

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/ Flu/RSV

REF XPCOV2/FLU/RSV-10

Gebruiksaanwijzing

Voor gebruik met GeneXpert-systeem met aanraakscherm

IVD CE

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

Trademark, Patents, and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THESE INSTRUCTIONS FOR USE. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

© 2020-2022 Cepheid.

Cepheid[®], het Cepheid-logo, GeneXpert[®] en Xpert[®] zijn handelsmerken van Cepheid, gedeponeerd in de VS en in andere landen.

Alle overige handelsmerken zijn eigendom van de betreffende merkhouders.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT AAN DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. GEEN ANDERE RECHTEN WORDEN HIERBIJ OVERGEDRAGEN, HETZIJ UITDRUKKELIJK, OF STILZWIJGEND, OF VIA UITSLUITING. DAARNAAST WORDEN ER MET DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN OP WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2020-2022 Cepheid.

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV

3 Beoogd gebruik

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is een gemultiplexeerde realtime RT-PCR-test die wordt gebruikt voor de simultane kwalitatieve detectie en differentiatie van viraal RNA van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV (respiratoir syncytieel virus) in nasofaryngeale uitstrijkmonsters, nasale uitstrijkmonsters of neuslavage/-aspiraatomsters afgenomen bij personen bij wie een virale infectie wordt vermoed. Klinische tekenen en symptomen van een respiratoire virale infectie als gevolg van SARS-CoV-2, influenza en RSV kunnen op elkaar lijken.

De resultaten dienen voor de simultane detectie en differentiatie van RNA van SARS-CoV-2, influenzavirus A, influenzavirus B en RSV in klinische monsters. Positieve resultaten wijzen op de aanwezigheid van het geïdentificeerde virus, maar sluiten geen bacteriële infectie of co-infectie met andere niet door de test gedetecteerde pathogenen uit.

Negatieve resultaten sluiten geen infectie met SARS-CoV-2, influenzavirus A, influenzavirus B en/of RSV uit en mogen niet worden gebruikt als enige basis voor de behandeling of voor andere beslissingen in verband met de behandeling van de patiënt. Negatieve resultaten moeten worden gecombineerd met klinische waarnemingen, de voorgeschiedenis van de patiënt en/of epidemiologische gegevens.

3.1 Beoogde gebruiker/omgeving

Het is de bedoeling dat de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test wordt uitgevoerd door opgeleide gebruikers in zowel de testomgeving van het laboratorium als een testomgeving nabij de patiënt.

4 Samenvatting en uitleg

Een uitbraak van een luchtwegaandoening van onbekende etiologie in de stad Wuhan in de provincie Hubei in China werd aanvankelijk gemeld aan de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization, WHO) op 31 december 2019.¹ De Chinese autoriteiten identificeerden een nieuw coronavirus (2019-nCoV), dat zich sindsdien wereldwijd heeft verspreid en tot een pandemie van coronavirusziekte 2019 (COVID-19, coronavirus disease 2019) heeft geleid. COVID-19 wordt in verband gebracht met een verscheidenheid aan klinische uitkomsten, waaronder asymptomatische infectie, milde infectie van de bovenste luchtwegen, ernstige aandoeningen van de onderste luchtwegen, waaronder pneumonie en respiratoire insufficiëntie, en in sommige gevallen overlijden. Het International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) gaf het virus een nieuwe naam: SARS-CoV-2.²

Influenza (griep) is een besmettelijke virale infectie van de luchtwegen. De overdracht van influenza vindt voornamelijk plaats via de lucht (d.w.z. door hoesten of niezen) en de piek van overdracht treedt meestal op in de wintermaanden. Symptomen zijn gewoonlijk koorts, koude rillingen, hoofdpijn, malaise, hoesten en sinuscongestie. Vooral bij kinderen kunnen ook gastro-intestinale symptomen (d.w.z. misselijkheid, braken of diarree) optreden, maar deze komen minder vaak voor. Symptomen verschijnen over het algemeen binnen twee dagen na blootstelling aan een geïnfecteerde persoon. Pneumonie kan zich ontwikkelen als complicatie van een influenza-infectie, met als gevolg toenemende morbiditeit en mortaliteit bij pediatrische, bejaarde en immuungecompromitteerde populaties.^{3,4}

Influenzavirussen worden ingedeeld in type A, B en C, waarvan de eerste twee de meeste infecties bij mensen veroorzaken. Influenza A is het meest voorkomende type influenzavirus bij mensen en veroorzaakt meestal seizoensgebonden griepiepidemieën en van tijd tot tijd pandemieën. Influenzavirussen van type A kunnen ook dieren, zoals vogels, varkens en paarden, infecteren. Infecties met influenzavirussen van type B zijn over het algemeen beperkt tot mensen en veroorzaken minder vaak epidemieën.⁵ Influenzavirussen van type A worden verder onderverdeeld in subtypen op basis van twee oppervlakte-eiwitten: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Seizoensgriep wordt gewoonlijk veroorzaakt door influenzavirus A van subtype H1, H2, H3, N1 en N2.

Respiratoir syncytieel virus (RSV), een lid van de Pneumoviridae-familie (voorheen Paramyxoviridae), bestaande uit twee stammen (subgroep A en B), veroorzaakt eveneens een besmettelijke ziekte die voornamelijk zeer jonge kinderen en immuungecompromiteerde bejaarden treft (bijv. patiënten met chronische longziekte of die een behandeling ondergaan voor aandoeningen die de sterkte van hun immuunsysteem aantasten).⁶ Het virus kan urenlang besmettelijk blijven op werkbladen en speelgoed en kan infecties veroorzaken in de bovenste luchtwegen, zoals verkoudheid, en in de onderste luchtwegen, zoals bronchiolitis en pneumonie.⁶ Tegen dat ze twee jaar zijn, zijn de meeste kinderen al besmet met RSV. Omdat alleen een zwakke immuniteit ontstaat, kunnen zowel kinderen als volwassenen opnieuw worden geïnfecteerd.⁶ Symptomen treden vier tot zes dagen na infectie op. Ze zijn meestal zelflimiterend en duren ongeveer één tot twee weken bij zeer jonge kinderen. Bij volwassenen duurt de infectie ongeveer 5 dagen. De symptomen zijn dezelfde als die van een verkoudheid, zoals rinorroe, vermoeidheid, hoofdpijn en koorts. Het RSV-seizoen valt enigszins samen met het griepseizoen, aangezien infecties beginnen toe te nemen tijdens het najaar en doorgaan tot het vroege voorjaar.^{5,6}

Actieve surveillanceprogramma's in combinatie met voorzorgsmaatregelen inzake infectiepreventie zijn belangrijke componenten om de overdracht van SARS-CoV-2, influenza en RSV te voorkomen. Het gebruik van assays die snel resultaten leveren om de met deze virussen geïnfecteerde patiënten te identificeren, kan een belangrijke factor zijn voor de effectieve beheersing, de juiste keuze van behandeling en de preventie van wijdverspreide uitbraken.

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is een moleculaire test voor in-vitrodiagnostiek die helpt bij de detectie en differentiatie van RNA van influenza A-, influenza B-, RSV- en SARS-CoV-2-virus en die is gebaseerd op de veelgebruikte technologie inzake nucleïnezuuramplificatie. De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test bevat primers en probes en interne controles die worden gebruikt in RT-PCR voor de kwalitatieve *in-vitro*detectie en -differentiatie van RNA van influenza A-, influenza B-, RSV- en SARS-CoV-2-virus in monsters uit de bovenste luchtwegen.

5 Principe van de procedure

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is een geautomatiseerde test voor in-vitrodiagnostiek voor de kwalitatieve detectie en differentiatie van RNA van influenza A-, influenza B-, RSV- en SARS-CoV-2-virus. De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test wordt uitgevoerd op GeneXpert-instrumentsystemen. De primers en probes in de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test zijn ontworpen om unieke sequenties te versterken en te detecteren in het volgende: nucleocapside (N2)-gen en envelop (E)-gen van het SARS-CoV-2-virusgenoom, influenza A-matrix (M), influenza A-basispolymerase (PB2), influenza A zuur eiwit (PA), influenza B-matrix (M), influenza B niet-structureel eiwit (NS) en de RSV A- en RSV B-nucleocapside.

De GeneXpert-instrumentsystemen automatiseren en integreren monstervoorbereiding, nucleïnezuurextractie en -amplificatie en detectie van de targetsequenties in eenvoudige of complexe monsters met behulp van realtime PCR- en RT-PCR-assays. De systemen bestaan uit een instrument, een computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van testen en het weergeven van de resultaten. De systemen vereisen het gebruik van disposable cartridges voor eenmalig gebruik die de RT-PCR-reagentia bevatten en waarin het RT-PCR-proces plaatsvindt. Omdat de cartridges op zichzelf staan, wordt kruiscontaminatie tussen monsters tot een minimum beperkt. Voor een volledige beschrijving van de systemen raadpleegt u de *GeneXpert System with Touchscreen Running Cepheid OS Operator Manual*.

