

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/ RSV-*plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Gebruiksaanwijzing

Voor gebruik met GeneXpert[®] Dx- of GeneXpert[®] Infinity-
systemen

CE **IVD**

Verklaringen betreffende handelsmerken, octrooien en copyright

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.

© 2021–2023 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.

© 2021–2023 Cepheid.

Zie Paragraaf 24, Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van de wijzigingen.

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

1 Eigendomsrechtelijk beschermde naam

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

2 Gangbare of gebruikelijke naam

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

3 Beoogd gebruik

De op de GeneXpert-instrumentsystemen uitgevoerde Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test is een gemultiplexeerde realtime RT-PCR-test die bestemd is voor gebruik bij de simultane in vitro kwalitatieve detectie en differentiatie van RNA van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en/of RSV (respiratoir syncytieel virus) in nasofaryngeale uitstrijkmonsters of anterieure nasale uitstrijkmonsters afgenomen bij personen met tekenen en/of klachten van een respiratoire virale infectie.

Door deze test geïdentificeerde SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV RNA zijn over het algemeen detecteerbaar in monsters uit de bovenste luchtwegen tijdens de acute fase van infectie. 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.

Klinische correlatie met de voorgeschiedenis van de patiënt en andere diagnostische gegevens is nodig om de infectiestatus van de patiënt vast te stellen. Het gedetecteerde agens is mogelijk niet de definitieve oorzaak van de ziekte.

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.

4 Samenvatting en uitleg

Op 31 december 2019 werd voor het eerst een uitbraak van een ademhalingsaandoening met onbekende oorzaak in de stad Wuhan, provincie Hubei in China gerapporteerd aan de wereldgezondheidsorganisatie (WHO).¹ Chinese autoriteiten hebben een nieuw coronavirus (2019-nCoV) geïdentificeerd dat zich sindsdien over de hele wereld heeft verspreid, met de COVID-19-pandemie tot gevolg. 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 vernevelde druppels (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 geïnfecteerd persoon. Pneumonie kan zich ontwikkelen als complicatie van een influenza-infectie, met als gevolg toenemende morbiditeit en mortaliteit bij pediatrie, 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. Influenzavirussen van type B zijn over het algemeen beperkt tot mensen en veroorzaken minder

vaak epidemieën. ⁵ Influenza A-virussen 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*), bestaat uit 2 stammen (subgroep A en B), is ook de oorzaak van een besmettelijke ziekte die voornamelijk zuigelingen, ouderen en immuungecompromiteerde mensen (bijv. patiënten met een chronische longziekte of patiënten die behandelingen ondergaan voor aandoeningen die het immuunsysteem verzwakken) treft. ⁶ Het virus kan zowel infecties in de bovenste luchtwegen veroorzaken, zoals verkoudheid, als infecties in de onderste luchtwegen die zich manifesteren als bronchiolitis en longontsteking. ⁶ Op de leeftijd van twee jaar zijn de meeste kinderen al geïnfecteerd met RSV en omdat alleen zwakke immuniteit ontstaat, kunnen zowel kinderen als volwassenen opnieuw worden geïnfecteerd. ⁶ RSV blijft wereldwijd de belangrijkste oorzaak voor ziekhuisopnames bij zuigelingen. ⁷ De symptomen verschijnen 4 tot 6 dagen na de infectie. Ze zijn meestal zelflimiterend en duren ongeveer 1 tot 2 weken bij zuigelingen. 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 meestal samen met het griepseizoen, aangezien infecties beginnen toe te nemen tijdens het najaar en doorgaan tot het vroege voorjaar.^{5,6}

SARS-CoV-2-, influenza- en RSV-virussen kunnen infecties veroorzaken met symptomen die sterk op elkaar lijken en het is zeer moeilijk om hier klinisch verschil tussen te kunnen bepalen. ⁸ 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.

5 Principe van de procedure

De Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test is een geautomatiseerde test voor in-vitrodiagnostiek voor de simultane kwalitatieve detectie en differentiatie van RNA van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV met gebruik van PCR met reverse-transcriptie (RT-PCR). De Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test wordt uitgevoerd op GeneXpert Instrument Systems (Dx- en Infinity-systemen). De primers en probes in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test zijn ontworpen om unieke sequenties te versterken en te detecteren in het volgende: nucleocapside (N)-gen en envelop (E)-gen en RNA-afhankelijke RNA polymerase (RdRP)-genen 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 het RSV A- en RSV B-nucleocapsidegen.

De GeneXpert Instrument Systems automatiseert en integreert 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, computer en voorgeladen software voor het uitvoeren van testen en het weergeven van resultaten. De systemen vereisen het gebruik van disposable cartridges voor eenmalig gebruik die de PCR/RT-PCR-reagentia bevatten en waarin het PCR/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 Dx System Operator Manual* of de *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

De Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test bevat reagentia voor de detectie van viraal RNA van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV in nasofaryngeale uitstrijkmonsters of anterieure nasale uitstrijkmonsters. 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 een adequaat amplificatieproces en de aanwezigheid van potentiële inhibitoren in de 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 de aanwezigheid van alle reactiecomponenten in de cartridge, met inbegrip van de probe-integriteit en de kleuringsstabiliteit.

