSEDYRE

Se avsnittet om prøvetaking og behandling av prøver for informasjon om prøvetaking. Påse at alle blodprøver varmes opp til romtemperatur før bruk. Henviser til illustrasjoner opp på rykk - ut klaffe.

Ta testanordningen ut av posen rett før den skal brukes. Åpne enheten og legg den flatt ned på arbeidsflaten.

- 1 Dersom du bruker en kapillær blodprøve, appliser langsomt blod fra kapillærslangen slik at det dekker hele den **LILLA** testputen på høyre side av enheten. Dette gjøres ved å holde kapillærslangen vertikalt og trykke enden forsiktig mot den lille puten på flere steder. Etter at den lille puten er gjennomtrukket kastes kapillærslangen. Det vil ikke alltid være nødvendig å bruke alt blodet i kapillærslangen i testen. Gå til trinn 2.

Dersom venøst blod brukes, preparer pipettespissen før prøvetaking ved å trekke prøvevæske inn i spissen og slippe den ut igjen et par ganger. Deretter tilfører du **langsomt** 15 µl med blod fra den nederste halvdel av den **LILLA** testputen. Gå til trinn 2.

VIKTIG: Uriktig tilsetning av prøve kan føre til ugyldige tester eller tester som ikke kan tolkes.

- 2 Rett under den lille testputen finnes en **hvit** pute. Hold reagens A-flasken vertikalt og tilsett **to (2) frittfallende dråper** med reagens A til denne hvite puten. **La den første dråpen absorberes av puten for du tilsetter den neste dråpen. Ikke** tilfør reagens A direkte til den lille puten.

- 3 La blodprøven vandre langs hele lengden av testremsen. **Ikke** la blodet renne inn i eller under den absorberende puten ved den øverste delen av remsen, ettersom dette vil hindre optimal rensing av testremsen.

MERK: Hvis blodet som vandrer langs testremsen ser ut til å stoppe opp eller er nådd mindre enn halvveis oppover remsen etter et (1) minutt, tilsettes ytterligere en (1) dråpe med reagens A til den hvite puten ved nederste del av testremsen (nedenfor testputen hvor blodet ble tilført).

- 4 Akkurat før blodprøven når bunnen av den hvite absorberende puten som finnes ved øverste del av testremsen tilsetter du **LANGSOMT fire (4) frifallende dråper** med reagens A til rensesputen som finnes øverst til venstre på testenheten. La hver dråpe absorberes av puten før du tilsetter neste dråpe. Merk at den tredje og den fjerde dråpen kanskje ikke vil absorberes helt av puten.

- 5 Når prøven når bunnen av den hvite absorberende puten som finnes på **øverste** del av testremsen fjerner du det klebende bakpapiert fra høyre side av enheten og lukker den deretter. Dette lar reagens A renses vekk (fjerne) blodprøven fra testremsen. For å forsikre at enheten lukkes ordentlig og god prøveflyt, trykker du hardt lange hele kanten til høyre for resultatvinduet.








- 6 Avles testresultatet gjennom visningsvinduet 15 minutter etter lukking av testenheten. Resultatet som avleses før eller etter at det har gått 15 minutter kan være unøyaktige.

Merk: Når du avleser testresultatene kan du om nødvendig holde anordningen på skrå for å redusere eventuell refleks i resultatvinduet.

TOLKNING AV RESULTATENE

Gyldige testresultater

Kontrolllinjen (C) vil vises på alle gyldige tester, og når den vises skal testresultatene tolkes på følgende måte. Merk at en synlig testlinje, selv om den er veldig utydelig eller svak, indikerer et positivt resultat.

TEST	RESULTATER	BESKRIVELSE/ FORTOLKNING
T1 positiv		Positivt resultat for <i>P. falciparum</i> (P.f.)
T2 positiv		Positivt resultat for <i>P. vivax</i> (P.v.) eller <i>P. malariae</i> (P.m.) eller <i>P. ovale</i> (P.o.) I noen tilfeller vil forekomst kun av T2-linjen indikere en blandet infeksjon med to eller flere av P.v., P.m. og P.o.
T1 + T2 positiv		Positivt resultat for <i>P. falciparum</i> (P.f.) I noen tilfeller vil forekomst av både T1- og T2-linjen indikere en blandet infeksjon med P.f. og en annen art.
Verken T1- eller T2-linje		Negativt resultat (ingen malaria-antigener ble påvist)
Ugyldig testresultat og/eller testresultat som ikke kan tolkes	 	Testen er ugyldig hvis kontrolllinjen (C) ikke vises, uansett om en testlinje(r) er synlig eller ikke.
		Testen kan ikke tolkes hvis bakgrunnsfargen forhindrer avlesing av testresultatet ved 15 minutter. Ugyldige tester eller tester som ikke kan tolkes, kan forekomme som følge av feilaktig tilsetning av prøve eller reagens A. Se avsnittet om testprosedyre og forholdsregel # 5 før du gjentar testen med en ny enhet. Sette seg i forbindelse med din innenbys forhandler hvis problemet hardnakkethet.

RAPPORTERING AV RESULTATER

Resultat	Foreslått rapport
T1 positiv	Positiv kun for <i>P. falciparum</i> proteinantigen
T2 positiv	Positiv for malaria proteinantigen som representerer <i>P. vivax</i> eller <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> eller en blanding av disse. Differensiering mellom artene er ikke mulig.
T1 og T2 positiv	Positiv for <i>P. falciparum</i> proteinantigen. I noen tilfeller kan dette representere en blanding av <i>P. falciparum</i> med <i>P. vivax</i> , <i>P. malariae</i> eller <i>P. ovale</i> proteinantigen. Differensiering mellom en ren P.f.-infeksjon og en blandet infeksjon som inneholder P.f. og andre malaria-arter er ikke mulig med denne testen. Mikroskopi må utføres for å fastsette dette så vel som å differensiere blant ikke- <i>falciparum Plasmodium</i> arter.
Negativ	Antatt negative for malaria-antigener. Infeksjon som er forårsaket av malaria kan ikke utelukkes. Forekomsten av malaria-antigener i prøven kan være lavere enn testens påvisningsgrense. Negative resultater må bekreftes ved hjelp av mikroskopi av celle- eller vevsprøve.

BEGRENSNINGER

Et negativt testresultat utelukker ikke en malariainfeksjon, spesielt ved lave parasitnivåer. Derfor skal resultatene oppnådd med BinaxNOW® malariatest brukes sammen med andre laboratorie- og kliniske funn for å kunne stille en nøyaktig diagnose. En ny prøve kan tas for ny testing, noe som ofte gjøres i forbindelse med gjentatt mikroskopisk testing.³

BinaxNOW® malariatest påviser antigen både fra levedyktige og ikke levedyktige malariaorganismer, inkludert gametocytter⁴ og avsondrede *P. falciparum* parasitter.⁵ Testens ytelse er avhengig av antigenkonsentrasjonen i prøven og vil kanskje ikke korrelere med mikroskopi utført på den samme prøven.

BinaxNOW[®]-malaria-testens ytelse har ikke blitt fastsatt for overvåking av behandling av malaria. Rester av plasmodium-antigen kan påvises i flere dager etter at en parasitt har blitt fjernet med med antimalaria-behandling.⁴

Prøver med positiv reumatoid faktor (RF)-titer kan produsere falskt positive resultater i BinaxNOW[®] malaria-test. Reumatoide faktorer er antistoffer, og positive RF-titer er assosiert med akutte autoimmune sykdommer, som reumatoid artritt, samt kroniske virusinfeksjoner (som hepatitt C) og parasittinfeksjoner.⁶ I tillegg er positive RF-titer tilstede i 1 til 4 % av befolkningen generelt.⁷ Som for andre raske påvisningstester for malaria-antigen⁸ har det blitt vist at BinaxNOW[®]-testen produserer falskt positive resultater i prøver hos noen individer med positive RF titer (henvis til avsnittet for ytelsesegenskaper).

Analytisk reaktivitetstesting viser at testlinjen for det felles malaria-antigenet (T2) for BinaxNOW[®]-testen er i stand til å påvise alle de fire malaria-artene (P.f., P.v., P.o., eller P.m.). Men under de kliniske studiene var det utilstrekkelig med data til å støtte påstander om klinisk ytelse for påvisning av P.m. eller P.o.. Påstander om klinisk ytelse for denne testen er fremsatt kun for påvisning av P.f. og P.v.

Det er ikke meningen at denne skal brukes for å screene asymptotiske pasienter.

FORVENTEDE VERDIER

Malaria er en alvorlig parasittsykdom og er et stort helseproblem i store deler av tropene og subtropene. Hvor stor andel av resultatene som er positive ved malaria-testing er avhengig av mange faktorer, blant annet prøvetakingsmetode, testmetode, geografisk lokalitet, og hvor utbredt sykdommen er på et bestemt sted. *P. falciparum*-infeksjon anses som den mest alvorlige og er ofte dødelig, mens infeksjoner av de andre artene som *P. vivax* er vanligvis mindre dødelige.²

I en klinisk studie som ble utført i 2001 i områder hvor malaria forekommer var den gjennomsnittlige utbredelsen av *P. falciparum* (bestemt ved mikroskopi) hos symptomatiske pasienter 14 %, og den gjennomsnittlige utbredelsen av *P. vivax* var 29 %. Utbredelsen av *P. ovale*, *P. malariae*, og blandete infeksjoner med både P.f. og P.v. var mye lavere hos mindre enn 2 % av populasjonen som ble testet. Når kun linjen for det felles malaria-antigenet (T2) vises i resultatvinduet på BinaxNOW[®] malaria-test er det sannsynlig at infeksjonen skyldes P.v. heller

enn P.m. eller P.o., ettersom forekomsten av disse to sistnevnte artene er relativt lav i de fleste deler av verden. Deler av Vest-Afrika, hvor P.o. er vanlig mens P.v. er sjelden, kan være et unntak fra denne generelle regelen.^{8,9}

I en klinisk studie som ble utført på flere laboratorier i østre del av USA i 2005-2006 ble 217 fullblodsprøver, tatt fra voksne innlagte pasienter og polikliniske pasienter med feber eller tidligere tilfeller av feber, testet med BinaxNOW[®] malaria-test. To hundre og seksten (216 – 99,5 %) av disse antatt negative pasientene, som bodde i områder med lave forekomster av malaria, testet negativt med BinaxNOW[®].