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test bevat reagentia voor de detectie van RNA van influenza A-, influenza B-, RSV- en SARS-CoV-2-virus in nasofaryngeale uitstrijkmonsters, nasale uitstrijkmonsters of neuslavage/-aspiraatomsters. Een monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) en een probecheckcontrole (probe check control, PCC) zijn eveneens bij de door het GeneXpert-instrument gebruikte cartridge inbegrepen. De SPC is aanwezig om de adequate verwerking van het monster en de aanwezigheid van potentiële inhibitor(en) in de RT-PCR-reactie te controleren. Daarnaast waarborgt de SPC dat de omstandigheden (temperatuur en tijd) van de RT-PCR-reactie geschikt zijn voor de amplificatiereactie en dat de RT-PCR-reagentia functioneel zijn. De PCC verifieert de rehydratatie van reagentia en het vullen van de PCR-buis, en bevestigt dat alle reactiecomponenten aanwezig zijn in de cartridge, waarbij ook de probe-integriteit en de kleurstofstabiliteit worden gecontroleerd.

Het nasofaryngeale uitstrijkmonster, nasale uitstrijkmonster of neuslavage/-aspiraatomster wordt afgenomen in een transportbuis die 3 ml virustransportmedium of 3 ml fysiologisch zout bevat. Het monster wordt gedurende korte tijd gemengd door de monsterafnamebuis 5 keer snel om te keren. Met gebruik van de meegeleverde transferpipet wordt

het monster overgebracht naar de monsterkamer van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridge. De GeneXpert-cartridge wordt geladen op het platform van het GeneXpert-instrumentsysteem, waarop niet-manuele, geautomatiseerde monsterverwerking en realtime RT-PCR voor de detectie van viraal RNA plaatsvindt.

6 Reagentia en instrumenten

6.1 Meegeleverde materialen

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-kit bevat voldoende reagentia om 10 monsters of kwaliteitscontrolemonsters te verwerken. De kit bevat het volgende:

Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Cartridges met geïntegreerde reageerbuisjes	10
Bead 1, bead 2 en bead 3 (gevroesdroogd)	1 van elk per cartridge
Lysisreagens	1,0 ml per cartridge
Bindingsreagens	1,0 ml per cartridge
Elutioreagens	3,0 ml per cartridge
Wasreagens	0,4 ml per cartridge
Disposable transferpipetten	10-12 per kit
Brochure	1 per kit
Instructies voor het vinden (en importeren) van het assaydefinitiebestand en de documentatie, zoals de bijsluiter, op www.cepheid.com .	
Beknopte referentie – instructies	2 per kit
Uitsluitend voor gebruik met het GeneXpert Xpress-systeem	

Opmerking

Veiligheidsinformatiebladen (safety data sheets, SDS's) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com op het tabblad **ONDERSTEUNING (SUPPORT)**.

Opmerking

De bovine serumalbumine (BSA) in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd uit runderplasma afkomstig uit de Verenigde Staten. Er zijn geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten aan de dieren gevoerd; de dieren doorstonden aan ante- en postmortale tests. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

7 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridges bij 2-28 °C.
- Open het deksel van een cartridge pas als u klaar bent om een test uit te voeren.
- Gebruik geen cartridges die nat zijn of tekenen van lekkage vertonen.

8 Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

- Flocked nylonswab (Copan, onderdeelnr. 502CS01, 503CS01) of gelijkwaardig
- Virustransportmedium van Copan, 3 ml (onderdeelnr. 330C) of gelijkwaardig
- 0,9% (gewichtsvolume) fysiologisch zout, 3 ml
- Monsterafnamekit voor virussen (Cepheid-onderdeelnr. SWAB/B-100, SWAB/M-100, SWAB/F-100) of gelijkwaardig
- GeneXpert-instrument, aanraakscherm met ingebouwde barcodescanner, gebruikershandleiding
- Cepheid OS

9 Verkrijgbare maar niet-meegeleverde materialen

Externe controles in de vorm van geïnactiveerd(e) virus(sen) zijn verkrijgbaar bij ZeptoMetrix (Buffalo, NY, VS).

- Externe positieve controle: Catalogusnr. NATFRC-6C (NATrol Flu/RSV/SARS-CoV-2)
- Externe negatieve controle: Catalogusnr. NATCV9-6C (coxsackievirus A9)

10 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

10.1 Algemeen

- Voor gebruik bij in-vitrodiagnostiek.
- Positieve resultaten wijzen op de aanwezigheid van RNA van influenza A, influenza B, RSV of SARS-CoV-2.
- De prestatiekenmerken van deze test zijn vastgesteld met de nasofaryngeale en nasale uitstrijkmonstertypen. De prestaties van deze assay met andere monstertypen of monsters is alsnog niet geëvalueerd.
- Behandel alle biologische monsters, waaronder gebruikte cartridges, alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen. Omdat het vaak onmogelijk is om te weten welke monsters mogelijk infectieus zijn, moeten alle biologische monsters worden gehanteerd in overeenstemming met standaardvoorzorgsmaatregelen. Richtlijnen voor het hanteren van monsters zijn beschikbaar bij de Amerikaanse (VS) Centers for Disease Control and Prevention⁷ en het Clinical and Laboratory Standards Institute.⁸
- Volg de door uw instelling bepaalde veiligheidsprocedures voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- Raadpleeg het personeel van uw instelling belast met milieuafval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges, die mogelijk geamplificeerd materiaal bevatten. Instellingen moeten de voorschriften van hun land inzake de afvoer van gevaarlijk afval raadplegen.

10.2 Monsters

- Handhaaf de juiste opslagcondities tijdens het transport van het monster om de integriteit van het monster te waarborgen (zie paragraaf 12. Monsternamen en transport en opslag van monsters). De stabiliteit van monsters onder andere dan de aanbevolen transportcondities is nog niet geëvalueerd.

10.3 Assay/reagens

- Open het deksel van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridge pas als u monstermateriaal toevoegt.
- Een cartridge die is gevallen nadat hij uit de verpakking is genomen, mag niet worden gebruikt.
- De cartridge niet schudden. Het schudden of laten vallen van de cartridge na het openen van het deksel kan niet-bepalende resultaten opleveren.
- Plaats het monster-ID-etiket niet op het deksel van de cartridge of op het streepjescode-etiket op de cartridge.
- Gebruik geen cartridge waarvan het streepjescode-etiket is beschadigd.
- Gebruik geen cartridge waarvan de reageerbuis is beschadigd.
- Gebruik geen reagentia waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Elke Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridge voor eenmalig gebruik wordt gebruikt om één test te verwerken. Verwerkte cartridges niet opnieuw gebruiken.
- Elke disposable pipet voor eenmalig gebruik wordt gebruikt om één monster over te brengen. Wegwerppipetten niet opnieuw gebruiken.
- Gebruik geen cartridges die er nat uitzien of waarvan de dekselverzegeling lijkt te zijn verbroken.
- Draag schone laboratoriumjassen en -handschoenen. Verwissel van handschoenen tussen het hanteren van elk monster door.
- Draag handschoenen in geval van gemorste monsters of gemorste controles en gebruik keukenpapier om het gemorste materiaal te absorberen. Reinig het verontreinigde oppervlak vervolgens grondig met 10% vers bereid huishoudelijk chloorbleekmiddel. Minimaal twee minuten contacttijd aanhouden. Zorg dat het werkoppervlak droog is alvorens bleekmiddelresidu met gebruik van 70% gedenatureerd ethanol te verwijderen. Laat het oppervlak volledig drogen alvorens door te gaan. Of volg de standaardprocedures van uw instelling voor een besmettingsvoorval of een voorval van gemorst materiaal. Wat apparatuur aangaat, volgt u de aanbevelingen van de fabrikant voor de ontsmetting van apparatuur.
- Biologische monsters, overbrengingshulpmiddelen en gebruikte cartridges moeten worden beschouwd alsof ze in staat zijn infectieuze agentia over te dragen en vereisen standaard voorzorgsmaatregelen. Volg de procedures van uw instelling inzake milieuafval voor de juiste afvoer van gebruikte cartridges en ongebruikte reagentia. Deze materialen kunnen kenmerken van chemisch gevaarlijk afval vertonen dat op een specifieke wijze moet worden afgevoerd. Als landelijke

of regionale voorschriften geen duidelijke aanwijzingen geven voor de juiste afvoer, moeten biologische monsters en gebruikte cartridges worden afgevoerd volgens de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) inzake het hanteren en afvoeren van medisch afval.

11 Chemische gevaren^{9,10}

Signaalwoord: WAARSCHUWING

VN-GHS-gevaarszinnen

- Schadelijk bij inslikken.
- Schadelijk bij contact met de huid.
- Veroorzaakt oogirritatie.

VN-GHS-voorzorgsmaatregelen

Preventie

- Na het werken met dit product handen grondig wassen.

Respons

- Bij onwel voelen een VERGIFTIGINGSCENTRUM (NL) of een ANTIGIFCENTRUM (BE) of een arts raadplegen.
- Bij huidirritatie: Een arts raadplegen.
- BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen indien aanwezig en dit makkelijk gedaan kan worden. Blijven spoelen.
- Bij aanhoudende oogirritatie: Een arts raadplegen.