Het monster wordt afgenomen in een transportbuis die 3 ml virustransportmedium, 3 ml fysiologisch zout of 2 ml eNAT™ bevat. Het monster wordt gedurende korte tijd gemengd door de monsternamebuis 5 keer snel om te keren. Met gebruik van de meegeleverde transferpipet wordt het monster overgebracht naar de monsterkamer van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-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 CoV-2/Flu/RSV *plus*-kit bevat voldoende reagentia om 10 monsters of kwaliteitscontrolemonsters te verwerken. De kit bevat het volgende:

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* Cartridges met geïntegreerde reactiebuizen 10

- Bead 1, bead 2 en bead 3 (gevriesdroogd) 1 van elk per cartridge
- Lysereagens 1,0 ml per cartridge
- Bindingsreagens 1,0 ml per cartridge
- Elutiereagens 3,0 ml per cartridge
- Wasreagens 0,4 ml per cartridge

Disposable transferspipetten 10-12 per kit

Brochure 1 per kit

- Bevat instructies voor het vinden (en importeren) van het assaydefinitiebestand en de documentatie, zoals de bijsluiters, 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 bovienne 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 slaagden voor ante- en postmortale testen. Tijdens de verwerking is er geen materiaal met ander dierlijk materiaal gemengd.

7 Opslag en hantering

- Bewaar de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-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 nylon wattenstaafje (Copan, onderdeelnr. 502CS01, 503CS01) of gelijkwaardig
- Virustransportmedium van Copan, 3 ml (onderdeelnr. 330C) of gelijkwaardig
- 0,85-0,9% (gewichtsvolume) fysiologisch zout, 3 ml
- Nasopharyngeal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/B-100, Copan P/N 305C) of gelijkwaardig
- Nasal Sample Collection Kit for Viruses (Cepheid P/N SWAB/F-100, Copan P/N 346C) of gelijkwaardig
- GeneXpert Dx- of GeneXpert-Infinity-systemen (catalogusnummers zijn afhankelijk van configuratie): GeneXpert-instrument, computer, streepjescodescanner, bedieningshandleiding.
- Voor GeneXpert Dx System: GeneXpert Dx-software, versie 4.7b of hoger
- Voor GeneXpert-Infinity-80 en -Infinity-48s-systemen: Xpertise-software, versie 6.4b of hoger

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 (NATrol coxsackievirus A9)

eNAT molecuair afname- en conserveringsmedium van Copan Italy S.p.A. (Brescia, IT):

- eNAT molecuair afname- en conserveringsmedium, Copan-catalogusnr. 6U073S01
- eNAT molecuair afname- en conserveringsmedium, Copan-catalogusnr. 6U074S01

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.
- 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 Prevention⁹ en het Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁰
- Volg de door uw instelling bepaalde veiligheidsprocedures voor het werken met chemische stoffen en het hanteren van biologische monsters.
- Raadpleeg de bijsluiter van Copan eNAT® voor informatie over veiligheid en hantering.
- Vermijd direct contact tussen guanidiniethiocynaat en natriumhypochloriet (bleekwater) of andere zeer reactieve reagentia zoals zuren en basen. Bij deze mengsels kan schadelijk gas vrijkomen.
- 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 milieufval 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.

10.2 Monsters

- Handhaaf de juiste opslagvoorwaarden tijdens het transport van het monster om de integriteit van het monster te waarborgen (zie rubriek 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 CoV-2/Flu/RSV plus-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 reactiebuis is beschadigd.
- Gebruik geen reagentia waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Iedere Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-cartridge voor eenmalig gebruik wordt voor het verwerken van slechts één test gebruikt. Verwerkte cartridges niet opnieuw gebruiken.
- Elke wegwerppipet 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.

11 Chemische gevaren^{11, 12}

- **Signaalwoord: Waarschuwing**
- **VN-GHS-gevarenaanduidingen**
 - Schadelijk bij inslikken
 - Mogelijk 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 ANTIGIFCENTRUM 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 mogelijk. Blijven spoelen.
 - Bij aanhoudende oogirritatie: Een arts raadplegen.