YTELSEEGENSKAPER

Ytelse for kliniske prøver – sensitivitet og spesifisitet for BinaxNOW[®] malaria-test – endemisk populasjon:

BinaxNOW[®]-testens ytelse ble sammenlignet med Giemsa malariamikroskopi i en prospektiv studie som ble utført på flere sykehus i 2001 utenfor USA, i regioner med stor utbredelse av malaria. Et samlet antall på 4 122 fullblodsprøver tatt fra pasienter som viste malarialignende symptomer ble evaluert ved hjelp av BinaxNOW[®]-testen. Mikroskopi ble ansett som positiv kun når asekuelle malariaformer ble påvist, ettersom asekuelle former (ikke gametocyttar) indikerer aktiv infeksjon.

Førtifire prosent (1 796/4 122) av populasjonen som ble testet var mikroskopi-positive for malaria, inkludert 557 pasienter med P.f., 1 187 med P.v., 16 med P.m., 2 med P.o. og 34 med blandete P.f./P.v. infeksjoner. Femtini prosent av pasientene var menn, 41% kvinner, 19% pediatriske (< 18 år) og 81% voksne (≥18 år). Et sammendrag av BinaxNOW[®]-testens ytelse for påvisning av individuelle malaria-arter og for blandete P.f./P.v.-infeksjoner er oppgitt nedenfor.

Ingen forskjeller i BinaxNOW[®]-malaria-testens ytelse basert på pasientens alder eller kjønn ble observert. BinaxNOW[®]-testens spesifisitet for P.f.-tendenser er så vidt lavere (89,4 %) hos de 5 % av pasientene som går på antimalaria-medisiner, sammenlignet med de pasientene som ikke er under behandling (94,4 %), men denne forskjellen er ikke statistisk signifikant.

BinaxNOW[®]-testens ytelse for prøver med lave og høye hematokritnivåer tilsvarte ytelsen for den generelle studiepopulasjonen.

Påvisning av P.f.-infeksjon

BinaxNOW[®]-testens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av P.f. sammenlignet med mikroskopi er oppgitt nedenfor. Sensitivitet ble evaluert basert på parasitnivåene (parasitter per µl) observert ved mikroskopi.

BinaxNOW[®]-testens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av P.f. sammenlignet med mikroskopi

SENSITIVITET FOR P.F.

Parasitnivå	% Sensitivitet	95 % CI
> 5000	99,7 % (326/327)	98–100 %
1000–5000	99,2 % (126/127)	96–100 %
500–1000	92,6 % (25/27)	76–99 %
100–500	89,2 % (33/37)	75–97 %
0–100	53,9 % (21/39)	37–70 %
Totalt	95,3 % (531/557)	93–97 %

SPESIFISITET FOR P.F.

% Spesifisitet	95 % CI
94,2 % (3297/3500)	93–95 %

Påvisning av P.v.-infeksjon

Binax[®]-testens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av P.v. sammenlignet med mikroskopi er oppgitt nedenfor. Sensitivitet ble evaluert basert på parasitnivåene (parasitter per µl) observert ved mikroskopi. Det vare 68 prøver som produserte BinaxNOW[®]-testlinjer som var mikroskopi-positive kun for P.v. Når disse prøvene inkluderes i utregningen for sanne positive øker BinaxNOW[®]-testens sensitivitet for samlet påvisning av P.v. fra 68,9 % til 74,6 % (886/1 187).

BinaxNOW[®]-malaria-testens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av P.v. samlignet med mikroskopi

SENSITIVITET FOR P.v.

Parasitnivå	% Sensitivitet	95 % CI
> 5000	93,5 % (462/494)	91–96 %
1000–5000	81,0 % (277/342)	76–85 %
500–1000	47,4 % (37/78)	36–59 %
100–500	23,6 % (34/144)	17–31 %
0–100	6,2 % (8/129)	3–12 %
Totalt	68,9 % (818/1187)	66–72 %

SPECIFICITET FOR P.v.

% Spesifisitet	95 % CI
99,8 % (2863/2870)	99–100 %

Påvisning av P.m.- og P.o.-infeksjon. Infeksjon

BinaxNOW[®] testsensitivitet var på 43,8 % (7/16) for påvisning av P.m. og på 50 % (1/2) for påvisning av P.o. Når fem P.m. mikroskopi-positive prøver som produserer to testlinjer i BinaxNOW[®]-testen inkluderes i utregningen for samme posisjoner øker BinaxNOW[®]-testens sensitivitet for P.m. fra 43,8 % til 75,0 % (12/16).

Påvisning av blandet P.f./P.v.-infeksjon

Trettifire prøver var både P.f.- og P.v.-positive ved mikroskopi, basert på påvisning av aseksuelle former av begge arter. BinaxNOW[®]-testen påviste 32 av disse prøvene ved frembringelse av begge testlinjene, hvilket gir en sensitivitet på 94,1 % (95 % CI av 81–98 %).

Grenser for påvisning av P.f. og P.v.:

I studien beskrevet ovenfor ble BinaxNOW[®]-testens kliniske påvisningsgrense (LOD) for P.f., definert som det parasitnivået i infisert blod som gir positive BinaxNOW[®]-testresultater i 95 % av tilfellene, fastsatt å være 1001–1500 parasitter per µl, og klinisk LOD for P.v. ble fastsatt til 5001–5500 parasitter per µl.

Ytelse for kliniske prøver - sensitivitet og spesifisitet for BinaxNOW[®] malaria-test ved bruk av venøs tapping og fingerstikkprøver – endemisk populasjon:

BinaxNOW[®]-testens ytelse både for venøs tapping og fingerstikkprøver ble sammenlignet med Giemsa malariamikroskopi i en prospektiv studie som ble utført i 2003 utenfor USA i en region med stor utbredelse av malaria. Fullblodsprøver tatt både med venepunksjon og fingerstikk fra 787 pasienter som viste malarialignende symptomer ble evaluert ved hjelp av BinaxNOW[®]-testen. Mikroskopi ble ansett som positiv kun når aseksuelle malariformer ble påvist, ettersom aseksuelle former (ikke gametocytter) indikerer aktiv infeksjon.

Prøver som var mikroskopi-positive for P.m. eller P.o. og de som var positive for en blanding av P.f. og P.v. bestemt ved mikroskopi ble ekskludert fra analysen. BinaxNOW[®]-testens sensitivitet og spesifisitet for påvisning av P.f. og P.v. sammenlignet med mikroskopi er oppgitt nedenfor for de resterende 782 prøvene tatt ved venepunksjon og de resterende 784 prøvene tatt ved fingerstikk.

BinaxNOW[®]-testens sensitivitet og spesifisitet for P.f. og P.v. sammenlignet med mikroskopi i prøver tatt ved venøs tapping og fingerstikkprøver

Prøver tatt ved venøs tapping				
	% Sens	95 % CI	% Spes	95 % CI
P. f.	100 % (81/81)	96–100 %	94,7 % (664/701)	93–96 %
P.v.	81,6 % (102/125)	74–87 %	99,7 % (655/657)	99–100 %

Fingerstikkprøver				
	% Sens	95 % CI	% Spes	95 % CI
P. f.	98,8 % (82/83)	94–100 %	90,4 % (634/701)	88–92 %
P.v.	80,6 % (104/129)	73–87 %	99,5 % (652/655)	99–100 %

Ytelse for kliniske prøver - spesifisitet for BinaxNOW[®] malaria-test – ikke-endemisk populasjon:

BinaxNOW[®]-testens ytelse ble sammenlignet med Giemsa malariamikroskopi i en prospektiv studie som ble utført i østre del av USA i 2006-2007. Ett hundre (100) fullblodsprøver tatt fra pasienter med feber ble evaluert med BinaxNOW[®]-

testen og med mikroskopi. Alle de 100 prøvene testet negativt for malaria med mikroskopi, og 99 av disse prøvene ga negative BinaxNOW[®]-testresultater, hvilket gir en spesifisitet på 99 % (99/100) i denne populasjonen med lav forekomst av malaria. BinaxNOW[®]-testens spesifisitet sammenlignet med mikroskopi er oppgitt nedenfor.

BinaxNOW[®]-testens spesifisitet sammenlignet med mikroskopi

	- / -	+ / -	% Spes	95 % CI
P.f.	100	0	100 %	96–100 %
P.v., P.o., P.m.	99	1	99 %	95–100 %

Analytisk reaktivitet:

De fire malaria-artene som infiserer mennesker, *Plasmodium falciparum* (P.f.), *Plasmodium vivax* (P.v.), *Plasmodium ovale* (P.o.) og *Plasmodium malariae* (P.m.), testet positivt med BinaxNOW[®] malaria-test for de konsentrasjonene som er oppgitt nedenfor.

Arter	Konsentrasjon i Parasitter per µl fullblod
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50–500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Analytisk spesifisitet (kryssreaktivitet):

For å fastsette den analytiske spesifisiteten for BinaxNOW[®] Malaria Test ble tester utført for 28 patogene mikroorganismer (7 bakterier, 5 protister og 16 virus) som kan være tilstede i fullblod. Alle testet negativt når testet for konsentrasjonene oppgitt nedenfor.

TYPE	PATOGEN TESTET	KONSENTRASJON TESTET
Bakterie	<i>Borrelia burgdorferi</i> (N40-stammen)	2,3 x 10 ⁶ organismer/ml
	<i>Leptospira interrogans</i> (icterohaemorrhagiae)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Leptospira biflexa</i> (andamana)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁵ organismer/ml
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish Z)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmingtton)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ organismer/ml
Protister	<i>Babesia microti</i> (RMNS-stammen)	4,4 x 10 ⁷ parasitter/ml
	<i>Trypanosoma cruzi</i> (Y-stammen)	1,3 x 10 ⁶ parasitter/ml
	<i>Leishmania donovani</i>	1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
	<i>Leishmania infantum</i>	1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
	<i>Leishmania chagasi</i>	1,0 x 10 ⁶ parasitter/ml
Virus	Cytomegalovirus (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Epstein-Barr virus (EBV)	1,1 x 10 ⁶ kopier/ml
	Dengue-virus - West Pac 74	1,2 x 10 ⁵ PFU/ml
	Dengue virus - S16803	3,9 x 10 ⁵ PFU/ml
	Dengue virus - CHS3489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml
	Dengue-virus - TVP360	1,4 x 10 ⁵ PFU/ml
	Gulfeber-virus	7,9 x 10 ⁵ PFU/ml
	Vest-Nil-virus	1,6 x 10 ⁵ PFU/ml
	Chikungunya-virus	4,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Ross-river-virus	1,0 x 10 ⁵ PFU/ml
	Influenza A - Bayern/7/95	2,5 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	Influenza B - Victoria/2/87	1,0 x 10 ⁷ TCID ₅₀ /ml
	HIV-1 (subtype B)	1,4 x 10 ⁵ kopier/ml

TYPE	PATOGEN TESTET	KONSENTRASJON TESTET
Virus	Hepatitt B	2,0 x 10 ⁵ IU/ml
	Hepatitt C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml
	Rubella-virus	≥ 2,0 x 10 ² TCID ₅₀ /ml

Interferens fra eksogene blodkomponenter:

De følgende substansene, som kan tilføres fullblod på kunstig måte, ble evaluert med BinaxNOW[®] malariatest for konsentrasjonene oppført nedenfor. Det ble vist at disse substansene ikke påvirker testytelse. Merk: Disse medisinene analytiske effekter på BinaxNOW[®]-testen ble undersøkt ved å tilsette doser med høye terapeutiske konsentrasjoner til fullblodsprøver før testing. Effektene av de kliniske metabolittene til disse medisinene på testen ble ikke undersøkt.