12 Monsternamen en transport en opslag van monsters

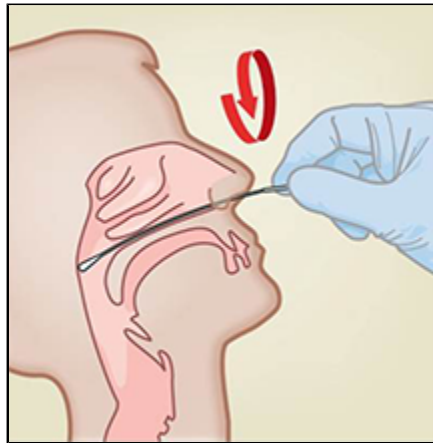
Juiste monsterafname, juiste opslag van monsters en juist transport van monsters zijn van cruciaal belang voor de prestaties van deze test. Ontoereikende monsterafname, onjuiste hantering en/of onjuist transport van monsters kan een fout resultaat opleveren. Zie paragraaf 12.1 voor de procedure voor de afname van een nasofaryngeaal uitstrijkmonster, paragraaf 12.2 voor de afname van een nasaal uitmonster en paragraaf 12.3 voor de neuslavage-/aspiraatsprocedure.

Nasofaryngeale uitstrijkmonsters, nasale uitstrijkmonsters en neuslavage-/aspiraatsmonsters kunnen bij kamertemperatuur (15-30 °C) maximaal 24 uur in virustransportmedium of 48 uur in fysiologisch zout worden bewaard totdat ze op de GeneXpert-instrumentsystemen worden getest. Nasofaryngeale uitstrijkmonsters, nasale uitstrijkmonsters en neuslavage-/aspiraatsmonsters kunnen ook maximaal zeven dagen gekoeld (2-8 °C) in virustransportmedium of fysiologisch zout worden bewaard totdat ze op de GeneXpert-instrumentsystemen worden getest.

Raadpleeg de 'Laboratory Biosafety Guidance Related to the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)' (Richtlijn biologische veiligheid voor laboratoria, gerelateerd aan COVID-19) van de WHO. [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

12.1 Procedure voor de afname van een nasofaryngeaal uitstrijkmonster

1. Breng het wattenstaafje in een van de nares in en voer het op tot in de posterieure nasofarynx (zie afbeelding 1).

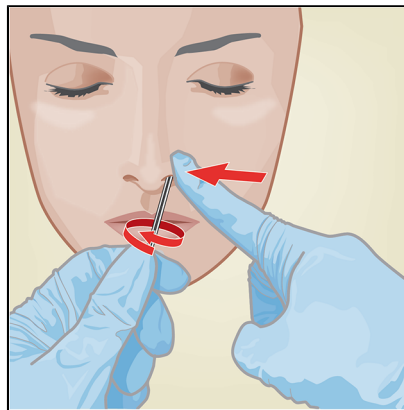


afbeelding 1. Afname van een nasofaryngeaal uitstrijkmonster

2. Draai het wattenstaafje door het meerdere malen stevig tegen de nasofarynx aan te borstelen. Verwijder het wattenstaafje en steek het in de buis die 3 ml virustransportmedium of 3 ml fysiologisch zout bevat.
3. Breek het wattenstaafje bij de aangegeven breeklijn en plaats de dop goed op de monsternamebuis.

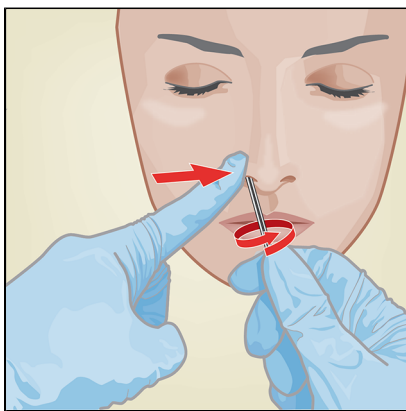
12.2 Procedure voor de afname van een nasaal uitstrijkmonster

1. Breng het staafje voor nasale monstername 1 tot 1,5 cm in een van de naris in. Draai het staafje gedurende 3 seconden tegen de binnenkant van de naris terwijl u met een vinger druk uitoefent op de buitenkant van de naris (zie afbeelding 2).



afbeelding 2. Afname van een nasaal uitstrijkmonster (eerste naris)

2. Herhaal dit met hetzelfde staafje in de andere naris onder externe druk op de buitenkant van die naris (zie afbeelding 3). Om verontreiniging van het monster te voorkomen, mag de tip van het staafje met niets anders dan met de binnenkant van de naris in contact komen.



afbeelding 3. Afname van een nasaal uitstrijkmonster (tweede naris)

3. Verwijder het staafje en steek het in de buis die 3 ml virustransportmedium of 3 ml fysiologisch zout bevat. Breek het staafje bij de aangegeven breklijn en plaats de dop goed op de monsternamebuis.

12.3 Neuslavage-/aspiraatsprocedure

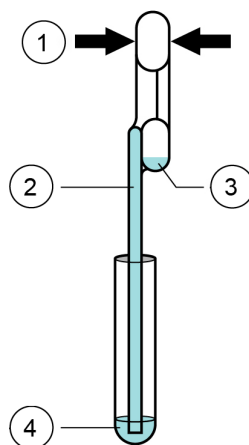
1. Neuslavage-/aspiraatsmonsters kunnen worden afgenomen volgens de standaardprocedure van de instelling van de gebruiker. Raadpleeg ook de richtlijnen van de WHO inzake de afname van menselijke neuslavage-/aspiraatsmonsters.
2. https://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/guidelines_collection_h5n1_humans/en/
3. Gebruik een schone transferpipet om 600 µl van het monster in de buis die 3 ml virustransportmedium of 3 ml fysiologisch zout bevat, over te brengen en plaats de dop vervolgens op de buis.

13 Procedure

13.1 De cartridge gereedmaken

Belangrijk Start de test binnen 30 minuten na toevoeging van het monster aan de cartridge.

1. Haal een cartridge uit de verpakking.
2. Controleer of de monstertransportbuis is gesloten.
3. Keer de monstertransportbuis snel 5 keer om, om het monster te mengen. Open de dop op de monstertransportbuis.
4. Open het deksel van de cartridge.
5. Haal de transferpipet uit de wikkel.
6. Knijp de bovenste peer van de transferpipet **volledig samen totdat de bovenste peer geheel plat is**. Terwijl u de peer geheel plat houdt, plaats u de pipetpunt in de monstertransportbuis (zie afbeelding 4).



afbeelding 4. Transferpipet

Nummer	Beschrijving
1	Hier samenknijpen.
2	Pipet
3	Overloopreservoirpeer
4	Monster

7. Houd de pipet onder het vloeistofoppervlak en laat de bovenste peer van de pipet langzaam los zodat de pipet met monster wordt gevuld voordat u hem uit de buis haalt. Het is geen probleem als er vloeistof in het overloopreservoir terecht komt (zie afbeelding 4). Controleer of de pipet geen luchtballen bevat.
8. Om het monster over te brengen naar de cartridge, knijpt u de bovenste peer van de pipet nogmaals volledig samen totdat de bovenste peer volledig plat is, om de inhoud van de pipet (300 μ L) te legen in de grote opening (monsterkamer) in de cartridge getoond in afbeelding 5. Het kan zijn dat er vloeistof in het overloopreservoir blijft zitten. Voer de gebruikte pipet af.



afbeelding 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridge (bovenaanzicht)

Opmerking

Zorg dat het gehele vloeistofvolume in de monsterkamer wordt afgegeven. Fout-negatieve resultaten kunnen optreden als onvoldoende monstermateriaal aan de cartridge is toegevoegd.

9. Sluit het deksel van de cartridge.

13.2 Externe controles

In paragraaf 9 beschreven externe controles zijn verkrijgbaar, maar zijn niet meegeleverd, en mogen worden gebruikt in overeenstemming met lokale, regionale en federale accrediteringsorganisaties, voor zover van toepassing.

Volg onderstaande stappen om een controle met de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test uit te voeren:

1. Keer de buis met de externe controle snel 5 keer om, om de controle te mengen. Open de dop van de buis met de externe controle.
2. Open het deksel van de cartridge.
3. Gebruik een schone transferpipet om één opzuiging van het externe controlemonster (300 µL) over te brengen in de grote opening (monsterkamer) in de cartridge getoond in afbeelding 5.
4. Sluit het deksel van de cartridge.