12 Monsterafname en transport en opslag van monsters

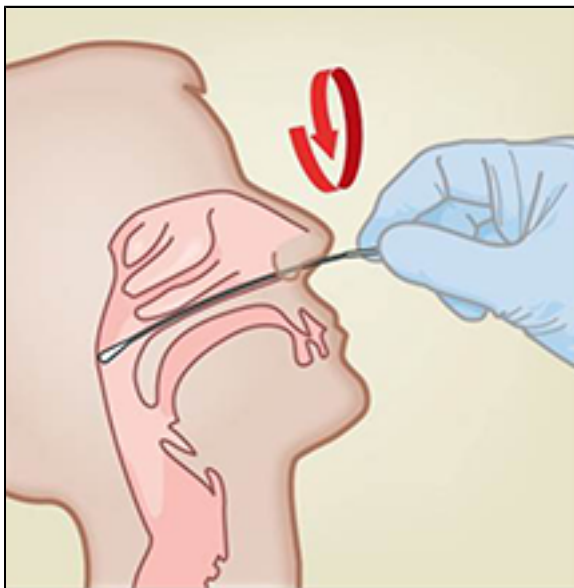
Juiste monsterafname, juiste opslag van monsters en juist transport van monsters zijn van cruciaal belang voor de prestaties van deze test. Ontoereikende monsterafname, onjuiste hantering en/of onjuist transport van monsters kan een fout resultaat opleveren. Zie Paragraaf 12.1 voor de procedure voor de afname van een nasofaryngeaal uitstrijkje en Paragraaf 12.2 voor de procedure voor de afname van een anterieur nasaal uitstrijkje. Nasofaryngeale en anterieure nasale uitstrijkmonsters kunnen bij kamertemperatuur (15-30 °C) maximaal 48 uur in virustransportmedium, fysiologisch zout of eNAT worden bewaard totdat ze op de worden getest GeneXpert Instrument Systems. Nasofaryngeale uitstrijkmonsters en anterieure nasale uitstrijkmonsters kunnen ook maximaal 7 dagen gekoeld (2-8 °C) in virustransportmedium of fysiologisch zout worden bewaard en maximaal 6 dagen in eNAT totdat ze op de worden getest GeneXpert Instrument Systems.

Monsters afgenomen in fysiologisch zout mogen niet worden ingevroren. 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 staafje in een van de nares in en voer het op tot in de posterieure nasofarynx (zie Afbeelding 1).

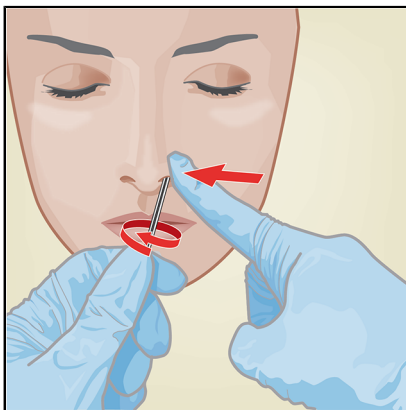


Afbeelding 1. Afname van een nasofaryngeaal uitstrijkmonster

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

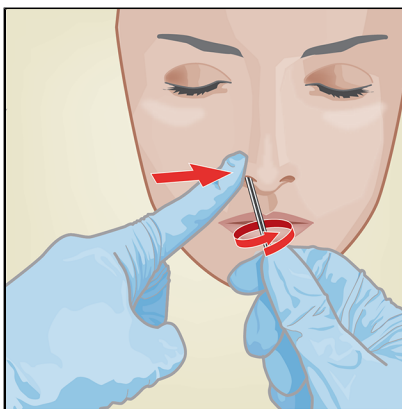
12.2 Procedure voor de afname van een nasaal uitstrijkmonster

1. Breng het staafje voor nasale monstername 1 tot 1,5 cm in een van de nares 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)

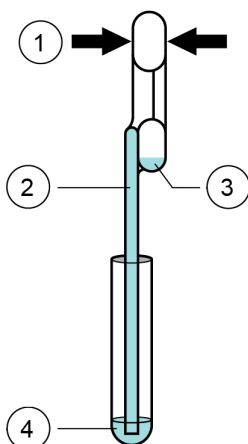
3. Verwijder het staafje en steek het in de buis die 3 ml virustransportmedium, 3 ml fysiologisch zout of 2 ml eNAT bevat. Breek het staafje bij de aangegeven breeklijn en plaats de dop goed op de monsternamebuis.

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).



Nummer	Beschrijving
1	Hier samenknippen
2	Pipet
3	Overloopreservoirpeer
4	Monster

Afbeelding 4. Transferpipet

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 terechtkomt (zie Afbeelding 4). Controleer of de pipet geen luchtballen bevat.
8. Om het monster over te brengen naar de patroon, 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 µl) te legen in de grote opening (monsterkamer) van 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 CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridge (bovenaanzicht)

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

9. Sluit het deksel van de cartridge.

13.2 Externe controles

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

Volg onderstaande stappen om een controle met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-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

Opmerking Alvorens de test te starten, controleert u of het systeem modules met GeneXpert Dx-software, versie 4.7b of hoger, of Infinity Xpertise-software, versie 6.4b of hoger, bevat en of het Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-assaydefinitiebestand in de software is geïmporteerd.

Deze rubriek vermeldt de standaardstappen voor de bediening van het GeneXpert-instrumentsysteem. Raadpleeg de *GeneXpert Dx System Operator Manual* of de *GeneXpert Infinity System Operator Manual* voor gedetailleerde instructies, afhankelijk van het gebruikte model.

Opmerking De door u te volgen stappen kunnen hiervan verschillen als de systeembeheerder de standaardworkflow van het systeem heeft veranderd.

1. Schakel het GeneXpert-instrumentsysteem in:

- **GeneXpert Dx:**

Bij gebruik van het GeneXpert Dx-instrument zet u het instrument eerst aan en daarna de computer. Meld u aan bij het Windows-besturingssysteem. De GeneXpert-software start wellicht automatisch of anders moet u dubbelklikken op het snelkoppelingspictogram GeneXpert Dx op het Windows®-bureaublad.