Type substans	Substans	Konsentrasjon
Antimalariamedisiner (forebyggende)	Mefloquine (Lariam [®])	1 mg/ml
	Doxycyclin* (Vibramycin [®])	1 mg/ml
	Klorokin	1 mg/ml
	Hydroksyklorokinulfat	1 mg/ml
	Paludrin (Proguanil [®])	1 mg/ml
	Primakin	1 mg/ml
	Kinin	1 mg/ml
	Sulfadoksin og Pyrimetamin (Fansidar [®])	1 mg/ml
	Antibiotika (behandling)	Amoxicillin (Trimox [®])
Cefalexin		0,1 mg/ml
Ciprofloxacilin		0,1 mg/ml
Erytromycin		0,1 mg/ml
Anti-inflammatorisk Medisiner (behandling)	Aspirin	1 mg/ml
	Acetaminofen	1 mg/ml
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml

* Doxycyclin brukes også som antibiotika, vanligvis ved en lavere dose enn den som ble testet i denne undersøkelsen.

Interferens fra endogene blodkomponenter:

BinaxNOW[®] malariatest ble evaluert for mulig interferens fra høye nivåer av endogene blodkomponenter i henhold til retningsslinjer beskrevet i CLSI EPT.

Tester ble utført for EDTA fullblodsprøver som inneholdt konsentrasjoner av hemoglobin, protein, bilirubin (konjugert og ikke-konjugert) eller triglyserider som var høyere enn fysiologiske nivåer. Ingen av de endogene blodkomponenter påvirket testytelse.

Interferens fra urelaterede medisinske tilstander:

For å vurdere eventuell innvirkning av urelaterede medisinske tilstander på BinaxNOW[®]-malariatestens spesifisitet ble tester utført for 116 prøver fra subjekter med forskjellige medisinske tilstander urelateret til malaria. Kun fem (5) av de 116 prøvene som ble testet ga et falskt positivt resultat på BinaxNOW[®]-testen; fire (4) fra subjekter som var kjent å teste positivt for reumatoid faktor og en (1) fra et subjekt med et positivt humant anti-mus antistoff (HAMA)-titer.

Medisinsk tilstand	Antall prøver testet	Negative BinaxNOW [®] -testresultater	Positive BinaxNOW [®] -testresultater
Reumatoid faktor	50	46	4
Humant anti-mouse antistoff (HAMA)	29	28	1
Anti-nukleært antistoff (ANA)	30	30	0
Systemisk Lupus Erythematosus (SLE)	7	7	0

I tillegg ble 20 blodprøver med forhøyet nivå av hvite blodceller, fra 24 x 10⁹ – 87 x 10⁹ hvite blodceller per ml, evaluert med BinaxNOW[®] malariatest. Det ble vist at disse ikke påvirket testytelse.

Studie av reproducerbarhet

En blind studie av BinaxNOW[®] malariatest ble utført på 3 forskjellige steder. Denne undersøkelsen ble basert på blindt kodede prøver som inneholdt negative, påvisningsgrense, og lavt positive P.f. og P.v.-prøver. Deltagerne testet hver prøve flere ganger på 3 forskjellige dager. Det var 97% (140/144) enighet om forventede testresultater, og det fantes ingen signifikante forskjeller innenfor en testkjøring (repikasjoner testet av en operatør), mellom testkjøringer (3 forskjellige dager), mellom steder (3 steder), eller mellom operatører (6 operatører). Samlet påvisningsprosent for hver prøvetype er sammenfattet nedenfor.

Samlet påvisningsprosent for P.f.- og P.v.-prøver

Prove Type	Lav positiv	LOD	Negativ
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*Ettall betjene alarmert en negativ eksemplar en P.f. positiv.

BESTILLINGSINFORMASJON

Reorder antallet

660-000 Malaria 25 testpakke

66005 Malaria 5 testpakke

Kontaktinformasjon:

Binox, Inc.

10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA

Tel: +1 303-530-3888, Faks: +1 207-730-5710

ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΧΡΗΣΗ

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® είναι ένας in vitro ανοσοχρωματογραφικός προσδιορισμός για τον ποσοτικό εντοπισμό των αντιγόνων πλασμωδίου στην κυκλοφορία του ανθρώπινου πλήρους αίματος EDTA στις φλέβες και τα τριχοειδή αγγεία ατόμων με ενδείξεις και συμπτώματα μόλυνσης από ελονοσία. Το τεστ στοχεύει το αντιγόνο της πλούσιας σε ισθιδίνη πρωτεΐνης II (HRPII) συγκεκριμένης για την ελονοσία από πλασμώδιο *falciparum* (*Plasmodium falciparum* - P.f.) και ένα αντιγόνο για κάθε μορφής ελονοσίας, κοινό σε όλα τα τέσσερα είδη ελονοσίας και ικανό για να προκαλέσει μόλυνση στον άνθρωπο – *P. falciparum*, *P. vivax* (P.v.), *P. ovale* (ωοειδές) (P.o.) και *P. malariae* (P.m.). Προορίζεται για βοήθεια στην ταχεία διάγνωση μολύνσεων ελονοσίας στον άνθρωπο και για βοήθεια στη διαφορική διάγνωση των μολύνσεων από πλασμώδιο *falciparum* (P.f.) από άλλες λιγότερο ιογόνες μολύνσεις ελονοσίας. Τα αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω μικροσκοπική απεικόνιση λεπτού / παχέος επιχρίσματος.

Η κλινική απόδοση δεν έχει καθιερωθεί επαρκώς για τα *P. ovale* (ωοειδές) (P.o.) και *P. malariae* (P.m.). Ο χρήστης πρέπει να καθιερώσει τα χαρακτηριστικά απόδοσης αυτού του τεστ με αυτά τα είδη πλασμωδίων.

Το τεστ δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασυμπτωματικούς κατά την επιλογή πληθυσμού.

ΣΥΝΟΨΗ ΚΑΙ ΕΞΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΤΕΣΤ

Η ελονοσία είναι μια μείζονα παρασιτική ασθένεια, που είναι ενδημική σε πολλές χώρες σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Κάθε χρόνο προκαλεί έως 3 εκατομμύρια θανάτους και σχεδόν 5 δισεκατομμύρια περιπτώσεις κλινικής ασθένειας παγκοσμίως.¹

Η διάγνωση της ελονοσίας με τη χρήση παραδοσιακών μικροσκοπικών μεθόδων μπορεί να είναι δύσκολη και απαιτεί ακριβή και σχολαστική μικροσκοπική μέθοδο. Τα λεπτά και παχιά

επιχρίσματα για τον εντοπισμό της ελονοσίας είναι δύσκολα στο χειρισμό τους και απαιτούν δεξιοτεχνία στο χειρισμό. Απαιτείται έμπειρος τεχνολόγος για την ερμηνεία τους. Ακόμα και κάτω από ιδανικές συνθήκες, η μικροσκοπική εξέταση των επιχρισμάτων κηλίδων αίματος είναι λιγότερο από 100% ευαίσθητη.

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® είναι ένα απλό και γρήγορο τεστ για τη διάγνωση της ελονοσίας με τη χρήση πλήρους αίματος που έχει συλλεχθεί μέσω αιμολημίας από το άκρο του δακτύλου ή μέσω φλεβικής αιμολημίας. Η μορφή διπλής γραμμής επιτρέπει τον εντοπισμό των παρασίτων της ελονοσίας και τη διαφοροποίηση του πλασμωδίου *falciparum* (P.f.) από άλλα λιγότερο ιογόνα είδη ελονοσίας. Το τεστ δεν μπορεί να κάνει διαχωρισμό μόλυνσης ενός μόνο είδους ελονοσίας από μόλυνση μείγματος ειδών. Η καλή κλινική πρακτική επιβάλει τη χρήση μικροσκοπίου γι' αυτό τον καθορισμό, όπως και τη διαφοροποίηση μεταξύ των ειδών πλασμωδίων μη-*falciparum*.

Είναι σημαντικό να έχουν επίγνωση οι γιατροί για την εμπειρική θεραπεία που απαιτείται για το πλασμώδιο *falciparum* εάν οι ενδείξεις και τα συμπτώματα των ασθενών επιβάλουν άμεση θεραπεία.² Μπορεί να προκύψει απειλητική ζημία για τα τελικά όργανα εάν καθυστερήσει η χορήγηση θεραπείας.

ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® είναι ένας ανοσοχρωματογραφικός προσδιορισμός μεμβράνης που χρησιμοποιεί μονόκλινα αντισώματα για τον εντοπισμό του αντιγόνου του πλασμωδίου *falciparum* και το αντιγόνο για όλες τις περιπτώσεις ελονοσίας (ένα αντιγόνο που είναι κοινό από όλα τα είδη πλασμωδίου που προκαλούν ελονοσία) σε δείγματα αίματος από φλέβες και τριχοειδή αγγεία. Αυτά τα αντισώματα, καθώς και ένα αντισώμα ελέγχου, ακινητοποιούνται σε ένα στοιχείο υποστήριξης μεμβράνης καθώς τρεις ευδιάκριτες γραμμές συνδυάζονται με ένα επίθεμα δείγματος, το οποίο είναι εμβυθισμένο με σωματίδια απεικόνισης συζευγμένα σε αντισώματα ελέγχου και κατά της ελονοσίας, για τη δημιουργία μιας ταινίας δοκιμής. Η ταινία δοκιμής είναι

προσαρμοσμένη σε μια συσκευή σχήματος βιβλίου με άγκιστρο, μαζί με επίθεμα έκπλυσης σε αυτορροητικό επίθεμα, που σκοπό έχουν την υποβοήθηση του καθαρισμού της μεμβράνης όταν η συσκευή είναι κλειστή.