13.3 De test starten op het GeneXpert system with touchscreen

Belangrijk	Alvorens de test te starten, dient u te zorgen dat het systeem modules met Cepheid OS 1.2 of hoger bevat en dat het Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV-assaydefinitiebestand in de software is geïmporteerd.
Belangrijk	Deze paragraaf vermeldt de standaardstappen voor de bediening van het GeneXpert system with touchscreen. Raadpleeg de <i>Bedieningshandleiding GeneXpert-systeem met aanraakscherm</i> voor gedetailleerde instructies.
Opmerking	De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft veranderd.
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schakel de GeneXpert system with touchscreen in: <ol style="list-style-type: none"> a) Schakel het GeneXpert II- of GeneXpert IV-instrument in. De aan/uit-schakelaar bevindt zich achterop het instrument. Druk de schakelaar naar de stand AAN (ON) (I). b) Schakel het aanraakscherm in. De aan/uit-schakelaar bevindt zich achterop het aanraakscherm. Druk de schakelaar naar de stand AAN (ON) (I). 2. Log in op de Cepheid OS-software met uw gebruikersnaam en wachtwoord. 3. Raak NIEUWE TEST (NEW TEST) aan op het scherm HOME. 4. Voer een patiënt-ID in. 5. Raak DOORGAAN (CONTINUE) en BEVESTIGEN (CONFIRM) aan. 6. Voer een monster-ID in. 7. Raak DOORGAAN (CONTINUE) en BEVESTIGEN (CONFIRM) aan. 8. Scan de streepjescode op de cartridge. Houd de cartridge op ongeveer 10 cm (4 inch) afstand van de scanner.
Opmerking	Als het scannen van de streepjescode op de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV -cartridge niet lukt, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge.
	<ol style="list-style-type: none"> 9. Na het scannen raakt u BEVESTIGEN (CONFIRM) aan. 10. Als u niet aangemeld bent, verschijnt het scherm Aanmeldgegevens invoeren om door te gaan (Enter Credentials to Continue). Voer uw gebruikersnaam en wachtwoord in en raak Aanmelden (Login) aan. 11. Het scherm Cartridge gereedmaken (Cartridge Preparation) verschijnt. Bekijk de video (zo nodig) en bereid de cartridge voor als u dat nog niet gedaan had. Raak DOORGAAN (CONTINUE) aan. 12. Laad de voorbereide cartridge. 13. Open de instrumentmoduledeur onder het knipperende groene lampje. 14. Plaats de cartridge op de bodem van het modulestation met het etiket op de cartridge naar buiten gericht.
Opmerking	Zet de instrumenten niet uit en haal de stekker niet uit het stopcontact terwijl een test aan de gang is. Als u het GeneXpert-instrument of aanraakscherm uitzet of de stekker ervan uit het stopcontact haalt, stopt de test.
	<ol style="list-style-type: none"> 15. Duw de moduledeur dicht. De deur wordt vergrendeld, het knipperende groene lampje gaat constant groen branden en het scherm Test wordt geladen (Test Loading) wordt weergegeven, gevolgd door het scherm Test bezig (Test Running). Bij voltooiing van de test verschijnt het scherm Test voltooid (Test Completed). 16. Verwijder de cartridge en voer deze af conform de richtlijnen van uw instelling voor de afvoer van gevaarlijk afval. 17. Raak RAPPORT (REPORT) aan om een testrapport te bekijken.

14 Resultaten weergeven en afdrucken

Zie de *GeneXpert System with Touchscreen Running Cepheid OS Operator Manual* voor meer uitgebreide instructies over het weergeven en afdrucken van de resultaten.

15 Kwaliteitscontrole

15.1 Interne controles

Elke cartridge bevat een monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) en een probecheckcontrole (probe check control, PCC).

Monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) – Waarborgt dat het monster correct is verwerkt. De SPC verifieert dat de monsterverwerking adequaat is. Deze controle detecteert ook met het monster geassocieerde remming van de realtime PCR-assay, waarborgt dat de omstandigheden (temperatuur en tijd) van de PCR-reactie geschikt zijn voor de amplificatiereactie en dat de PCR-reagentia functioneel zijn. De SPC moet positief zijn in een negatief monster en kan negatief of positief zijn in een positief monster. De SPC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.

Probecheckcontrole (probe check control, PCC) – Vóór de aanvang van de PCR-reactie meet het GeneXpert-systeem het fluorescentiesignaal afkomstig van de probes om rehydratatie van de beads, het vullen van de reageerbuis, probe-integriteit en kleurstofstabiliteit te controleren. De PCC slaagt als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.

15.2 Externe controles

Externe controles moeten worden gebruikt in overeenstemming met lokale, regionale en federale accrediteringsorganisaties, voor zover van toepassing.

16 Interpretatie van de resultaten

De resultaten worden automatisch geïnterpreteerd door het GeneXpert-systeem en worden duidelijk weergegeven in het venster **Resultaten weergeven (View Results)**. De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test verstrekt testresultaten gebaseerd op de detectie van twee gentargets volgens de algoritmen.

Het formaat van de weergegeven testresultaten varieert naargelang de gebruiker ervoor kiest een Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV-, Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu- of Xpert Xpress_SARS-CoV-2-test uit te voeren.

tabel 1 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de **Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV**-testmodus.

tabel 1. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV-test

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Er is SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het SARS-CoV-2-sigitaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA) (niet van toepassing); SPC wordt genegeerd omdat de SARS-CoV-2-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
Influenza A POSITIEF (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Het influenza A-sigitaal voor het influenza A1-RNA-target of het influenza A2-RNA-target of de signalen voor beide RNA-targets hebben een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de drempelinstelling. • SPC – NVT (SPC – NA); SPC wordt genegeerd omdat de influenza A-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
Influenza B POSITIEF (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Het influenzavirus B-sigitaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA); SPC wordt genegeerd omdat de influenza B-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
RSV POSITIEF (RSV POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Het RSV-sigitaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA); SPC wordt genegeerd omdat de RSV-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
SARS-CoV-2 NEGATIEF (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIEF (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIEF (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIEF (RSV NEGATIVE)	<p>Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd; er is geen influenza A-target-RNA gedetecteerd; er is geen influenza B-target-RNA gedetecteerd; er is geen RSV-target-RNA gedetecteerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er zijn geen SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-target-RNA's gedetecteerd. • SPC – GESLAAGD (SPC – PASS); SPC heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.

Resultaat	Interpretatie
ONGELDIG (INVALID)	<p>SPC voldoet niet aan de gevalideerde acceptatiecriteria en niet alle targets zijn gedetecteerd. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: MISLUKT (FAIL); SPC- en SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-signalen hebben geen cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
FOUT (ERROR)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza A: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza B: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • RSV: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: NIET GESLAAGD (FAIL)^a; alle of één van de probecheckresultaten zijn mislukt.
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2. Een GEEN RESULTAAT (NO RESULT) betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza A: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza B: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • RSV: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: n.v.t.
<p>Als de SPC negatief is en de resultaten voor een willekeurig target positief zijn, worden de resultaten voor alle targets als geldig aangemerkt.</p>	

^a Als de probecheck slaagt, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden, er geen monster is toegevoegd of een systeemcomponent defect is.

tabel 2 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de **Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu**-testmodus.

tabel 2. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpert Xpress SARS-CoV-2_Flu-test

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	<p>Er is SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Het SARS-CoV-2-signaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA) (niet van toepassing); SPC wordt genegeerd omdat de SARS-CoV-2-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
Influenza A POSITIEF (Flu A POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Het influenza A-signaal voor het influenza A1-RNA-target of het influenza A2-RNA-target of de signalen voor beide RNA-targets hebben een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de drempelinstelling. • SPC – NVT (SPC – NA); SPC wordt genegeerd omdat de influenza A-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
Influenza B POSITIEF (Flu B POSITIVE)	<ul style="list-style-type: none"> • Het influenzavirus B-signaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA); SPC wordt genegeerd omdat de influenza B-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
SARS-CoV-2 NEGATIEF (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIEF (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIEF (Flu B NEGATIVE)	<p>Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd; er is geen influenza A-target-RNA gedetecteerd; er is geen influenza B-target-RNA gedetecteerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er zijn geen SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-target-RNA's gedetecteerd. • SPC – GESLAAGD (SPC – PASS); SPC heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
ONGELDIG (INVALID)	<p>SPC voldoet niet aan de gevalideerde acceptatiecriteria en niet alle targets zijn gedetecteerd. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: MISLUKT (FAIL); SPC- en SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-signalen hebben geen cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.

Resultaat	Interpretatie
FOUT (ERROR)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza A: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza B: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: NIET GESLAAGD (FAIL)^a; alle of één van de probecheckresultaten zijn mislukt.
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2. Een GEEN RESULTAAT (NO RESULT) betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza A: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Influenza B: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: n.v.t.
<p>Als de SPC negatief is en de resultaten voor een willekeurig target positief zijn, worden de resultaten voor alle targets als geldig aangemerkt.</p>	

^a Als de probecheck slaagt, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden, er geen monster is toegevoegd of een systeemcomponent defect is.

tabel 3 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**-testmodus.

tabel 3. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpert Xpress SARS-CoV-2-test

Resultaat	Interpretatie
-----------	---------------

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF (SARS-CoV-2 POSITIVE)	Er is SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> • Het SARS-CoV-2-signaal heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • SPC: NVT (NA) (niet van toepassing); SPC wordt genegeerd omdat de SARS-CoV-2-targetamplificatie heeft plaatsgevonden. • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
SARS-CoV-2 NEGATIEF (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd. <ul style="list-style-type: none"> • Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd. • SPC – GESLAAGD (SPC – PASS); SPC heeft een cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
ONGELDIG (INVALID)	SPC voldoet niet aan de gevalideerde acceptatiecriteria en er is geen SARS-CoV-2 gedetecteerd. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: MISLUKT (FAIL); SPC- en SARS-CoV-2-signalen hebben geen cyclus-threshold binnen het geldige bereik en eindpunt boven de minimale instelling. • Probecheck – GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd.
FOUT (ERROR)	De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2. <ul style="list-style-type: none"> • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: NIET GESLAAGD (FAIL)^a; alle of één van de probecheckresultaten zijn mislukt.
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2. Een GEEN RESULTAAT (NO RESULT) betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De operator is bijvoorbeeld gestopt met een test die aan de gang was. <ul style="list-style-type: none"> • SARS-CoV-2: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: n.v.t.