- **GeneXpert Infinity System:**

Bij gebruik van het GeneXpert Infinity-instrument start u het instrument op door de aan/uit-schakelaar rechtsom naar de AAN-stand te draaien. Dubbelklik op het snelkoppelingspictogram Xpertise-software op het Windows-bureaublad om de software te starten.

2. Meld u aan bij de systeemsoftware. Het aanmeldscherm verschijnt. Typ uw gebruikersnaam en wachtwoord.
3. In het venster GeneXpert-systeem klikt u op **Test maken (Create Test)** (GeneXpert Dx) of op **Orders (Orders)** gevolgd door **Order voor test plaatsen (Order Test)** (Infinity).
4. Scan of typ de Patiënt-ID (Patient ID) (optioneel). Als u de Patiënt-ID (Patient ID) typt, zorg dan dat u de Patiënt-ID (Patient ID) correct typt. De Patiënt-ID (Patient ID) wordt weergegeven aan de linkerzijde van het venster Resultaten weergeven (View Results) en wordt geassocieerd met het testresultaat.
5. Scan de Monster-ID (Sample ID) of typ hem in. Als u de Monster-ID (Sample ID) typt, moet u erop letten dat u de Monster-ID (Sample ID) correct typt. De Monster-ID (Sample ID) wordt weergegeven aan de linkerzijde van het venster Resultaten bekijken (View Results) en is gekoppeld aan het testresultaat.
6. Scan de barcode van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-cartridge. De software maakt gebruik van de barcode-informatie om de vakken voor de volgende velden automatisch te vullen: Reagenspartijnummer (Reagent Lot ID), Serienummer cartridge (Cartridge SN), Uiterste gebruiksdatum (Expiration Date) en Geselecteerde assay (Selected Assay).

Opmerking Als scannen van de barcode op de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-cartridge niet lukt, herhaalt u de test met een nieuwe cartridge.

7. Klik op **Test starten (Start Test)** (GeneXpert Dx) of **Verzenden (Submit)** (Infinity) als automatisch verzenden niet is ingeschakeld. In het dialoogvenster dat verschijnt, typt u uw wachtwoord, indien nodig.

Voor het GeneXpert Dx-instrument:

- a. Vind de module met het knipperende groene lichtje, open de deur van de instrumentmodule en laad de cartridge.
- b. Sluit de deur. De test start en het groene lichtje houdt op met knipperen. Als de test is afgelopen, gaat het lichtje uit en wordt de deur ontgrendeld. Verwijder de cartridge.
- c. Voer gebruikte patronen af in de daarvoor bestemde bakken voor monsterafval in overeenstemming met de standaardpraktijken van uw instelling.

Voor de GeneXpert Infinity System:

- a. Nadat u op **Verzenden (Submit)** hebt geklikt, wordt u gevraagd om de cartridge op de transportband te plaatsen. Als de cartridge is geplaatst, klikt u op OK om door te gaan. De patroon wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte patroon wordt op het afvalrek geplaatst voor afvoer.
- b. Als alle monsters zijn geladen, klikt u op het pictogram **Einde order voor test plaatsen (End Order Test)**.

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 de computer uitzet of de stekker ervan uit het stopcontact haalt, stopt de test.

14 Resultaten weergeven en afdrukken

Zie de *GeneXpert Dx System Operator Manual* of *GeneXpert Infinity System Operator Manual* voor gedetailleerde instructies voor het weergeven en afdrukken 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 CoV-2/Flu/RSV plus-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 Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV-plus-, Xpress SARS-CoV-2_Flu-plus- of Xpress SARS-CoV-2_plus-test uit te voeren.

Tabel 1 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV-plus-testmodus.

Tabel 1. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV-plus-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)	<p>Er is influenza A-target-RNA gedetecteerd.</p> <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 wordt genegeerd omdat influenza A-targetamplificatie heeft plaatsgevonden Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd
Influenza B POSITIEF (Flu B POSITIVE)	<p>Er is influenza B-target-RNA gedetecteerd.</p> <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; SPC wordt genegeerd omdat de influenza B-targetamplificatie heeft plaatsgevonden Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd
RSV POSITIEF (RSV POSITIVE)	<p>Er is RSV target-RNA gedetecteerd.</p> <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; 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 (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 van de bijsluiters.</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

Resultaat	Interpretatie
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 van de bijsluiter.</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: MISLUKT (FAIL)¹; een of meer probecheckresultaten zijn mislukt <p>¹Als 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.</p>
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 van de bijsluiter. Het resultaat 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.

Als slechts één virale target positief is, maar co-infectie met meerdere targets wordt vermoed, dient het monster opnieuw te worden getest met een andere, door de FDA toegelaten, goedgekeurde of geautoriseerde test indien co-infectie het medisch beleid zou veranderen.

Tabel 2 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de Xpress SARS-CoV-2_Flu-plus-testmodus.