Για την πραγματοποίηση του τεστ, επαλείφεται πλήρες αίμα στο επίθεμα δείγματος. Το παρόν αντιγόνο της ελονοσίας στο δείγμα ανιχνεύεται για την πρόσδεση του συζευγμένου αντισώματος κατά της ελονοσίας. Προστίθεται αντιδραστήριο A στο κάτω μέρος της ταινίας δοκιμής και επιτρέπει τα σύνθετα αντιγόνου-σύζευξης να μετακινηθούν κατά μήκος της ταινίας δοκιμής, όπου συλλαμβάνονται από τα ακινητοποιημένα αντισώματα, σχηματίζοντας τις Γραμμές Τεστ. Το ακινητοποιημένο αντίσωμα ελέγχου συλλαμβάνει το σύζευγμα ελέγχου, σχηματίζοντας τη Γραμμή Ελέγχου. Μόλις έχει μετακινηθεί το δείγμα αίματος κατά μήκος της ταινίας δοκιμής, η συσκευή κλείνει, επιτρέποντας στο αντιδραστήριο A που έχει προστεθεί στο επίθεμα έκπλυσης, να καθαρίσει την ταινία δοκιμής από υπερβύθουσα ποσότητα αίματος.

Τα αποτελέσματα του τεστ ερμηνεύονται από την παρουσία ή απουσία οπτικά εντοπίσιμων γραμμών με ροζ προς μωβ χρώμα. Ένα θετικό αποτέλεσμα τεστ, που διαβάζεται σε 15 λεπτά, θα συμπεριλαμβάνει τον εντοπισμό και των δύο γραμμών (γραμμή(-έξ) τεστ και γραμμή ελέγχου). Ένα αρνητικό αποτέλεσμα τεστ, που διαβάζεται σε 15 λεπτά, θα παράγει μόνο μια γραμμή ελέγχου, καθορίζοντας ότι τα αντιγόνα ελονοσίας δεν εντοπίστηκαν στο δείγμα. Εάν δεν εμφανιστεί η γραμμή ελέγχου, ανεξάρτητα από το εάν η γραμμή(-έξ) τεστ είναι παρούσες ή όχι, αυτό καθορίζει άκυρο αποτέλεσμα.

ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΑ

Παρεχόμενα υλικά

Κιτ τεστ ελονοσίας BinaxNOW®:

Αναφέρομαι illustrations επάνω τραβιά - έξω τηγανίτα.

- 1 **Συσκευές τεστ:** Μια χαρτονένια συσκευή με άγκιστρο και σχήμα βιβλίου που περιέχει την ταινία δοκιμής
- 2 **Αντιδραστήριο Α:** Tris buffer (ρυθμιστικό διάλυμα) που περιέχει απορρυπαντικό και αζίδιο νατρίου
- 3 **Τριχοειδείς σωλήνες:** Τριχοειδείς σωλήνες EDTA που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά δειγμάτων πλήρους αίματος που λαμβάνονται από το άκρο του δακτύλου προς τις συσκευές τεστ

ΠΑΠΤΟΥΜΕΝΑ ΑΛΛΑ ΜΗ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΑ ΥΛΙΚΑ

Νυστέρια, αποστειρωμένα πανάκια ή επίθεματα, ρολόι, χρονομετρο, ή ρολόι με χρονομετρο

Σημείωση: Όταν εγγύετε το δείγμα σε πιπέτα δείγματος, χρησιμοποιήστε βραχυμονομημένη πιπέτα με δυνατότητα παροχής όγκου 15 μλ.

ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

1. Για διαγνωστική χρήση *in vitro*.
2. Αφήστε τη συσκευή τεστ σφραγισμένη στον αλουμινένιο της σάκο έως τη στιγμή της χρήσης της.
3. Μη χρησιμοποιείτε οποιοδήποτε κιτ μετά την ημερομηνία λήξης του.
4. Μη αναμειγνύετε υλικά που προέρχονται από διαφορετικές παρτίδες κιτ.
5. Τα δείγματα και το αντιδραστήριο Α πρέπει να προστίθενται όπως περιγράφεται στη διαδικασία του τεστ για να έχετε βέλτιστη ροή δείγματος και απόδοση του τεστ. Πρέπει να λαμβάνετε υπόψη τις ακόλουθες προφυλάξεις κατά την προσθήκη του αντιδραστηρίου Α στη συσκευή τεστ.
 - A. Για να διασφαλίσετε την παροχή του κατάλληλου όγκου αντιδραστηρίου Α σε αμφοτέρω τα επίθεματα της συσκευής τεστ, κρατήστε το φιαλίδιο κάθετα, ½ - 1 ίντσες (1,25 - 2,50 εκατοστά) πάνω από τα επίθεματα και προσθέστε αργά τις σταγόνες που πέφτουν ελεύθερα.

- B. Όταν προσθέσετε αντιδραστήριο Α στο λευκό επίθεμα απ' ευθείας κάτω από το μωβ επίθεμα δείγματος, αφήστε την πρώτη σταγόνα να απορροφηθεί πλήρως στο επίθεμα πριν προσθέσετε τη δεύτερη σταγόνα. Μπορείτε να προσθέσετε τρίτη σταγόνα του αντιδραστηρίου Α σ' αυτό το επίθεμα εάν είναι αναγκαίο - δείτε τη Διαδικασία τεστ, βήμα 3.
6. Εάν χρησιμοποιείτε φλεβικό αίμα, αναμειξτε το δείγμα χτυπώντας ελαφρώς το σωλήνα ή το φιαλίδιο και πριν τη δειγματοληψία, τροφοδοτήστε το άκρο της πιπέτας αναρροφώντας το δείγμα στο άκρο και αποβάλλοντας το δύο ή τρεις φορές.
7. Εάν χρησιμοποιείτε αίμα από άκρο δακτύλου, χρησιμοποιήστε τους τριχοειδείς σωλήνες που διατίθενται με το κιτ του τεστ για την παροχέτευση αίματος στη συσκευή τεστ και πληρώστε ολόκληρο τον όγκο του σωλήνα.
8. Να χειρίζεστε όλα τα δείγματα ασθενών και τις συσκευές τεστ ως ικανά να μεταδώσουν μολυσματικές παθήσεις. Τηρείτε τις καθιερωμένες προφυλάξεις κατά των αερομεταφερόμενων παθογόνων ουσιών. Μην ανοίγετε και πάλι και μην επαναχρησιμοποιείτε τις κάρτες του τεστ.
9. Τυχόν υπερβολική κυκλοφορία αέρα (π.χ. κλιματιστικά, ανεμιστήρες κ.λπ.), μπορεί να επιβραδύνουν τη ροή του δείγματος. Κατά τη διάρκεια του τεστ, συνιστάται η προστασία των συσκευών από τυχόν υπερβολική ροή αέρα.
10. Κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων του τεστ, χρησιμοποιήστε επαρκή και μη φιλτραρισμένο φωτισμό.
11. Όλοι οι τριχοειδείς σωλήνες και τα άκρα των πιπέτων είναι αντικείμενα μίας χρήσης – μην τα χρησιμοποιείτε με πολλαπλά δείγματα. Η μόλυνση του εξοπλισμού παροχής δείγματος, των περιεκτών ή των αντιδραστηρίων, μπορεί να οδηγήσει σε ανακριβή αποτελέσματα.
12. Το αντιδραστήριο Α περιέχει αζίδιο νατρίου ως συντηρητικό. Το αζίδιο νατρίου είναι τοξικό και πρέπει να τυχάνει προσεκτικού χειρισμού και να αποφεύγεται η κατάποσή του ή η επαφή του με το δέρμα. Μπορεί να αντιδράσει με μολυβδό ή χαλκό στους υδραυλικούς σωλήνες και να σχηματίσει εκρηκτικά αζίδια μετάλλων. Εκπλύνετε με άφθονο νερό κατά την απόρριψη της μη χρησιμοποιημένης ποσότητας αντιδραστηρίου.

ΑΠΟΘΗΚΕΥΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Αποθηκεύστε το κιτ σε θερμοκρασία 2-37°C (36-98,6°F). Το κιτ τεστ ελονοσίας BinaxNOW® και τα αντιδραστήρια, είναι σταθερά έως την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στους περιέκτες, εάν αποθηκεύεται όπως καθορίζεται.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Καθημερινός έλεγχος ποιότητας:

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® έχει ενσωματωμένους διαδικαστικούς ελέγχους. Για καθημερινό έλεγχο ποιότητας, ο κατασκευαστής συνιστά να καταγράφετε αυτούς τους ελέγχους σε κάθε πραγματοποίηση του τεστ.

Διαδικαστικοί έλεγχοι:

- A. Η ροή προς μωβ γραμμή στη θέση «C» (Control - Έλεγχος) σε μια συσκευή τεστ μπορεί να θεωρηθεί εσωτερικός θετικός διαδικαστικός έλεγχος. Εάν το δείγμα ρέει και το αντιδραστήριο λειτουργεί, τότε θα εμφανίζεται πάντα αυτή η γραμμή.
- B. Η εξάλειψη του χρώματος του υπόβαθρου από το παράθυρο αποτελέσματος, αποτελεί αρνητικό έλεγχο υπόβαθρου. Το χρώμα υπόβαθρου στο παράθυρο πρέπει να είναι ανοιχτό ροζ έως λευκό για 15 λεπτά. Το χρώμα του υπόβαθρου δεν πρέπει να παρεμποδίζει την ανάγνωση του τεστ.

Εξωτερικοί θετικοί και αρνητικοί έλεγχοι:

Η καλή εργαστηριακή πρακτική συνιστά την πραγματοποίηση των θετικών και αρνητικών ελέγχων με κάθε νέα αποστολή ή παρτίδα για να εξασφαλιστεί ότι:

- τα αντιδραστήρια του τεστ λειτουργούν και
- το τεστ πραγματοποιείται σωστά

Για εκπαιδευτικούς σκοπούς, συνιστάται σε όλους όσους χρησιμοποιούν το τεστ για πρώτη φορά, να πραγματοποιήσουν εξωτερικούς ελέγχους του τεστ πριν τη δοκιμή δειγμάτων ασθενών.

Για αρνητικό έλεγχο, μπορεί να χρησιμοποιηθούν 3-5 δείγματα πλήρους αίματος EDTA από ασθενείς που έχει καθοριστεί ότι είναι αρνητικοί. Για θετικό έλεγχο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί δείγμα αίματος EDTA για το οποίο έχει επιβεβαιωθεί μέσω τυπικής μικροσκοπικής απεικόνισης ότι είναι θετικό για πλασμαδίο falciparum.

Άλλοι έλεγχοι μπορούν να δοκιμαστούν για συμμόρφωση με

- τοπικούς, πολιτειακούς ή και ομοσπονδιακούς κανονισμούς,
- πιστοποιητή ομάδων, ή και
- τις τυπικές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας του δικού σας εργαστηρίου

Εάν δεν έχουν ληφθεί σωστά αποτελέσματα ελέγχων, μην αναφέρετε αποτελέσματα σε ασθενείς. Έρχομαι σε επαφή δικό σου τοπικός διανομέας.

ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ

Συλλέξτε το φλεβικό αίμα με την τυπική διαδικασία φλεβικής πρόσβασης σε σωλήνα EDTA. Κάντε το τεστ στα δείγματα αίματος όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τη συλλογή. Εάν δεν μπορείτε να πραγματοποιήσετε το τεστ αμέσως, μπορείτε να αποθηκεύσετε το αίμα για διάστημα έως τρεις ημέρες σε θερμοκρασία 2° έως 30°C (36-86°F). Εάν το αίμα έχει ψυχθεί σε ψυγείο, αφήστε το να θερμανθεί έως τη θερμοκρασία δωματίου (15-30°C) πριν το υποβάλετε στο τεστ. Αναμείξτε προσεκτικά και καλά πριν το τεστ. Εάν είναι απαραίτητη μικροσκοπική επιβεβαίωση του αρνητικού αποτελέσματος του BinaxNOW® σε δείγμα φλεβικού αίματος που είχε αποθηκευτεί, πρέπει να τηρήσετε τα κατάλληλα κριτήρια για το χειρισμό των δειγμάτων που χρησιμοποιούνται στο μικροσκόπιο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο να λάβετε φρέσκο δείγμα αίματος από τον ασθενή.

Για να λάβετε αίμα τριχοειδών αγγείων μέσω διάτρησης άκρου δακτύλου, καθαρίστε τη θέση διάτρησης με αποστειρωμένο πανάκι ή επίθεμα και στεγνώστε. Χρησιμοποιήστε υστέρι για τη διάτρηση του δέρματος και συλλέξτε το αίμα απ' ευθείας στον τριχοειδή σωλήνα EDTA που διατίθεται με το kit του τεστ. Πληρώστε ολόκληρο τον τριχοειδή σωλήνα με το αίμα και χρησιμοποιήστε το αμέσως.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΕΣΤ

Ανατρέξτε στην ενότητα συλλογής και χειρισμού δείγματος για πληροφορίες σχετικά με τη συλλογή του δείγματος. Βεβαιωθείτε ότι όλα τα δείγματα αίματος έχουν αφαιρεθεί να θερμανθούν σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χρήση. Αναφέρομαι illustrations επάνω τραβώ - έξω ηγανίτα.

Αφαιρέστε τη συσκευή του τεστ από το σάκο της πριν τη χρήση. Ανοίξτε τη συσκευή και τοποθετήστε την επίπεδη στην επιφάνεια εργασίας.

- 1 Εάν χρησιμοποιείτε δείγμα αίματος τριχοειδών αγγείων, επαλείψτε αργά με αίμα από τον τριχοειδή σωλήνα ώστε να καλυπτε ολόκληρο το **MQB** επίθεμα δείγματος στο δεξί μέρος της συσκευής. Αυτό γίνεται κρατώντας κάθετα τον τριχοειδή σωλήνα και πιέζοντας απαλά το άκρο στο μωβ επίθεμα σε διάφορα τμήματά του. Μόλις έχει μουσκέψει αρκετά το επίθεμα, απορρίψτε κατάλληλα τον τριχοειδή σωλήνα. Το τεστ μπορεί να μην απαιτεί όλο το αίμα που έχει συλλεχθεί στον τριχοειδή σωλήνα. Συνεχίστε στο βήμα 2.

Εάν χρησιμοποιείτε δείγμα φλεβικού αίματος, τροφοδοτήστε το άκρο της πιπέτας αναρροφώντας το δείγμα και εκβάλλοντάς το δύο έως τρεις φορές. Κατόπιν, προσθέστε **αργά** 15 μl αίματος στο μισό κάτω μέρος του **MQB** επιθέματος δείγματος. Συνεχίστε στο βήμα 2.

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Τυχόν λανθασμένη προσθήκη του δείγματος μπορεί να οδηγήσει σε άκυρο ή μη ερμηνεύσιμο τεστ.

- 2 Υπάρχει ένα λευκό επίθεμα αμέσως κάτω από το μωβ επίθεμα δείγματος. Κρατήστε τη φιάλη του αντιδραστήριου A κάθετα και προσθέστε **δύο (2) σταγόνες ελεύθερης πτώσης** του αντιδραστήριου A σ' αυτό το λευκό επίθεμα. **Αφήστε την πρώτη σταγόνα να απορροφηθεί πλήρως στο επίθεμα πριν προσθέσετε τη δεύτερη σταγόνα.** Μην προσθέτετε το αντιδραστήριο A απ' ευθείας στο μωβ επίθεμα.

- 3 Αφήστε το δείγμα αίματος να καταλάβει ολόκληρο το μήκος της ταινίας δοκιμής. **Μην** αφήνετε το αίμα να μετακινηθεί εντός ή κάτω του απορροφητικού επιθέματος στο **επάνω** μέρος της ταινίας, μια και αν το κάνετε αυτό, θα διακυβευόσθε τη βέλτιστη έκπτυξη (καθαρισμό) της ταινίας δοκιμής.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Εάν η ροή του αίματος στην ταινία δοκιμής φαίνεται να σταματάει ή να είναι σε απόσταση λιγότερη από το ½ της ταινίας μετά από ένα (1) λεπτό, προσθέστε άλλη μία (1) σταγόνα αντιδραστήριου A στο λευκό επίθεμα στο κάτω μέρος της ταινίας δοκιμής (κάτω από το επίθεμα δείγματος όπου προστέθηκε το αίμα).

- 4 Αμέσως πριν το δείγμα αίματος φτάσει στη βάση του λευκού απορροφητικού επιθέματος που βρίσκεται στο επάνω μέρος της ταινίας δοκιμής, προσθέστε **ΑΡΓΑ τέσσερις (4) σταγόνες ελεύθερης πτώσης** αντιδραστήριου A στο επίθεμα έκπτυξης στην επάνω αριστερή πλευρά της συσκευής τεστ, αφήνοντας κάθε σταγόνα να απορροφηθεί στο επίθεμα πριν προσθέσετε την επόμενη. Σημειώστε ότι η τρίτη και τέταρτη σταγόνα μπορεί να μην απορροφηθούν πλήρως στο επίθεμα.

- 5 Όταν το δείγμα φτάσει μόλις στη βάση του λευκού απορροφητικού επιθέματος στο **επάνω** τμήμα της ταινίας δοκιμής, αφαιρέστε τη συγκαλιητική επένδυση από το δεξί άκρο της συσκευής και κλείστε τη συσκευή. Αυτό επιτρέπει στο αντιδραστήριο A να εκκλύει (καθαρίσει) το δείγμα αίματος από την ταινία δοκιμής. Για να εξασφαλίσετε το κατάλληλο κλείσιμο της συσκευής και σωστή ροή του τεστ, πιέστε καλά σε όλο το μήκος του άκρου στα δεξιά του παραθύρου αποτελεσμάτων.




- 6 Διαβάστε το αποτέλεσμα του τεστ από το παράθυρο απεικόνισης 15 λεπτά **μετά το κλείσιμο της συσκευής του τεστ**. Τα αποτελέσματα που διαβάζονται πριν ή μετά από 15 λεπτά μπορεί να είναι ανακριβή.

Σημείωση: Κατά την ανάγνωση των αποτελεσμάτων του τεστ, κλείνετε τη συσκευή για να μειώσετε την αντανάκλαση του φωτός στο παράθυρο αποτελεσμάτων, εάν είναι αναγκαίο.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Έγκυρα αποτελέσματα τεστ

Η γραμμή ελέγχου (C) θα εμφανιστεί σε όλα τα έγκυρα τεστ και όταν είναι παρούσα, τα αποτελέσματα τεστ ερμηνεύονται ως εξής: Σημειώστε ότι η εμφάνιση οποιασδήποτε γραμμής τεστ, έστω και ελάχιστα ορατής, καθορίζει θετικό αποτέλεσμα.

ΤΕΣΤ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ / ΕΡΜΗΝΕΙΑ
Θετικό T1		Θετικό αποτέλεσμα για πλάσμιδιο <i>falciparum</i> (P.f.)
Θετικό T2		Θετικό αποτέλεσμα για <i>P. vivax</i> (P.v.) ή <i>P. malariae</i> (P.m.) ή <i>P. ovale</i> (ωοειδές) (P.o.) Σε ορισμένες περιπτώσεις η εμφάνιση της γραμμής T2 και μόνο, μπορεί να καθορίζει λοίμωξη από μείγμα δύο ή περισσότερων από τα P.v., P.m. και P.o.
Θετικά T1 + T2		Θετικό αποτέλεσμα για <i>P. falciparum</i> (P.f.) Σε ορισμένες περιπτώσεις η εμφάνιση αμφότερων των γραμμών T1 και T2, μπορεί να καθορίζει λοίμωξη από μείγμα του P.f. με άλλα είδη.

Καμία γραμμή T1 ή T2



Άκυρα ή και μη ερμηνεύσιμα αποτελέσματα τεστ



Αρνητικό αποτέλεσμα (δεν εντοπίστηκαν αντιγόνα ελονοσίας)

Το τεστ είναι άκυρο εάν η γραμμή ελέγχου (C) δεν εμφανιστεί, ανεξάρτητα από το εάν η γραμμή (έξ) τεστ είναι παρούσα.

Το τεστ δεν είναι ερμηνεύσιμο εάν το χρώμα του υπόβαθρου αποτρέπει την ανάγνωση του αποτελέσματος του τεστ στα 15 λεπτά. Άκυρα ή μη ερμηνεύσιμα τεστ μπορεί να λάβουν χώρα λόγω ακατάλληλου δείγματος ή προσθήκης αντιδραστήριου A. Συμβουλευτείτε την ενότητα διαδικασίας του τεστ και την προφύλαξη αρ. 5 πριν επαναλάβετε το τεστ με νέα συσκευή. Έρχομαι σε επαφή δικό σου τοπικός διανομέας εάν the πρόβλημα επιμένει.

ΑΝΑΦΟΡΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Αποτέλεσμα

Προτεινόμενη αναφορά

Θετικό T1	Θετικό μόνο για αντιγόνο πρωτεΐνης <i>P. falciparum</i>
Θετικό T2	Θετικό για αντιγόνο πρωτεΐνης ελονοσίας, αντιπροσωπεύοντας το <i>P. vivax</i> ή το <i>P. malariae</i> ή το <i>P. ovale</i> ή μείγμα αυτών. Η διαφοροποίηση των ειδών δεν είναι δυνατή.
Θετικά T1 και T2	Θετικό για αντιγόνο πρωτεΐνης <i>P. falciparum</i> . Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μείγμα του αντιγόνου <i>P. falciparum</i> με πλάσμιδιο <i>vivax</i> , <i>P. malariae</i> , ή αντιγόνο πρωτεΐνης <i>P. ovale</i> . Διαφοροποίηση μεταξύ λοίμωξης <u>μόνο από P.f.</u> και μόλυνσης από <u>μείγμα</u> που περιέχει P.f. και άλλα είδη ελονοσίας, δεν είναι δυνατή μ' αυτό το τεστ. Πρέπει να πραγματοποιηθεί μικροσκοπικός έλεγχος για να γίνει αυτός ο καθορισμός, όπως και για τη διαφοροποίηση μεταξύ των ειδών που δεν είναι πλάσμιδια <i>falciparum</i> .
Αρνητικό	Εικαζόμενο αρνητικό για αντιγόνα ελονοσίας. Η μόλυνση λόγω ελονοσίας δεν μπορεί να εξαιρεθεί. Η συγκέντρωση του αντιγόνου της ελονοσίας στο δείγμα μπορεί να είναι μικρότερη από το όριο εντοπισμού του τεστ. Τα αρνητικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσω μικροσκοπική απεικόνιση λεπτού / παχύς επιχρίσματος.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Ένα αρνητικό αποτέλεσμα δεν εξαιρεί μόλυνση από ελονοσία, ειδικά σε χαμηλά επίπεδα παρασιταϊμίας. Συνεπώς, τα αποτελέσματα που λάβατε με το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα για να σχηματίσετε ακριβή διάγνωση. Όπως

πραγματοποιείται συχνά σε σειριακό μικροσκοπικό έλεγχο, μπορεί να συλλεχθεί άλλο ένα δείγμα και να δοκιμασθεί και πάλι.³

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®] εντοπίζει αντιγόνα από αμφότερους βιώσιμους και μη βιώσιμους οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των γαμετοκυττάρων⁴ και των διαχωρισμένων παρασίτων του πλασμοδίου *falciparum*.⁵ Η απόδοση του τεστ εξαρτάται από το φορτίο αντιγόνων στο δείγμα και μπορεί να μην σχετίζεται άμεσα με μικροσκοπικό έλεγχο του ίδιου δείγματος.

Η απόδοση του τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®] δεν έχει καθιερωθεί για την παρακολούθηση της θεραπείας της ελονοσίας. Το παραμένον αντιγόνο πλασμοδίου μπορεί να εντοπιστεί για αρκετές ημέρες μετά την εξάλειψη του παρασίτου από τη θεραπεία κατά της ελονοσίας.⁴

Δείγματα με θετικούς τίτλους ρευματοειδή παράγοντα (Rf) μπορεί να παράγουν λανθασμένα θετικά αποτελέσματα στο τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®]. Οι ρευματοειδείς παράγοντες είναι αυτοαντισώματα και οι θετικοί τίτλοι Rf σχετίζονται με οξείες αυτοάνοσες παθήσεις, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, όπως και με χρόνιες ιικές μολύνσεις (όπως η ηπατίτιδα C) και παρασιτικές μολύνσεις.⁶ Επιπλέον, θετικοί τίτλοι Rf υπάρχουν σε ποσοστό 1% έως 4% του γενικού πληθυσμού.⁷ Όπως και με άλλα τεστά τεστ εντοπισμού αντιγόνου ελονοσίας⁶, το τεστ BinaxNOW[®] έχει δείξει ότι παράγει λάθος θετικά αποτελέσματα σε ορισμένα άτομα με θετικούς τίτλους Rf (δείτε την ενότητα χαρακτηριστικών απόδοσης).

Η δοκιμή αναλυτικής αντιδραστικότητας επιδεικνύει ότι η γραμμή τεστ για γενικά αντισώματα ελονοσίας (pan malaria) στο τεστ (T2) BinaxNOW[®] μπορεί να εντοπίζει όλα τα τέσσερα είδη ελονοσίας (P.f., P.v., P.o., ή P.m.). Ωστόσο, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, παρήχθησαν ανεπαρκή δεδομένα για την υποστήριξη ισχυρισμών σχετικά με την κλινική απόδοση για τον εντοπισμό του P.m. ή του P.o. Οι ισχυρισμοί κλινικής απόδοσης για αυτό το τεστ έγιναν για τον εντοπισμό του P.f. και P.v. μόνο.

Αυτό το τεστ δεν προορίζεται για χρήση διαδικασίας επιλογής ασυμπτωματικών ασθενών.

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ

Η ελονοσία είναι μια σοβαρή παρασιτική ασθένεια και αποτελεί κύριο πρόβλημα υγείας σε μεγάλο ποσοστό της τροπικής και υποτροπικής ζώνης. Το ποσοστό θετικών αποτελεσμάτων που διαπιστώθηκαν από τεστ ελονοσίας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της μεθόδου συλλογής δείγματος, της μεθόδου του τεστ που χρησιμοποιείται, της γεωγραφικής τοποθεσίας και της εξάπλωσης της ασθένειας σε συγκεκριμένες περιοχές. Η μόλυνση από *πλασμοδίου falciparum* θεωρείται η πλέον σοβαρή και είναι συχνά θανατηφόρα, ενώ οι μολύνσεις από τα άλλα είδη όπως το *πλασμοδίου vivax* είναι τυπικά λιγότερο θανατηφόρες.²

Σε μια κλινική μελέτη του 2001 σε περιοχές που θεωρούνται ενδημικές για ελονοσία, η μέση εξάπλωση του πλασμοδίου *falciparum* (όπως καθορίστηκε από μικροσκοπικό έλεγχο) σε συμπτωματικούς ασθενείς ήταν 14% και η μέση εξάπλωση του πλασμοδίου *vivax* ήταν 29%. Η εξάπλωση του πλασμοδίου *ovale*, του πλασμοδίου *malariae* και μείγματα μολύνσεων P.f. και P.v. ήταν σημαντικά μικρότερη, με σύνολο μικρότερο από 2% του πληθυσμού που υποβλήθηκε σε τεστ. Όταν εμφανίζεται μόνο η γραμμή pan malaria (T2) στο παράθυρο αποτελεσμάτων του τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®], είναι πιθανό ότι η μόλυνση οφείλεται στην παρουσία P.v. αντί για P.m. ή P.o., με δεδομένο το σχετικά χαμηλό ποσοστό αυτών των δύο δειγμάτων στις περισσότερες περιοχές του κόσμου. Περιοχές της Δυτικής Αφρικής, όπου το P.o. είναι κοινό και το P.v. είναι σπάνιο, μπορεί να αποτελούν εξαιρεση σ' αυτό το γενικό κανόνα.^{8,9}

Σε μια πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στις ανατολικές ΗΠΑ το 2005-2006, συλλέχθηκαν 217 δείγματα πλήρους αίματος από ενήλικους ασθενείς σε παραμονή σε νοσοκομεία και από εξωτερικούς ασθενείς με πυρετό ή ιστορικό πυρετού και υποβλήθηκαν σε εξέταση με το τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®]. Διακόσιοι δεκαέξι (216 - 99,5%) απ' αυτούς τους εικαζόμενους ως αρνητικούς ασθενείς που ζούσαν σε περιοχές με χαμηλό ποσοστό ελονοσίας, είχαν αρνητικό αποτέλεσμα με το τεστ BinaxNOW[®].

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ

Απόδοση κλινικού δείγματος - Ευαισθησία & Προσδιοριστικότητα του τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®] - Ενδημικός πληθυσμός:

Η απόδοση του τεστ BinaxNOW[®] συγκρίθηκε με τη μικροσκοπική εξέταση ελονοσίας Giemsa σε πολυκεντρική, τυχαία κατανομή μελέτη του 2001 εκτός των Η.Π.Α., σε περιοχές που θεωρούνται ενδημικές για την ελονοσία. Συλλέχθηκε σύνολο 4.122 δειγμάτων πλήρους αίματος από ασθενείς που παρουσίασαν συμπτώματα όμοια με της ελονοσίας και αποτιμήθηκαν με το τεστ BinaxNOW[®]. Ο μικροσκοπικός έλεγχος θεωρήθηκε θετικός μόνο όταν εντοπίστηκαν αγενείς τύποι ελονοσίας, μια και οι αγενείς τύποι (όχι γαμετοκύτταρα) είναι ενδεικτικοί ενεργούς μόλυνσης.

Σαράντα τέσσερα τοις εκατό (1.796/4.122) του πληθυσμού που υποβλήθηκε στο τεστ παρουσίασε θετικό αποτέλεσμα στη μικροσκοπική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων 557 ασθενών με P.f., 1.187 με P.v., 16 με P.m., 2 με P.o. και 34 με μείγμα μολύνσεων P.f./P.v. Πενήντα εννέα τοις εκατό των ασθενών ήταν άνδρες, 41% γυναίκες, 19% παιδιά (< 18 ετών) και 81% ενήλικες (≥ 18 ετών). Η απόδοση του τεστ BinaxNOW[®] για τον εντοπισμό των ανεξάρτητων ειδών ελονοσίας και για το μείγμα P.f./P.v. συνοψίζεται παρακάτω.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές απόδοσης στο τεστ BinaxNOW[®] με βάση την ηλικία ή το φύλο. Η προσδιοριστικότητα του τεστ BinaxNOW[®] τείνει για ελαφρώς χαμηλότερες τιμές P.f. (89,4%) στο 5% των ασθενών που βρισκόταν υπό θεραπεία με φάρμακο κατά της ελονοσίας, απ' ότι σε ασθενείς που δεν λάμβαναν θεραπεία (94,4%), αλλά δεν επιτυγχάνει στατιστική σπουδαιότητα.

Η απόδοση του τεστ ελονοσίας BinaxNOW[®] σε δείγματα με χαμηλό αιματοκρίτη και με υψηλές τιμές αιματοκρίτη ήταν ισοδύναμη της απόδοσης στο γενικό πληθυσμό της μελέτης.

Εντοπισμός της μόλυνσης από P.f.

Η ευαισθησία του τεστ BinaxNOW[®] και η προσδιοριστικότητα για τον εντοπισμό του P.f. έναντι της μικροσκοπικής μεθόδου, συνοψίζονται παρακάτω. Η ευαισθησία αποτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα παρασαιμίας (παράσιτα ανά μl) που παρατηρήθηκαν στο μικροσκόπιο.

Ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® και προσδιοριστικότητα για τον εντοπισμό του Ρ.φ. έναντι μικροσκοπικής μεθόδου

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΓΙΑ Ρ.φ.

Επίπεδο παρασπαιμίας	% Ευαισθησία	95% CI
> 5000	99,7% (326/327)	98-100%
1000 – 5000	99,2% (126/127)	96-100%
500 – 1000	92,6% (25/27)	76-99%
100 – 500	89,2% (33/37)	75-97%
0 – 100	53,9% (21/39)	37-70%
Γενική	95,3% (531/557)	93-97%

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΙΑ Ρ.φ.