^a Als de probecheck slaagt, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale druklimiet het aanvaardbare bereik heeft overschreden, er geen monster is toegevoegd of een systeemcomponent defect is.

De Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test kan worden uitgevoerd om SARS-CoV-2, influenza en RSV te detecteren door selectie van **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu_RSV** in het menu **Test selecteren (Select Test)**, om uitsluitend SARS-CoV-2 en influenza te detecteren door selectie van **Xpert Xpress_SARS-CoV-2_Flu** of om uitsluitend SARS-CoV-2 te detecteren door selectie van **Xpert Xpress_SARS-CoV-2**. De Xpert Xpress_SARS-CoV-2-testmodus beschikt over een functie voor vroegtijdige assaybeëindiging (early assay termination, EAT) waarmee resultaten in monsters met

hoge titer in minder tijd worden verkregen indien het signaal van het SARS-CoV-2-TARGET een vooraf bepaalde drempel bereikt voordat de volledige 45 PCR-cycli zijn voltooid. Als SARS-CoV-2-titers hoog genoeg zijn om de EAT-functie te starten, kan het zijn dat de SPC-amplificatiecurve niet wordt gezien en de resultaten ervan niet worden gerapporteerd.

17 Hertesten

17.1 Redenen om de test te herhalen

Herhaal de test eenmaal volgens de hertestprocedure in paragraaf 17.2, Hertestprocedure, als een van de hieronder genoemde testresultaten optreedt.

- Het resultaat **ONGELDIG (INVALID)** betekent dat de controle-SPC is mislukt. Het monster is niet naar behoren verwerkt, PCR wordt geremd of het monster is niet juist afgenomen.
- Het resultaat **FOUT (ERROR)** kan onder andere het gevolg zijn van een mislukte probecheckcontrole, een defecte systeemcomponent, het niet-toevoegen van een monster of de overschrijding van de maximale druklimieten.
- Het resultaat **GEEN RESULTAAT (NO RESULT)** betekent dat er te weinig gegevens zijn verzameld. De cartridge heeft bijvoorbeeld de integriteitstest niet doorstaan, de operator is gestopt met een test die aan de gang was, of er is een stroomstoring opgetreden.

Als een externe controle niet presteert zoals verwacht, herhaal dan de externe controletest en/of neem contact op met Cepheid voor assistentie.

17.2 Hertestprocedure

Om een onbepalend resultaat (**ONGELDIG [INVALID]**, **GEEN RESULTAAT [NO RESULT]** of **FOUT [ERROR]**) opnieuw te testen, gebruikt u een nieuwe cartridge.

Gebruik resterend monstermateriaal uit de transportmediumbuis die het oorspronkelijke monster bevat, of een nieuwe buis met externe controle.

1. Trek een schoon paar handschoenen aan. Zorg dat u een nieuwe Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridge en een nieuwe transferpipet bij de hand hebt.
2. Controleer of de monstertransportbuis of de buis met externe controle is gesloten.
3. Keer de monstertransportbuis of de buis met externe controle snel 5 keer om, om het monster te mengen. Open de dop op de monstertransportbuis of de buis met externe controle.
4. Open het deksel van de cartridge.
5. Gebruik een schone transferpipet (meegeleverd) om het monster (één opzuiging) over te brengen naar de monstercamer met de grote opening in de cartridge.
6. Sluit het deksel van de cartridge.

18 Beperkingen

- De prestaties van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test zijn alleen vastgesteld in nasofaryngeale en nasale uitstrijkmonsters. Gebruik van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test met andere monstertypen is alsnog niet beoordeeld en de prestatiekenmerken zijn onbekend.
- Neuslavage-/aspiraatomsters worden acceptabele monstertypen geacht voor gebruik met de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test, maar de prestaties van de test met deze monstertypen zijn niet vastgesteld.
- Zoals bij elke moleculaire test kunnen mutaties in de targetgebieden van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test een effect hebben op de primer- en/of probebinding, waardoor de aanwezigheid van het virus niet wordt gedetecteerd of het gedetecteerde virus minder voorspelbaar wordt gedetecteerd.
- Deze test sluit door andere bacteriële of virale pathogenen veroorzaakte aandoeningen niet uit.
- De prestaties van deze test zijn gevalideerd uitsluitend met gebruik van de procedures vermeld in de bijsluiters in de verpakking. Modificaties van deze procedures kunnen de prestaties van de test wijzigen.
- Er kunnen foutieve testresultaten optreden door onjuiste monsternamen, het niet opvolgen van de aanbevolen procedures voor monsternamen, -hantering en -opslag, technische fouten of het door elkaar halen van de monsters. Het is noodzakelijk dat de instructies in deze bijsluiters nauwgezet worden nageleefd om foutieve resultaten te voorkomen.

- Fout-negatieve resultaten kunnen optreden als het virus aanwezig is in concentraties onder de analytische Detectielimiet (LoD, limit of detection).
- Negatieve resultaten sluiten geen infectie met SARS-CoV-2, influenza of RSV uit en mogen niet worden gebruikt als enige basis voor de behandeling of andere beslissingen in verband met de behandeling van de patiënt.
- Resultaten van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test moeten worden gecorreleerd aan de klinische geschiedenis, epidemiologische gegevens en andere gegevens ter beschikking van de arts die de patiënt evalueert.
- Viraal nucleïnezuur kan in vivo overleven, ongeacht de levensvatbaarheid van het virus. Detectie van analytische targets impliceert niet dat de corresponderende virussen infectieus zijn of de klinische symptomen hebben verwekt.
- Deze test is uitsluitend geëvalueerd voor gebruik met menselijk monstermateriaal.
- Deze test is een kwalitatieve test en verschaft geen kwantitatieve waarde van het gedetecteerde aanwezige organisme.
- Deze test is niet geëvalueerd voor het monitoren van de behandeling van de infectie.
- Deze test is niet geëvalueerd voor het screenen van bloed of bloedproducten op de aanwezigheid van SARS-CoV-2, influenza of RSV.
- Het effect van storende stoffen is alleen geëvalueerd voor de stoffen die op de etikettering zijn vermeld. Storingen door andere dan de beschreven stoffen kunnen tot foutieve resultaten leiden.
- Resultaten van analytische onderzoeken met gemanipuleerde gecoïnfecteerde monsters toonden aan dat bij aanwezigheid van SARS-CoV-2, influenza of RSV bij concentraties van 1x LoD, competitieve interferentie mogelijk is.
- Kruisreactiviteit met andere dan de hier beschreven luchtwegorganismen kan tot foutieve resultaten leiden.
- Recente blootstelling van patiënten aan FluMist® of andere levende verzwakte griepvaccins kan onnauwkeurige positieve resultaten veroorzaken.
- Aangezien de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test niet differentieert tussen de N2- en E-gentargets, kan de aanwezigheid van andere coronavirussen uit de B-lijn, genus Bètacoronavirus, inclusief SARS-CoV-1, een fout-positief resultaat opleveren. Van geen van deze andere coronavirussen is bekend dat het momenteel in de menselijke populatie circuleert.
- Deze test is niet bedoeld om te differentiëren tussen RSV-subgroepen, influenza A-subtypen of influenza B-lijnen. Als differentiatie van specifieke RSV- of influenzasubtypen en -stammen nodig is, moet aanvullend worden getest in overleg met de regionale of lokale volksgezondheidsautoriteiten.
- Transportmedia voor monsters die guanidiniethiocynaat (GTC) bevatten, kunnen de test verstoren en fout-negatieve resultaten opleveren.
- Niet in deze bijsluiting vermelde alternatieve transportmedia moeten worden gevalideerd voor gebruik met Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.
- Alternatieve transportmedia die eerder met andere Cepheid-testen zijn gevalideerd, moeten mogelijk nog worden gevalideerd voor gebruik met Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV.
- De prestaties van dit hulpmiddel zijn niet beoordeeld in een populatie die tegen COVID-19 is gevaccineerd.

19 Prestatiekenmerken

19.1 Klinische evaluatie

De prestaties van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test zijn geëvalueerd met gebruik van gearhiveerde klinische nasofaryngeale en nasale uitstrijkmonsters in virustransportmedium. Gearhiveerde monsters zijn in volgorde van datum en eerder bekend analytisch resultaat geselecteerd. In totaal zijn 240 nasofaryngeale uitstrijkmonsters en 239 nasale monsters op gerandomiseerde en geblindeerde wijze getest met Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, zij aan zij met een CE-gemarkeerde SARS-CoV-2 RT-PCR-test en de Xpert Xpress Flu/RSV-test.