Tabel 2. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpress SARS-CoV-2_Flu-plus

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)	<p>Er is influenza A-target-RNA gedetecteerd.</p> <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 wordt genegeerd omdat influenza A-targetamplificatie heeft plaatsgevonden • Probecheck: GESLAAGD (PASS); alle probecheckresultaten zijn geslaagd
Influenza B POSITIEF (Flu B POSITIVE)	<p>Er is influenza B-target-RNA gedetecteerd.</p> <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; 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 (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 van de bijsluiters.</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 van de bijsluiter.</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: MISLUKT (FAIL)¹; een of meer probecheckresultaten zijn mislukt <p>¹ 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.</p>
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 van de bijsluiter. Het resultaat 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.

Als de SPC negatief is en de resultaten voor een willekeurig target positief zijn, worden de resultaten voor alle targets als geldig aangemerkt.

Als slechts één virale target positief is, maar co-infectie met meerdere targets wordt vermoed, dient het monster opnieuw te worden getest met een andere, door de FDA toegelaten, goedgekeurde of geautoriseerde test indien co-infectie het medisch beleid zou veranderen.

Tabel 3 toont de mogelijke resulterende uitkomsten bij selectie van de Xpress SARS-CoV-2_plus-testmodus.

Tabel 3. Mogelijke resultaten en interpretatie van de Xpress SARS-CoV-2_plus

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
SARS-CoV-2 NEGATIEF (SARS-CoV-2 NEGATIVE)	<p>Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Er is geen SARS-CoV-2-target-RNA gedetecteerd • SPC: GESLAAGD (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 er is geen SARS-CoV-2 gedetecteerd. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in Paragraaf 17.2 van de bijsluiter.</p> <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)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in Paragraaf 17.2 van de bijsluiter.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: MISLUKT (FAIL)¹; een of meer probecheckresultaten zijn mislukt <p>¹ 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.</p>
GEEN RESULTAAT (NO RESULT)	<p>De aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de hertestprocedure in Paragraaf 17.2 van de bijsluiter. Het resultaat 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) • SPC: GEEN RESULTAAT (NO RESULT) • Probecheck: n.v.t.

De Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test kan worden uitgevoerd om SARS-CoV-2, influenza en RSV te detecteren door selectie van Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV-plus in het menu Test selecteren (Select Test), om uitsluitend SARS-CoV-2 en influenza te detecteren door selectie van Xpress SARS-CoV-2_Flu-plus, of om uitsluitend SARS-CoV-2 te detecteren door selectie van Xpress SARS-CoV-2_plus. De Xpress SARS-CoV-2_plus-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 de 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, maar niet uitsluitend, 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 gebruiker 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 technische ondersteuning van Cepheid voor ondersteuning.

17.2 Hertestprocedure

Om een niet-bepalend 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 CoV-2/Flu/RSV plus-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 monsterkamer met de grote opening in de cartridge.
6. Sluit het deksel van de cartridge.

18 Beperkingen

- De prestaties van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test zijn alleen vastgesteld in nasofaryngeale en anterieure nasale uitstrijkmonsters. Gebruik van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test met andere monstertypen is alsnog niet beoordeeld en de prestatiekenmerken zijn onbekend.
- De prestaties van deze test zijn vastgesteld op basis van de evaluatie van een beperkt aantal klinische monsters. De klinische prestaties zijn niet vastgesteld voor alle circulerende varianten, maar vormen naar verwachting een afspiegeling van de voorkomende varianten die op het moment en de locatie van de klinische evaluatie circuleren. De prestaties op het moment van testen kunnen variëren, afhankelijk van de circulerende varianten, waaronder nieuwe SARS-CoV-2-stammen en de prevalentie ervan, die na verloop van tijd veranderen.
- De prestaties van dit hulpmiddel zijn niet beoordeeld in een populatie die tegen COVID-19 is gevaccineerd.
- Zoals bij elke moleculaire test kunnen mutaties in de targetgebieden van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-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 deze 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 CoV-2/Flu/RSV *plus*-test moeten worden gecorrigeerd 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 infectiviteit van het virus. Detectie van analytische targets impliceert niet dat de corresponderende virussen infectieus zijn of 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 patiënten zonder tekenen en symptomen van luchtweginfectie.
- Deze test is niet geëvalueerd voor het bewaken 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 kunstmatig gecoïnfecteerde monsters toonde potentieel voor competitieve interferentie van influenza B of RSV A in lage concentraties ($\sim 3 \times \text{LoD}$) bij een influenza A-concentratie van respectievelijk $> 1,7 \times 10^5$ RNA-kopieën/ml of $1,7 \times 10^6$ RNA-kopieën/ml. Daarnaast is competitieve interferentie van influenza B in lage concentratie ($\sim 3 \times \text{LoD}$) mogelijk wanneer de SARS-CoV-2-concentratie $> 1 \times 10^5$ RNA-kopieën/ml bedraagt.
- 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.
- Zicam bij 15% (gewichtsvolume) kan de detectie verstoren van lage concentraties influenza B en RSV A.
- Aangezien de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test niet differentieert tussen de N2-, RdRP- en E-gentargets, kan de aanwezigheid van andere coronavirussen uit de B-lijn, genus *Bêta*coronavirus, inclusief SARS-CoV, 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.
- Prestaties zijn niet beoordeeld met media die guanidiniethiocynaat (GTC) bevatten, uitgezonderd eNAT.