% Προσδιοριστικότητας	95% CI
94,2% (3297/3500)	93-95%

Εντοπισμός Ρ.ν. Μόλυνσης

Η ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® και η προσδιοριστικότητα για τον εντοπισμό του Ρ.ν. έναντι της μικροσκοπικής μεθόδου, συνοψίζονται παρακάτω. Η ευαισθησία αποτιμήθηκε με βάση τα επίπεδα παρασπαιμίας (παράσπαι ανά μλ) που παρατηρήθηκαν στο μικροσκόπιο. Υπήρχαν 68 δείγματα που παρήγαγαν δύο γραμμές στο τεστ ΒιναχNOW® και που ήταν θετικά για Ρ.ν. από τη μικροσκοπική μέθοδο μόνο. Όταν αυτά τα δείγματα συμπεριλήφθησαν στον υπολογισμό πραγματικά θετικών αποτελεσμάτων, η ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® για γενικό εντοπισμό του Ρ.ν. αυξήθηκε από 68,9% σε 74,6% (886/1.187).

Ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® και προσδιοριστικότητα για τον εντοπισμό του Ρ.ν. έναντι μικροσκοπικής μεθόδου

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΓΙΑ Ρ.ν.

Επίπεδο παρασπαιμίας	% Ευαισθησία	95% CI
> 5000	93,5% (462/494)	91-96%
1000 – 5000	81,0% (277/342)	76-85%
500 – 1000	47,4% (37/78)	36-59%
100 – 500	23,6% (34/144)	17-31%
0 – 100	6,2% (8/129)	3-12%
Γενική	68,9% (818/1187)	66-72%

ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΓΙΑ Ρ.ν.

% Προσδιοριστικότητας	95% CI
99,8% (2863/2870)	99-100%

Εντοπισμός μόλυνσης του Ρ.μ. και Ρ.ο.

Η ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® ήταν 43,8% (7/16) για τον εντοπισμό του Ρ.μ. και 50% (1/2) για τον εντοπισμό του Ρ.ο. Όταν συμπεριλαμβάνονται πέντε θετικά για Ρ.μ. στη μικροσκοπική μέθοδο δείγματα που παρήγαγαν δύο γραμμές τεστ στο τεστ ΒιναχNOW®, στον υπολογισμό των πραγματικά θετικών περιπτώσεων, η ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® για Ρ.μ. αυξήθηκε από 43,8% σε 75,0% (12/16).

Εντοπισμός της μόλυνσης από μείγμα Ρ.φ./Ρ.ν.

Τριάντα τρία δείγματα ήταν θετικά για αμφότερα Ρ.φ. και Ρ.ν. από τη μικροσκοπική μέθοδο, με βάση τον εντοπισμό αγένων τύπων αμφότερων των ειδών. Το τεστ ΒιναχNOW® εντόπισε 32 απ' αυτά τα δείγματα παράγοντας αμφότερες τις γραμμές του τεστ, για ευαισθησία 94,1% (95% ΔΕ του 81-98%).

Όρια εντοπισμού Ρ.φ. και Ρ.ν.:

Στη μελέτη που περιγράφεται παραπάνω, το κλινικό όριο εντοπισμού (LOD) του τεστ ΒιναχNOW® για Ρ.φ., καθοριζόμενο ως το επίπεδο παρασπαιμίας σε μολυσμένο αίμα που παράγει θετικά αποτελέσματα στο τεστ ΒιναχNOW® σε περίπου 95% των τεστ,

καθορίστηκε σε 1001-1500 παράσπαι ανά μλ και το κλινικό όριο (LOD) για το Ρ.ν. καθορίστηκε σε 5001-5500 παράσπαι ανά μλ.

Απόδοση κλινικού δείγματος - Ευαισθησία & Προσδιοριστικότητα του τεστ ελονοσίας ΒιναχNOW® με τη χρήση φλεβικής δειγματοληψίας αίματος και δειγμάτων από τρύπημα δακτύλου - Ενδημικός πληθυσμός:

Η απόδοση του τεστ ΒιναχNOW® σε αμφότερες τις δειγματοληψίες (φλεβική και από το άκρο δακτύλου), συγκρίθηκε με τη μικροσκοπική εξέταση ελονοσίας Giemsa σε μια τυχαία κατανομή μελέτη του 2003 εκτός των Η.Π.Α., σε περιοχές που θεωρούνται ενδημικές για την ελονοσία. Δείγματα πλήρους αίματος, που συλλέχθηκαν μέσω φλεβικής συλλογής και συλλογής από άκρο δακτύλου από 787 ασθενείς που παρουσίαζαν συμπτώματα όμοια με της ελονοσίας, αποτιμήθηκαν με το τεστ ΒιναχNOW®. Ο μικροσκοπικός έλεγχος θεωρήθηκε θετικός μόνο όταν εντοπίστηκαν αγενείς τύποι ελονοσίας, μια και οι αγενείς τύποι (όχι γαμετοκύτταρα) είναι ενδεικτικοί ενεργούς μόλυνσης.

Δείγματα που ήταν θετικά με τη μικροσκοπική μέθοδο για Ρ.μ. ή Ρ.ο. και αυτά που ήταν μείγμα Ρ.φ. και Ρ.ν. με τη μικροσκοπική μέθοδο, εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Η ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® και η προσδιοριστικότητα του για τον εντοπισμό του Ρ.φ. και Ρ.ν. έναντι της μικροσκοπικής μεθόδου παρουσιάζεται παρακάτω για τα υπόλοιπα 782 δείγματα που συλλέχθηκαν μέσω φλέβας και για τα υπόλοιπα 784 δείγματα που συλλέχθηκαν από τρύπημα δακτύλου.

Ευαισθησία του τεστ ΒιναχNOW® και προσδιοριστικότητα για τον εντοπισμό του Ρ.φ. και Ρ.ν. έναντι Μικροσκοπικής μεθόδου σε δείγματα αίματος από φλέβα και τρύπημα δακτύλου

Δείγματα αίματος από φλέβα				
	% Ευαισθησία	95% ΔΕ	% Προσδιοριστικότητα	95% ΔΕ
Ρ. φ.	100% (81/81)	96-100%	94,7% (664/701)	93-96%
Ρ.ν.	81,6% (102/125)	74-87%	99,7% (655-657)	99-100%

Δείγματα αίματος από τρύπημα δακτύλου				
	% Ευαισθησία	95% ΔΕ	% Προσοδιοριστικότητα	95% ΔΕ
P. f.	98,8% (82/83)	94-100%	90,4% (634/701)	88-92%
P.v.	80,6% (104/129)	73-87%	99,5% (652/655)	99-100%

Απόδοση κλινικού δείγματος - Ευαισθησία & Προσοδιοριστικότητα του τεστ ελονοσίας BinaxNOW® - Μη ενδημικός πληθυσμός:

Η απόδοση του τεστ BinaxNOW® συγκρίθηκε με τη μικροσκοπική εξέταση ελονοσίας Giemsa σε χυαίας κατανομής μελέτη του 2006-2007 στις ανατολικές Η.Π.Α. Συλλέχθηκε σύνολο εκατό (100) δειγμάτων πλήρους αίματος από εμπύρετους ασθενείς και αποτιμήθηκαν στο τεστ BinaxNOW® και στο μικροσκόπιο. Όλα τα 100 δείγματα ήταν αρνητικά για ελονοσία στο μικροσκόπιο και 99 απ' αυτά τα δείγματα παρήγαγαν αρνητικά αποτελέσματα στο τεστ BinaxNOW®, αποδίδοντας προσδιοριστικότητα 99% (99/100) σ' αυτόν τον πληθυσμό χαμηλού ποσοστού περιστατικών. Η προσδιοριστικότητα του τεστ BinaxNOW® έναντι της μικροσκοπικής μεθόδου, παρουσιάζεται παρακάτω.

Προσοδιοριστικότητα τεστ ελονοσίας BinaxNOW® έναντι μικροσκοπικής μεθόδου

	- / -	+ / -	% Προσοδιοριστικότητα	95% ΔΕ
Pf.	100	0	100%	96-100%
P.v., P.o., P.m.	99	1	99%	95-100%

Αναλυτική αντιδραστικότητα:

Τα τέσσερα είδη ελονοσίας που επηρεάζουν τον άνθρωπο, Πλασμώδιο *falciparum* (P.f.), Πλασμώδιο *vivax* (P.v.), Πλασμώδιο *ovale* (ωοειδές) (P.o.) και Πλασμώδιο *malariae* (P.m.), παρουσίασαν θετικό αποτέλεσμα στο τεστ ελονοσίας BinaxNOW® στις συγκεντρώσεις που αναφέρονται παρακάτω.

Είδος	Συγκεντρώσεις σε παράσιτα ανά μl πλήρους αίματος
<i>P. falciparum</i>	310
<i>P. vivax</i>	50-500
<i>P. ovale</i>	820
<i>P. malariae</i>	50

Αναλυτικής προσδιοριστικότητας (δισαυρομένη-αντιδραστικότητα):

Για τον καθορισμό της αναλυτικής προσδιοριστικότητας του τεστ ελονοσίας BinaxNOW®, υποβλήθηκαν σε τεστ 28 παθογενείς μικροοργανισμοί (7 βακτήρια, 5 πρωτεΐες και 16 ιοί) που μπορεί να είναι παρόντες στο πλήρες αίμα. Τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά για όλους στις συγκεντρώσεις που αναφέρονται παρακάτω.