Het percentage positieve overeenstemming (positive percent agreement; PPA) en het percentage negatieve overeenstemming (negative percent agreement; NPA) zijn bepaald door de resultaten van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test te vergelijken met respectievelijk de resultaten van een CE-gemarkeerde SARS-CoV-2 RT-PCR-test, voor het SARS-CoV-2-target en Xpert Xpress Flu/RSV voor de influenza A-, influenza B- en RSV-targets.

Met betrekking tot de nasofaryngeale uitstrijkmonsters vertoonde Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV een percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming van respectievelijk 97,9% en 100,0% voor SARS-CoV-2; 100,0% en 100,0% voor influenza A; 100,0% en 99,0% voor influenza B; 100,0% en 100,0% voor RSV (tabel 4).

tabel 4. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Resultaten van prestaties bij gebruik van nasofaryngeale uitstrijkmonsters

Target	Aantal nasofaryngeale uitstrijkmonsters	TP	FP	TN	FN	PPA (95%-BI)	NPA (95%-BI)
SARS-CoV-2	240	46	0	193	1	97,9% (88,9% - 99,6%)	100,0% (98,1% - 100,0%)
Influenza A	240	48	0	192	0	100% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Influenza B	240	46	2	192	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	99,0% (96,3% - 99,7%)
RSV	240	47	0	193	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,1% - 100,0%)

TP: terecht-positief; FP: fout-positief; TN: terecht-negatief; FN: fout-negatief; BI: betrouwbaarheidsinterval

Met betrekking tot de nasale uitstrijkmonsters vertoonde Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV een percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming van respectievelijk 97,9% en 100,0% voor SARS-CoV-2; 100,0% en 100,0% voor influenza A; 100,0% en 100,0% voor influenza B; 100,0% en 100,0% voor RSV (tabel 5).

tabel 5. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Resultaten van prestaties bij gebruik van nasale uitstrijkmonsters

Target	Aantal nasale uitstrijkmonsters	TP	FP	TN	FN	PPA (95%-BI)	NPA (95%-BI)
SARS-CoV-2	239	47	0	191	1	97,9% (89,1% - 99,6%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Influenza A	239	48	0	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Influenza B	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
RSV	239	48	0	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)

20 Analytische prestaties

20.1 Analytische sensitiviteit (detectielimiet)

De analytische gevoeligheid van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is bepaald met gebruik van één reagenspartij en beperkende verdunningen van de zes respiratoire virussen (NATrol SARS-CoV-2, influenza A H1, influenza H3, influenza B, RSV A en RSV B) in een negatieve klinische matrix van samengevoegd nasofaryngeaal uitstrijk materiaal conform de richtlijnen in document EP17-A2 van het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). De geschatte LoD-waarden zoals bepaald door Probit-regressieanalyse zijn geverifieerd met gebruik van twee partijen Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-reagentia. De geverifieerde LoD-waarden voor de virussen zijn samengevat in tabel 6.

tabel 6. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Detectielimiet

Virus/stam	LoD-concentratie
------------	------------------

Virus/stam	LoD-concentratie
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	131 kopieën/ml
Influenza A/California/7/2009	0,004 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Victoria/361/2011	0,087 TCID ₅₀ /ml
Influenza B/Mass/2/2012	0,04 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,43 TCID ₅₀ /ml
RSV B/Wash/18537/62	0,22 TCID ₅₀ /ml

20.2 Analytische reactiviteit (inclusiviteit)

De inclusiviteit van Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV is geëvalueerd met behulp van een in-silicoanalyse van de assayamplicons met betrekking tot 48.461 SARS-CoV-2-sequenties in de GISAID-geenenbank voor twee targets, E en N2.

Met betrekking tot de analyse van het E-target zijn 113 sequenties uitgesloten als gevolg van ambigue nucleotiden, waardoor het totaal tot 48.348 sequenties werd teruggebracht. Van de 48.348 GISAID-sequenties kwamen er 48.108 (99,5%) precies overeen met het in de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test gegenereerde SARS-CoV-2-E-targetamplicon. Mismatches van een enkele nucleotide zijn waargenomen voor 223 sequenties en twee mismatches zijn waargenomen voor 17 sequenties. Van de 17 sequenties met twee mismatches bevatten twee sequenties 2 mismatches in het gebied van de forward primer, bevatten drie sequenties een 'GA'-dinucleotide in de reverse primer en bevatten twaalf sequenties een 'AA'-dinucleotide dat ligt tussen de oligonucleotiden die in de assay worden gebruikt. Er wordt niet verwacht dat deze mismatches een invloed zullen hebben op de prestaties van de assay.

Met betrekking tot de analyse van het N2-target zijn 129 sequenties uitgesloten als gevolg van ambigue nucleotiden, waardoor het totaal dat in de evaluatie is gebruikt, tot 48.332 sequenties werd teruggebracht. Van de 48.332 GISAID-sequenties kwamen er 47.962 (99,2%) precies overeen met het in de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test gegenereerde SARS-CoV-2-N2-targetamplicon. Mismatches van een enkele nucleotide zijn waargenomen voor 369 sequenties en drie (3) mismatches zijn waargenomen voor één sequentie. Met betrekking tot de ene sequentie met drie variante posities bevinden twee van de mismatched nucleotiden zich in het probegebied en zijn mogelijk van invloed op probebinding. Er wordt niet verwacht dat een van de andere mismatches een negatieve invloed zal hebben op de prestaties van de assay.

De inclusiviteit van Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV voor influenza- en RSV-virussen is zoals gerapporteerd voor de analytische-activiteitsevaluatie van de Xpert Xpress Flu/RSV-test.

De Xpert Xpress Flu/RSV-test is geëvalueerd ten opzichte van meerdere stammen van influenza A H1N1 (seizoensgebonden vóór 2009), influenza A H1N1 (pandemisch 2009), influenza A H3N2 (seizoensgebonden), vogelgriep A (H5N1, H5N2, H6N2, H7N2, H7N3, H2N2, H7N9 en H9N2), influenza B (vertegenwoordigt stammen van Victoria- en Yamagata-lijnen) en subgroepen A en B van respiratoir syncytiaal virus (RSV A en RSV B) in concentraties die de analytische LoD benaderen. In totaal zijn 53 stammen bestaande uit 48 influenzavirussen (35 influenza A en 13 influenza B) en 5 RSV-stammen in dit onderzoek getest met de Xpert Xpress Flu/RSV-test. Voor elke stam zijn drie replicaties getest. Alle influenza- en RSV-stammen testten positief in alle drie replicaties, behalve één influenza A-H1N1-stam (A/New Jersey/8/76), die positief testte in 2 van de 3 replicaties bij 0,1 TCID₅₀/ml. De resultaten zijn weergegeven in tabel 7. De in *in-silico*-analyses voorspelde kruisreactiviteit vertoonde 100% sequentiehomologie voor aanvullende pH1N1-stammen.

tabel 7. Analytische reactiviteit (inclusiviteit) van de Xpert Xpress Flu/RSV-test

Virus	Stam	target-concentratie	Resultaat		
			InfluenzaA	InfluenzaB	RSV
Geen sjablooncontrole		n.v.t.	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (vóór 2009)	A/swine/Iowa/15/30	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG

Virus	Stam	target-concentratie	Resultaat		
			InfluenzaA	InfluenzaB	RSV
	A/New Jersey/8/76	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/swine/NY/02/2009	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Colorado/14/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Washington/24/2012	0,1 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Influenza A H3N2 (seizoensgebonden)	A/Aichi/2/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011 (H3N2)v	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	2,0 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG
Vogelgriep A	A/duck/Hunan/795/2002 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/chicken/Hubei/327/2004 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/2005 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/mallard/WI/34/75 (H5N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/chicken/CA431/00 (H6N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/duck/LTC-10-82743/1943 (H7N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/chicken/NJ/15086-3/94 (H7N3)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	N.v.t. ^b	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	n.v.t. ^b	POS	NEG	NEG
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
	A/Mallard/NY/6750/78 (H2N2)	≤ 1 pg/μl ^a	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG

Virus	Stam	target-concentratie	Resultaat		
			InfluenzaA	InfluenzaB	RSV
	B/Panama/45/90 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/07/2004 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2011 ^d	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008 ^c	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY (klinisch onbekend)	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-8-2/2007	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1/2008	3,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS
	RSV-B/CH93(18)-18	7,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS

^a Gezuiverd viraal RNA werd in een gesimuleerde achtergrondmatrix gebruikt voor vogelgriep A-virussen als gevolg van voorschriften inzake biologische veiligheid.

^b Geïnactiveerde vogelgriep A (H7N9)-virussen zonder virustiter werden 100.000 keer verdund in een gesimuleerde achtergrondmatrix en getest als gevolg van biosafety regulations.

^c Bekende Victoria-lijn.

^d Bekende Yamagata-lijn.