19 Prestatiekenmerken

19.1 Klinische evaluatie

De prestaties van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test zijn geëvalueerd met gebruik van gearchiveerde klinische nasofaryngeale en nasale uitstrijkmonsters in virustransportmedium of universeel transportmedium. Gearchiveerde monsters zijn in volgorde van datum en eerder bekend analytisch resultaat geselecteerd. In totaal zijn 279 nasofaryngeale uitstrijkmonsters en 239 nasale monsters op gerandomiseerde en geblindeerde wijze getest met Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* zij aan zij met een CE-gemarkeerde SARS-CoV-2 RT-PCR-test en een CE-gemarkeerde influenza/RSV RT-PCR-test.

Het percentage positieve overeenstemming (PPO), het percentage negatieve overeenstemming (PNO) en het percentage onbepaald zijn bepaald door de resultaten van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test respectievelijk te vergelijken met de resultaten van een SARS-CoV-2 CE-gemarkeerde RT-PCR-test voor het SARS-CoV-2-target en een CE-gemarkeerde RT-PCR-test voor de influenza A-, influenza B- en RSV-targets.

Met betrekking tot de nasofaryngeale uitstrijkmonsters vertoonde Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* een percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming van respectievelijk 100,0% 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 4). Het aanvankelijke percentage onbepaald van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test bedroeg 0,7% (2/279). Bij herhaalde tests leverden beide (2) monsters geldige resultaten op. Het uiteindelijke percentage onbepaald van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test bedroeg 0,0% (0/279).

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

Target	Aantal monsters	TP	FP	TN	FN	PPO (95%-BI)	NPO (95%-BI)
SARS-CoV-2	279	66	0	213	0	100,0% (94,5% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Influenza A	264	51	0	213	0	100,0% (93,0% - 100,0%)	100,0% (98,2% - 100,0%)
Influenza B	264	46	0	218	0	100,0% (92,3% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)
RSV	264	47	0	217	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,3% - 100,0%)

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

Met betrekking tot de nasofaryngeale uitstrijkmonsters vertoonde Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus een percentage positieve overeenstemming en een percentage negatieve overeenstemming van respectievelijk 100,0% en 100,0% voor SARS-CoV-2; 100,0% en 99,5% voor influenza A; 100,0% en 100,0% voor influenza B; 100,0% en 100,0% voor RSV (Tabel 5). Het aanvankelijke percentage onbepaald van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test bedroeg 1,3% (3/240). Twee (2) van de drie (3) monsters gaven geldige resultaten bij de hertest. Eén monster werd niet opnieuw getest wegens onvoldoende volume. Het uiteindelijke percentage onbepaald van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test bedroeg 0,4% (1/240).

Tabel 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Resultaten van prestaties bij gebruik van nasale monsters

Target	Aantal monsters	TP	FP	TN	FN	PPO (95%-BI)	NPO (95%-BI)
SARS-CoV-2	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
Influenza A	239	48	1	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	99,5% (97,1% - 99,9%)
Influenza B	239	48	0	191	0	100,0% (92,6% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)
RSV	239	47	0	192	0	100,0% (92,4% - 100,0%)	100,0% (98,0% - 100,0%)

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

19.2 Analytische sensitiviteit (detectielimiet)

De analytische gevoeligheid van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test is eerst geschat met gebruik van 2 reagenspartijen door het testen van beperkende verdunningen van 7 respiratoire virussen (NATrol SARS-CoV-2, influenza A H1, influenza A H3, influenza B Victoria-lijn, influenza B Yamagata-lijn, RSV A en RSV B) in een negatieve klinische matrix van gepoolde nasofaryngeale uitstrijkmatrix 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 CoV-2/Flu/RSV plus-reagentia. De geverifieerde LoD-waarden voor de virussen zijn samengevat in Tabel 6.

Tabel 6. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus Detectielimiet

Virus/stam	LoD-concentratie
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopieën/ml
Influenza A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Hong Kong/45/2019	0,44 FFU/ml
Influenza B/Washington/2/2019	12,9 CEID ₅₀ /ml
Influenza B/Wisconsin/10/2016	2,4 TCID ₅₀ /ml
RSV A/2/Australia/61	0,33 TCID ₅₀ /ml
RSV B/9320/MA/77	0,37 TCID ₅₀ /ml

19.3 Analytische reactiviteit (inclusiviteit)

De inclusiviteit van Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus is geëvalueerd op 27 september 2021 met behulp van een in-silicoanalyse van de assayamplicons met betrekking tot 2.685.478 SARS-CoV-2-sequenties in de GISAID-genenbank voor 3 targets, E, N2 en RdRP.

Met betrekking tot de analyse van het E-target zijn 3.818 sequenties uitgesloten als gevolg van ambigue nucleotiden, waardoor het totaal tot 2.681.660 sequenties werd teruggebracht. Van de 2.681.660 GISAID-sequenties kwamen er 2.667.594 (99,48%) precies overeen met het in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test gegenereerde SARS-CoV-2-E-targetamplicon. Mismatches van een enkele nucleotide zijn waargenomen voor 13.990 sequenties en 2 of meer mismatches zijn waargenomen voor 76 sequenties. Van de 76 sequenties met 2 of meer mismatches, bevatten 43 sequenties 2 of 3 mismatches in het gebied van de forward primer, bevat 1 sequentie 3 mismatches in het gebied van de reverse primer en bevat 1 sequentie 2 mismatches in de forward primer en 2 mismatches in de reverse primer. Deze dubbele en driedubbele mismatches kunnen negatieve gevolgen hebben op de prestaties van de assay.