ΤΥΠΟΣ	ΠΑΘΟΓΕΝΕΣ ΥΠΟ ΔΟΚΙΜΗ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΔΟΚΙΜΗΣ
Βακτήρια	<i>Borrelia burgdorferi</i> (στέλεχος N40)	2,3 x 10 ⁶ οργανισμοί/ml
	<i>Leptospira interrogans</i> (<i>icterohaemorrhagiae</i>)	1,0 x 10 ⁷ οργανισμοί/ml
	<i>Leptospira biflexa</i> (<i>andamana</i>)	1,0 x 10 ⁷ οργανισμοί/ml
	<i>Treponema pallidum</i>	1,0 x 10 ⁶ οργανισμοί/ml
	<i>Rickettsia conorii</i> (Malish 7)	1,0 x 10 ⁷ οργανισμοί/ml
	<i>Rickettsia typhi</i> (Wilmington)	1,0 x 10 ⁷ οργανισμοί/ml
	<i>Orientia tsutsugamushi</i> - <i>Rickettsia</i> (Karp)	1,0 x 10 ⁷ οργανισμοί/ml

Πρωτεΐες	<i>Babesia microti</i> (στέλεχος RMNS)	4,4 x 10 ⁷ παράσιτα/ml
	<i>Tyranosoma cruzi</i> (στέλεχος Υ)	1,3 x 10 ⁶ παράσιτα/ml
	<i>Leishmania donovani</i>	1,0 x 10 ⁶ παράσιτα/ml
	<i>Leishmania infantum</i>	1,0 x 10 ⁶ παράσιτα/ml
	<i>Leishmania chagasi</i>	1,0 x 10 ⁶ παράσιτα/ml
Ιοί	Κυτταρομεγαλοϊός (CMV) (AD169)	1,2 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός Epstein-Barr (EBV)	1,1 x 10 ⁴ αντίγραφα/ml
	Ιός Dengue - West Pac 74	1,2 x 10 ⁷ PFU/ml
	Ιός Dengue - S16803	3,9 x 10 ⁴ PFU/ml
	Ιός Dengue - CH53489	1,3 x 10 ⁴ PFU/ml
	Ιός Dengue - TVP360	1,4 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός Κήριου Πυρετού	7,9 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός Δυτικού Νείλου	1,6 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός Chikungunya	4,0 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός Ross-River	1,0 x 10 ⁶ PFU/ml
	Ιός γρίπης Α (Bayern/7/95)	2,5 x 10 ⁷ TCID50/ml
	Ιός γρίπης Β (Victoria/2/87)	1,0 x 10 ⁷ TCID50/ml
	HIV-1 (Υποτύπος Β)	1,4 x 10 ⁶ αντίγραφα/ml
	Ιός ηπατίτιδας Β	2,0 x 10 ⁶ IU/ml
	Ιός ηπατίτιδας C	1,9 x 10 ⁵ IU/ml
Ιός Rubella	≥ 2,0 x 10 ³ TCID50/ml	

Παρεμβολή από εξωγενή συστατικά αίματος:

Οι ακόλουθες ουσίες, που μπορεί να εισαχθούν τεχνητά στο πλήρες αίμα, αποτιμήθηκαν με το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® στις συγκεντρώσεις που αναφέρονται και δεν βρέθηκαν να επηρεάζουν την απόδοση του τεστ. Σημείωση: Οι αναλυτικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων στο τεστ BinaxNOW® μελετήθηκαν μέσω της λήψης πλήρους αίματος και της ενίσχυσής του με υψηλές θεραπευτικές συγκεντρώσεις και κατόπιν της υποβολής αυτών των δειγμάτων στο τεστ. Οι επιδράσεις των κλινικών μεταβολιτών αυτών των φαρμάκων στο τεστ, δεν μελετήθηκαν.

Τύπος ουσίας	Ουσία	Συγκέντρωση
Φάρμακα κατά της ελονοσίας (πρόληψη)	Μεφλοκίνη (Lariam®)	1 mg/ml
	Δοξυκυκλίνη* (Vibramycin®)	1 mg/ml
	Χλωροκίνη	1 mg/ml
	Θεική υδροξυλωροκίνη	1 mg/ml
	Paludrine (Proguanil®)	1 mg/ml
	Πριμακίνη	1 mg/ml
	Κινίνη	1 mg/ml
Αντιβιοτικό (θεραπεία)	Σουλφαδοξίνη	1 mg/ml
	Πυριμεθαμίνη (Fansidar®)	
	Αμοξικιλίνη (Trimox®)	0,1 mg/ml
	Κεφαλεξίνη	0,1 mg/ml
Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (θεραπεία)	Σπροφλοξασίνη	0,1 mg/ml
	Ερυθρομυκίνη	0,1 mg/ml
	Ασπιρίνη	1 mg/ml
Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (θεραπεία)	Ακεταμινοφαίνη	1 mg/ml
	Ibuprofen (NSAID)	1 mg/ml

* Η Δοξυκυκλίνη χρησιμοποιείται επίσης ως αντιβιοτικό, τυπικά σε δόση χαμηλότερη απ' αυτή που δοκιμάστηκε σ' αυτή τη μελέτη.

Παρεμβολή από ενδογενή συστατικά αίματος:

Το τεστ ελονοσίας BinaxNOW® αποτιμήθηκε για ενδεχόμενη παρεμβολή από υψηλά επίπεδα ενδογενών στο αίμα συστατικών,

με βάση τις οδηγίες που περιγράφονται στην CLSI EP7. Τα δείγματα πλήρους αίματος EDTA που υποβλήθηκαν σε δοκιμή περιείχαν αιμοσφαιρίνη, πρωτεΐνη, χολερυθρίνη (συζευγμένη και μη συζευγμένη) ή τριγλυκερίδια σε συγκεντρώσεις άνω των φυσιολογικών επιπέδων. Κανένα από τα ενδογενή στο αίμα συστατικά δεν επηρέασε την απόδοση του τεστ.

Παρεμβολή από μη σχετιζόμενες ιατρικές συνθήκες:

Για την αποτίμηση της επίδρασης των μη σχετιζόμενων ιατρικών συνθηκών για την προσδιοριστικότητα του τεστ ελονοσίας BinaxNOW®, υποβλήθηκαν σε δοκιμή 116 δείγματα από ασθενείς με διάφορες ιατρικές παθήσεις μη σχετιζόμενες με την ελονοσία. Μόνο πέντε (5) από τα 116 δείγματα που υποβλήθηκαν σε δοκιμή παράγχαν εσφαλμένο θετικό αποτέλεσμα στο τεστ BinaxNOW®, τέσσερα (4) από ασθενείς θετικούς για ρευματοειδή παράγοντα και ένα (1) από ασθενή με θετικό τίτλο ανθρώπινου αντι-πονικίου αντισώματος (HAMA).

Ιατρική κατάσταση	Αριθμός δοκιμασμένων δειγμάτων	BinaxNOW® Αποτελέσματα αρνητικού τεστ	BinaxNOW® Αποτελέσματα αρνητικού τεστ
Ρευματοειδής παράγοντας	50	46	4
Ανθρώπινο αντι-πονικίου αντισώμα (HAMA)	29	28	1
Αντι-πυρηνικό αντισώμα (ANA)	30	30	0
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (SLE)	7	7	0

Επιπλέον, αποτιμήθηκαν 20 δείγματα αίματος με αυξημένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων από 24 - 87 x 10⁹ λευκά αιμοσφαίρια ανά ml στο τεστ ελονοσίας BinaxNOW® και διαπιστώθηκε ότι δεν επηρέασαν την απόδοση του τεστ.

Μελέτη αναπαραγωγιμότητας

Πραγματοποιήθηκε τυφλή μελέτη του τεστ ελονοσίας BinaxNOW® σε 3 διαφορετικά κέντρα με τη χρήση πινάκων δειγμάτων με καλυμμένους τους κωδικούς που περιείχαν αρνητικά, στο όριο εντοπισμού και χαμηλά θετικά δείγματα για P.f. και P.v. Οι συμμετέχοντες υπέβαλαν σε τεστ κάθε δείγμα αρκετές φορές με 3 διαφορετικούς τρόπους. Διαπιστώθηκε 97% (140/144) συμφωνία με τα ανεμωμένα αποτελέσματα του τεστ, χωρίς αξιοσημείωτες διαφορές κατά τη δοκιμή (τα αντίγραφα δοκιμάστηκαν από ένα χειριστή), μεταξύ των δοκιμών (3 διαφορετικές ημέρες), μεταξύ κέντρων (3 κέντρα), ή μεταξύ χειριστών (6 χειριστές). Το γενικό ποσοστό εντοπισμού κάθε τύπου δείγματος συνοψίζεται παρακάτω.

Γενικό ποσοστό εντοπισμού του P.f. και P.v. Δείγματα

Δείγμα Τύπος	Χαμηλά Θετικό	LOD	Αρνητικό
P.f.	94% (17/18)	97% (35/36)	3% (1/36)*
P.v.	94% (17/18)	100% (36/36)	

*ένας χειριστής κάλεσα ένας αρνητικός δείγμα ένας P.f. θετικός.

διατάζω πληροφορία

Πληροφορίες παραγγελιών:

25 κιτ τεστ ελονοσίας 660-000
5 κιτ τεστ ελονοσίας 66005

Πληροφορίες επικοινωνίας:

Binax, Inc.
10 Southgate Road, Scarborough, Maine 04074 USA
Τηλ.: 303-530-3888, Φαξ: 207-730-5710

**REFERENCES / RÉFÉRENCES / LITERATURANGABEN /
RIFERIMENTI / REFERÊNCIAS / REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS / REFERENCER /
REFERENCER / REFERENSER/ REFERANSER / ΑΝΑΦΟΡΕΣ**

1. Breman, J.G., M.S. Alilio, and A. Mills. Conquering the intolerable burden of malaria: what's new, what's needed: a summary. *American J. of Tropical Medicine and Hygiene*, 2004;71 (Suppl 2):1-15.
2. Centers for Disease Control (CDC). *Treatment of Malaria (Guidelines for Clinicians)*, June 28, 2004.
3. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th Edition, 2003. "*Plasmodium and Babesia*", pp. 1944-59.
4. Tjitra, Emiliana, S. Suprianto, J. McBroom, B. J. Currie, and N. M. Anstey. Persistent ICT Malaria P.f./P.v. Panmalarial and HRP2 Antigen Reactivity after Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria Is Associated with Gametocytemia and Results in False-Positive Diagnoses of *Plasmodium vivax* in Convalescence. *J. of Clinical Microbiology*, March 2001; 39:1025-1031.
5. Moody, Anthony. Rapid Diagnostic Tests for Malaria Parasites. *Clinical Microbiology Reviews*, Jan. 2002; 15: 66-78.
6. Iqbal, J., A. Sher, and A. Rab. *Plasmodium falciparum* Histidine-Rich Protein 2-Based Immunocapture Diagnostic Assay for Malaria: Cross-Reactivity with Rheumatoid Factors. *J. of Clinical Microbiology*, March 2000; 38:1184-1186.
7. Review Criteria for Assessment of Rheumatoid Factor (RF) *In Vitro* Diagnostic Devices Using Enzyme-Linked Immunoassay (EIA), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Particle Agglutination Tests, and Laser and Rate Nephelometry. FDA Guidance Document; February 21, 1997.
8. Lysenko, A. JA. and A. E. Beljaev. An Analysis of the Geographical Distribution of *Plasmodium ovale*. *World Health Organization Bulletin*, 1969; 40:383-394.
9. Collins, W. E., and G. M. Jeffery. *Plasmodium ovale*: Parasite and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, July 2005; 18:570-581.



BinaxNOW® is a registered trademark of the Inverness Medical group of companies.
©2007 Inverness Medical. All rights reserved.
All trademarks referenced are trademarks of their respective owners.

Rev. 1 1/2/08 IN660050



EMERGO EUROPE
Molenstraat 15
2513 BH, The Hague
The Netherlands
Phone: +31.70.345.8570
Fax: +31.70.346.7299