20.3 Analytische specificiteit (exclusiviteit)

Een *in-silico* analyse naar mogelijke kruisreacties met de in tabel 8 vermelde organismen is uitgevoerd door primers en probes in de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test afzonderlijk te mappen aan de sequenties die uit de GISAID-database zijn gedownload. E-primers en -probes zijn niet specifiek voor SARS-CoV-2 en detecteren humaan en vleermuis-SARS-coronavirus. Er wordt geen potentiële onbedoelde kruisreactiviteit met andere in tabel 8 vermelde organismen verwacht op basis van de *in-silico* analyse.

tabel 8. Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV Micro-organismen gebruikt bij het bepalen van de analytische specificiteit

Micro-organismen uit dezelfde genefamilie	Hogeprioriteitorganismen
Humaan coronavirus 229E	Adenovirus (bijv. C1 Ad. 71)
Humaan coronavirus OC43	Humaan metapneumovirus (hMPV)
Humaan coronavirus HKU1	Para-influenzavirussen 1-4
Humaan coronavirus NL63	Influenza A
SARS-coronavirus	Influenza B
MERS-coronavirus	Influenza C
Vleermuis-coronavirus	Enterovirus (bijv. EV68)
	Respiratoir syncytieel virus
	Rhinovirus

Micro-organismen uit dezelfde genefamilie	Hogeprioriteitorganismen
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)
	Parechovirus
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (antrax)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> en <i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Chlamydia psittaci</i>
	<i>Coxiella burnetii</i> (Q-koorts)
	<i>Staphylococcus aureus</i>

De analytische specificiteit van Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV voor influenza A-, influenza B- en RSV-virussen is zoals gerapporteerd voor de analytische exclusiviteitsevaluatie van de Xpert Xpress Flu/RSV-test. De analytische specificiteit van de Xpert Xpress Flu/RSV-test is geëvalueerd door het testen van een panel van 44 kweken, bestaande uit 16 virale, 26 bacteriële en twee giststammen die veel voorkomende respiratoire pathogenen of pathogenen die in de nasofarynx kunnen worden aangetroffen, vertegenwoordigen. Drie replicaties van elke bacteriële en giststam zijn getest bij concentraties van $\geq 1 \times 10^6$ kve/ml met de uitzondering van één stam die getest is bij 1×10^5 kve/ml (*Chlamydia pneumoniae*). Drie replicaties van elk virus zijn getest op concentraties van $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. De analytische specificiteit was 100%. De resultaten zijn weergegeven in tabel 9.

tabel 9. Analytische specificiteit van de Xpert Xpress Flu/RSV-test

Organisme	Concentratie	Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Geen sjablooncontrole</i>	n.v.t.	NEG	NEG	NEG
Adenovirus type 1	1,12E +06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Adenovirus type 7	1,87E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan coronavirus OC43	2,85E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan coronavirus 229E	1,00E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Cytomegalievirus	1,00E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Echovirus	3,31E +07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	3,55E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-virus	7,16E +07 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Herpes simplex-virus	8,90E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Mazelen	6,31E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan metapneumovirus	1,00E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Bofvirus	6,31E +06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan para-influenzavirus type 1	1,15E +06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan para-influenzavirus type 2	6,31E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Humaan para-influenzavirus type 3	3,55E +06 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus type 1A	1,26E +05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	3,30E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	3,20E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	3,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	3,30E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,00E+05 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	3,30E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	3,30E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG

Organisme	Concentratie	Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Escherichia coli</i>	1,00E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,30E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1,00E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulent)	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	2,15E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,00E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	2,40E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,70E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i> (proteïne A producer)	2,20E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3,40E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3,50E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	1,00E+07 kve/ml	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	3,10E+06 kve/ml	NEG	NEG	NEG

20.4 Competitieve interferentie

Door co-infecties veroorzaakte competitieve interferentie van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is geëvalueerd door individuele SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- of RSV-stammen bij 1x LoD te testen in aanwezigheid van verschillende targetstammen bij een hogere concentratie in een gesimuleerde achtergrondmatrix. De LoD-concentratie bedroeg 131 kopieën/ml voor SARS-CoV-2 en varieerde van 0,004 TCID₅₀/ml tot 0,43 TCID₅₀/ml voor influenza- en RSV-stammen; de competitieve stammen zijn geëvalueerd bij 10⁴ titereenheden (kopieën/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml of PFU/ml). De overeenkomstige concentratie van RNA (kopieën/ml) voor de influenza- en RSV-stammen is bepaald met ddPCR.

Analytische competitieve interferentie is bepaald met gebruik van een stam van SARS-CoV-2 (geïnactiveerd USA-WA1/2020), influenza A H3 (H3/Victoria/361/2011), influenza B (B/Mass/02/2012), RSV A (RSV-A/2/Australia/61) en RSV B (RSV-B/Wash/18537/62). Voor elke targetstam en elke combinatie van competitieve stammen zijn er 20 replicaties getest. De normale binominale verdeling met 20 replicatiemonsters bij LoD ligt tussen 17 en 20 positieve resultaten op basis van de binominale verdeling $N = 20, p = 0,95$ ($X \sim \text{Bin}(20, 0,95)$). Daarom zouden sets van 20 met 16 of minder positieve resultaten zeldzaam zijn en een indicatie van een competitief remmend effect als gevolg van hoge concentraties van een competitieve analyt. Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten:

tabel 10. Samenvatting van de resultaten voor competitieve interferentie

		Correcte voorspellingen (n/20)					
		Teststam bij LoD en interferent bij:					
Teststam bij LoD	Interferente stam	10 ⁴ * (2,1e7 kopieën/ml)	10 ³ * (2,1e6 kopieën/ml)	10 ² * (2,1e5 kopieën/ml)	10 * (2,1e4 kopieën/ml)	1 * (2,1e3 kopieën/ml)	0,1 * (2,1e2 kopieën/ml)
Influenza B	Influenza A	6/20	(20/20)				
RSV A	Influenza A	9/20	(17/20)				
RSV B	Influenza A	11/20	18/20				
SARS-CoV-2	Influenza A	6/20	(17/20)	(20/20)			
Teststam bij LoD	Interferente stam	10 ⁴ * (5,2e7 kopieën/ml)	10 ³ * (5,2e6 kopieën/ml)	10 ² * (5,2e5 kopieën/ml)	10 * (5,2e4 kopieën/ml)	1 * (5,2e3 kopieën/ml)	0,1 * (5,2e2 kopieën/ml)
Influenza A	Influenza B	1/20	4/20	8/20	9/19	15/20	(20/20)
RSV A	Influenza B	0/20	0/20	3/20	18/20		
RSV B	Influenza B	7/20	8/20	11/20	18/20		
SARS-CoV-2	Influenza B	3/20	4/20	11/20	(17/20)	(20/20)	
Teststam bij LoD	Interferente stam	10 ⁴ * (3,7e7 kopieën/ml)	10 ³ * (3,7e6 kopieën/ml)	10 ² * (3,7e5 kopieën/ml)	10 * (3,7e4 kopieën/ml)	1 * (3,7e3 kopieën/ml)	0,1 * (3,7e2 kopieën/ml)
Influenza A	RSV A	15/20	12/20	(20/20)			
Influenza B	RSV A	15/20	(17/20)				
SARS-CoV-2	RSV A	(17/20)	19/20				
Teststam bij LoD	Interferente stam	10 ⁴ * (1,1e7 kopieën/ml)	10 ³ * (1,1e6 kopieën/ml)	10 ² * (1,1e5 kopieën/ml)	10 * (1,1e4 kopieën/ml)	1 * (1,1e3 kopieën/ml)	0,1 * (1,1e2 kopieën/ml)
Influenza A	RSV B	9/20	7/20	6/20	14/20	(20/20)	
Influenza B	RSV B	10/20	10/20	16/20	19/20		
SARS-CoV-2	RSV B	(17/20)	16/20	15/20	(20/20)		
Teststam bij LoD	Interferente stam	10 ⁴ *	10 ³ *	10 ² *	10 *	1 *	0,1 *
Influenza A	SARS-CoV-2	19/20					
Influenza B	SARS-CoV-2	18/20					
RSV A	SARS-CoV-2	19/20					
RSV B	SARS-CoV-2	19/20					

* Eenheden voor de concentratie van elk organisme zijn als volgt: Influenza A H3 – CEID₅₀/ml; influenza B en RSV B – TCID₅₀/ml; RSV A – PFU/ml; SARS-CoV-2 – kopieën/ml

Cursief duidt op remmende effecten

Vet duidt op afwezigheid van remming (SARS-CoV-2 met testresultaat >19/20)

Influenza A/Victoria/361/2011 bij een concentratie van 1 x 10⁴ CEID₅₀/ml (2,1e7 kopieën/ml), geremde influenza B, RSV A, RSV B en SARS-CoV-2 bij de LoD.

Influenza B/Mass/2/2012 bij in tabel 10 getoonde concentraties, geremde SARS-CoV-2, influenza A, RSV A en RSV B bij de LoD van deze targets.

RSV A/2/Australia/61 bij een concentratie van 1×10^4 PFU/ml ($3,7 \times 10^7$ kopieën/ml), geremde SARS-CoV-2, influenza A en influenza B bij de LoD.

RSV-B/Wash/18537/62 bij in tabel 10 getoonde concentraties, geremde SARS-CoV-2, influenza A en influenza B bij de LoD van deze targets.