Met betrekking tot de analyse van het N2-target zijn 4.110 sequenties uitgesloten als gevolg van ambigue nucleotiden, waardoor het totaal dat in de evaluatie is gebruikt, tot 2.681.368 sequenties werd teruggebracht. Van de 2.681.368 GISAID-sequenties kwamen er 2.608.487 (97,3%) precies overeen met het in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test gegenereerde SARS-CoV-2-N2-targetamplicon. Mismatches van een enkele nucleotide zijn waargenomen voor 70.212 sequenties. 2 of 3 mismatches zijn waargenomen voor 2669 sequenties. Van de 31 sequenties met 3 variante posities, hebben 5 sequenties 2 van de mismatches van nucleotiden in het probegebied en hebben 5 van de sequenties 2 van de mismatches van nucleotiden in het gebied van de reverse primer. Deze dubbele mismatches kunnen gevolgen hebben voor de binding aan de probe of reverse primer. Er wordt niet verwacht dat een van de andere mismatches een negatieve invloed zal hebben op de prestaties van de assay.

De RdRP wordt geamplificeerd met een semi-geneste primer/probe-set; alleen de binnenste amplicon wordt gebruikt voor de in-silicoanalyse. Met betrekking tot de analyse van het RdRP-target zijn 1.374 sequenties uitgesloten als gevolg van ambigue nucleotiden, waardoor het totaal tot 2.684.104 sequenties werd teruggebracht. Van de 2.684.104 GISAID-sequenties kwamen er 2.657.136 (99,0%) precies overeen met het in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test gegenereerde SARS-CoV-2 RdRP-targetamplicon. Mismatches van een enkele nucleotide zijn waargenomen voor 26.864 sequenties en 2 of meer mismatches zijn waargenomen voor 77 sequenties. Er zijn 2 sequenties met 5 mismatches, waarvan 3 in het gebied van de probe en 2 in het gebied van de reverse primer, en er zijn 20 sequenties met 2 mismatches in nucleotiden in het gebied van de forward primer of probe. Deze mismatches kunnen gevolgen hebben voor de binding aan de probe of reverse primer. Er wordt niet verwacht dat een van de andere mismatches een negatieve invloed zal hebben op de prestaties van de assay.

Naast de in-silicoanalyse van de SARS-CoV-2-primers en -probes voor inclusiviteit, werd de inclusiviteit van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test geëvalueerd met een benchtest ten opzichte van meerdere stammen van SARS-CoV-2, influenza A H1N1 (seizoensgebonden vóór 2009), influenza A H1N1 (pandemisch 2009), influenza A H3N2 (seizoensgebonden), aviaire influenza 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 syncytieel virus (RSV A en RSV B) in concentraties die de analytische LoD benaderen. In totaal werden in dit onderzoek 84 stammen bestaande uit 5 SARS-CoV-2-virusstammen, 4 SARS-CoV-2 in-vitro RNA-transcripten als afspiegeling van variante stammen, 69 influenzavirussen (48 influenza A en 21 influenza B) en 6 RSV-stammen (4 RSV A en 2 RSV B) getest met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test. Voor elke stam zijn drie replicaties getest. Alle SARS-CoV-2-, influenza- en RSV-stammen testten positief in alle 3 de replicaties. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Analytische reactiviteit (inclusiviteit) van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
SARS-CoV-2	NATrol SARS-CoV-2 USA-WA1/2020	412 kopieën/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Hong Kong/VM20001061/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/Italy-INMI1	4 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/South_Africa/KRISP-K005325/2020	0,2 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2/England/204820464/2020	0,5 TCID ₅₀ /ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2-RNA USA-WA2/2020(C09) ^a	100 kopieën/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA/England/205041766/2020(C14) ^a	100 kopieën/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA /England/MILK-9E05B3/2020 (C15) ^a	200 kopieën/ml	POS	NEG	NEG	NEG
	SARS-CoV-2 RNA / Japan (Brazil)/IC-0564/2021 (C17) ^a	100 kopieën/ml	POS	NEG	NEG	NEG
Influenza A H1N1 (vóór 2009)	A/swine/Iowa/15/30	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/WS/33	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/PR/8/34	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Mal/302/54	0,156 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Denver/1/57	10 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Jersey/8/76	5,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New Caledonia/20/1999	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/New York/55/2004	30 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Solomon Island/3/2006	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Taiwan/42/06	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/59/2007	0,060 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Swine/NY/02/2009	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG	
Influenza A H1N1 (pdm2009)	A/Colorado/14/2012	0,13 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/45/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Iowa/53/2015	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Michigan/272/2017	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	A/Idaho/07/2018	0,0159 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/505/2018	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/66/2019	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/02/2020	n.v.t. ^b	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza A H3N2 (seizoensgebonden)	A/Aichi/2/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hong Kong/8/68	2,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Port Chalmers/1/73	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Hawaii/15/2001	100 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/67/05 ^c	0,22 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Brisbane/10/2007	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Minnesota/11/2010	30 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Indiana/08/2011	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/50/2012	0,050 TCID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Alaska/232/2015	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Singapore/ INFIMH-16-0019/2016	20 CEID ₅₀ /ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Texas/71/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Kansas/14/2017	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Wisconsin/04/2018	1,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Arizona/45/2018	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG
A/Hong Kong/45/2019	2,0 FFU/ml	NEG	POS	NEG	NEG	
Aviaire influenza A ^d	A/Mallard/ NY/6750/78 (H2N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/Hunan/ 795/2002 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Vietnam/1194/ 2004 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/01/ 2005 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Japanese white eye/Hong Kong/1038/2006 (H5N1)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/mallard/ WI/34/75 (H5N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/ CA431/00 (H6N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/duck/ LTC-10-82743 (H7N2)	<1 pg/μl	NEG	POS	NEG	NEG