20.5 Potentieel storende stoffen

Potentieel storende stoffen die eventueel in de nasofarynx aanwezig zijn (of tijdens monsternamen of -hantering zijn geïntroduceerd) en die de nauwkeurige detectie van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV verstoren, zijn geëvalueerd met geschikte directe testen op Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV. Bovendien zijn er additionele stoffen voorafgaand geëvalueerd op de Xpert Xpress Flu/RSV-assay.

Potentieel storende stoffen in de neusholte en nasofarynx zijn onder meer, maar niet uitsluitend: bloed, neusafscheidingen of mucus en neus- en keelmedicijnen die worden gebruikt om congestie, droge neus, irritatie of astma- en allergiesymptomen te verlichten, evenals antibiotica en antivirale middelen. Positieve en negatieve monsters zijn bereid in een gesimuleerde nasale matrix. Negatieve monsters (N = 8) zijn getest in aanwezigheid van elke stof om het effect op de prestaties van de monsterverwerkingscontrole (sample processing control, SPC) te bepalen. Positieve monsters (N = 8) zijn getest per stof met de virusconcentratie verrijkt tot 3x de voor elke stam bepaalde analytische LoD. De met de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV geteste positieve monsters bestonden uit één SARS-CoV-2-stam, twee influenza A-stammen, één influenza B-stam en twee RSV-stammen (RSV A en RSV B). De met de Xpert Xpress Flu/RSV geteste monsters bestonden uit zes influenzastammen (vier influenza A- en twee influenza B-stammen) en vier RSV-stammen (twee RSV A- en twee RSV B-stammen). De geëvalueerde stoffen zijn vermeld in tabel 11 met actieve bestanddelen en geteste eindconcentraties. Geen van de stoffen verstoorde de assayprestaties bij de in dit onderzoek geteste concentraties. Alle positieve en negatieve replicaties zijn correct geïdentificeerd door de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV- en/of de Xpert Xpress Flu/RSV-test.

tabel 11. Potentieel storende stoffen in de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test en/of de Xpert Xpress Flu/RSV-test

Stof/klasse	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Controle	Gesimuleerde nasale matrix	100% (v/v)
Bèta-adrenerge bronchodilatatora	Salbutamolsulfaat	0,83 mg/ml (equivalent aan één 1 dosis daags)
Bloed	Bloed (menselijk)	2% (v/v)
BD universeel transportsysteem	Transportmedium	100% (v/v)
Remel M4®	Transportmedium	100% (v/v)
Remel M4RT®	Transportmedium	100% (v/v)
Remel M5®	Transportmedium	100% (v/v)
Remel M6®	Transportmedium	100% (v/v)
Keeltabletten, oraal anestheticum en analgeticum ^a	Benzocaïne, menthol	1,7 mg/ml
Mucine ^a	Gezuiverd mucine-eiwit (bovienne of porciene onderkaakspeekselklier)	0,1% (gewichtsvolume) ^b
Antibiotische neuszalf ^a	Mupirocine	10 mg/ml
Neusspray van zoutoplossing ^a	Natriumchloride (0,65%)	15% (v/v)
Neusspray met oxymetazoline	Oxymetazoline, 0,05%	15% (v/v)
Neusdruppels met fenylefrine	Fenylefrine, 0,5%	15% (v/v)

Stof/klasse	Beschrijving/actief bestanddeel	Geteste concentratie
Tamiflu antivirale geneesmiddelen ^a	Zanamivir	7,5 mg/ml
Antibacterieel, systemisch	Tobramycine	4 µg/ml
Zicam-neusgel	Luffa operculata, galphimia glauca, histaminum hydrochloricum en zwavel	15% (gewichtsvolume)
Corticosteroïde, nasaal	Fluticasonpropionaat	5 µg/ml

^a Met de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test geëvalueerde stoffen/actieve bestanddelen en concentraties.

^b Geen interferentie met de Xpert Xpress Flu/RSV-prestaties waargenomen bij een concentratie van 2,5%.

20.6 Carry-overcontaminatie

Voor eerdere voor de GeneXpert-systemen ontwikkelde Xpert-testen, inclusief Xpert Xpress Flu/RSV, zijn er carry-overonderzoeken uitgevoerd om vast te stellen of op zichzelf staande GeneXpert-cartridges voor eenmalig gebruik carry-overcontaminatie voorkomen. De onderzoeken hebben aangetoond dat een negatief monster, voorafgegaan door een zeer hoog positief monster in dezelfde GeneXpert-module, niet resulteerde in carry-overcontaminatie.

21 Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-test is op drie locaties vastgesteld met gebruik van een 9 leden tellend panel, inclusief één negatief monster, vier laag-positieve (~1x LoD) en vier matig-positieve (~3x LoD) monsters. Het negatieve monster bestond uit een gesimuleerde matrix zonder targetmicro-organisme of target-RNA. De positieve monsters waren gemanipuleerde monsters in een gesimuleerde matrix met gebruik van geïnactiveerd NATrol SARS-CoV-2 (ZeptoMetrix), viruskweken influenza A/California/7/2009, influenza B/Mass/2/2012 en RSV B/Wash/18537/62.

Testen zijn uitgevoerd gedurende zes (6) dagen, met gebruik van drie (3) partijen Xpert Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV-cartridges op drie (3) deelnemende locaties, met elk twee (2) operators. Dit leverde in totaal 144 waarnemingen per panellid op (3 locaties x 2 operators x 3 partijen x 2 dagen/partij x 2 runs x 2 herhalingen = 144 waarnemingen/panellid). De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in tabel 12.

tabel 12. Samenvatting van reproduceerbare resultaten – % overeenkomst

Monster	Locatie 1			Locatie 2			Locatie 3			% totale overeenstemming ^a volgens monster
	Gebbruiker 1	Gebbruiker 2	Locatie	Gebbruiker 1	Gebbruiker 2	Locatie	Gebbruiker 1	Gebbruiker 2	Locatie	
Negatief	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
SARS-CoV-2 laag-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	99,3% (143/144)
SARS-CoV-2 matig-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (23/23)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)
Influenza A laag-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	91,7% (22/24)	91,7% (22/24)	91,7% (44/48)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	96,5% (139/144)
Influenza A matig-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	99,3% (142/143) ^b
Influenza B laag-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
Influenza B matig-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
RSV laag-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (47/47)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (143/143)

Monster	Locatie 1			Locatie 2			Locatie 3			% totale overeenstemming ^a volgens monster
	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Locatie	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Locatie	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Locatie	
RSV matig-pos	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)

^a Overeenkomst is berekend als het percentage van de waargenomen resultaten dat in overeenstemming was met de verwachte resultaten.

^b Drie monsters zonder geldige resultaten (2x niet-bepalend) [SARS-CoV-2 matig-pos (1); influenza A matig-pos (1); RSV laag-pos (1)].

22 Verwijzingen

- Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Ingezien 9 februari 2020.
- bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Ingezien 3 maart 2020.
- Petric M, Comanor L, Petti CA. Role of the laboratory in diagnosis of influenza during seasonal epidemics and potential pandemics. *J Infect Dis*. 2006;194:S98-110.
- Schweiger B, Zadow I, Heckler R, et al. Application of a fluorogenic PCR assay for typing and subtyping of influenza viruses in respiratory samples. *J Clin Micro*. 2000;38:1552-1558.
- <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Ingezien op 19 mei 2016.
- <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Ingezien op 14 maart 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (raadpleeg de laatste uitgave). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (raadpleeg de laatste uitgave).
- REGELGEVING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPESE PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 aangaande de classificatie, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels, ter wijziging en intrekking van de Lijst van Veiligheidsaanbevelingen, Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG (wijziging regelgeving (EG) nr. 1907/2006.
- Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

23 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Bedrijfshoofdkantoor	Europees hoofdkantoor
Cepheid 904 Caribbean Drive Sunnyvale, CA 94089-1189 Verenigde Staten	Cepheid Europe SAS Vira Solelh 81470 Maurens-Scopont Frankrijk
Telefoon: +1 408 541 4191	Telefoon: +33 563 825 300
Fax: +1 408 541 4192	Fax: +33 563 825 301
www.cepheid.com	www.cepheidinternational.com

24 Technische ondersteuning

Zorg dat u onderstaande informatie bij de hand hebt voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Productnaam
- Partijnummer

- Serienummer van het instrument
- Eventuele foutberichten
- Softwareversie en, indien van toepassing, computerservicetagnummer

Verenigde Staten

Telefoon: + 1 888 838 3222
















E-mail: techsupport@cepheid.com

Frankrijk

Telefoon: +33 563 825 319 E-mail: support@cepheideurope.com

Contactgegevens voor alle Cepheid Technische Ondersteuning-locaties vindt u op onze website: www.cepheid.com/en/support/contact-us.

25 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	<i>Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek</i>
	Niet opnieuw gebruiken
	Batchcode
	CE-markering – Europese conformiteit
	Gemachtigde in de Europese Gemeenschap
	Gebruiksaanwijzing raadplegen
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Vervaldatum
	Temperatuurlimieten
	Biologische risico's



Cepheid
 904 Caribbean Drive
 Sunnyvale, CA 94089
 VS
 Telefoon: + 1 408 541 4191
 Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
 Vira Solelh
 81470 Maurens-Scopont
 Frankrijk
 Telefoon + 33 563 825 300
 Fax: + 33 563 825 301