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	A/chicken/New Jersey/15086/3 (H7N3)	<1 pg/µl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Anhui/1/2013 (H7N9)	0,612 ng/µl	NEG	POS	NEG	NEG
	A/Shanghai/1/2013 (H7N9)	n.v.t. ^e	NEG	POS	NEG	NEG
	A/chicken/Korea/38349-p96323/1996 (H9N2)	<1 pg/µl	NEG	POS	NEG	NEG
Influenza B	B/Lee/40	1,0 PFU/ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Allen/45	0,25 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/GL/1739/54	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/1/59	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Taiwan/2/62	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hong Kong/5/72	1,0 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
Influenza B Victoria-lijn	B/Panama/45/90	1,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Malaysia/2506/04	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/02/06	0,025 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Brisbane/60/2008	0,05 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Maryland/15/2016	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Colorado/6/2017	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Hawaii/01/2018	8,0 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Missouri/12/2018(NA D197E)	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
B/Washington/02/2019	60 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG	
Influenza B Yamagata-lijn	B/Florida/07/2004	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Florida/04/06	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/01/2010	0,50 CEID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Wisconsin/10/2016	20 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Indiana/17/2017	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
	B/Oklahoma/10/2018	10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	POS	NEG
RSV A	RSV-A/NY	0,386 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI-629.8.2/2007	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A/WI/629-11-1_2008	0,50 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
	RSV-A, Stam: 4/2015 Isolaat nr. 1	0,25 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS
RSV B	RSV-B/WV14617/85	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	RSV-B-CH93(18)-18-01	0,10 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	POS

- a *in vitro* RNA-transcripties
- b Titer A/Indiana/02/2020-virus was zonder titer en was 100.000 maal verdund in gesimuleerde achtergrondmatrix voor de test.
- c Van de 3 replicaties rapporteerde er 1 FOUT (ERROR). Bij herhaling slaagde de run erin 3 geldige replicaties te verkrijgen.
- d Gezuiverd viraal RNA werd in een gesimuleerde achtergrondmatrix gebruikt voor aviaire influenza A-virussen als gevolg van voorschriften inzake biologische veiligheid.
- e Geïnactiveerde vogelgriep A (H7N9)-virussen zonder virustiter werden 100.000 keer verdund in een gesimuleerde achtergrondmatrix en getest als gevolg van biosafety regulations.

19.4 Analytische specificiteit (exclusiviteit)

Een in-silicoanalyse naar mogelijke kruisreacties met de in Tabel 8 vermelde organismen is uitgevoerd door de SARS-CoV-2-primers en -probes in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test afzonderlijk te mappen aan de sequenties die uit de GISAID-genenbank 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-silicoanalyse.

Tabel 8. Micro-organismen die zijn geanalyseerd in de in-silicoanalyse voor het SARS-CoV-2-target

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
	<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)
	<i>Parechovirus</i>
	<i>Candida albicans</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Legionella non-pneumophila</i>

Micro-organismen uit dezelfde genefamilie	Hogeprioriteitorganismen
	<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>

Naast de in-silicoanalyse van de SARS-CoV-2-primers en -probes op kruisreactiviteit, werd de analytische specificiteit van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test beoordeeld door benchtesten van een panel met 48 micro-organismen dat bestond uit 4 humane coronavirussen, 1 MERS-coronavirus en 43 veel voorkomende respiratoire pathogenen of pathogenen die mogelijk aanwezig zijn in de nasofarynx. Het panel werd getest in verschillende pools met micro-organismen; als een pool een positief resultaat gaf, werd vervolgens elk organisme van de pool apart getest. Van elke pool zijn drie replicaties getest. Een monster werd beschouwd als negatief wanneer alle drie de replicaties negatief waren. De bacterie- en giststammen werden getest bij concentraties van $\geq 1 \times 10^6$ kve/ml met uitzondering van *Chlamydia pneumoniae* die werd getest bij $1,2 \times 10^6$ ive/ml en *Lactobacillus reuteri* die werd getest bij 5×10^7 kopieën/ml genomisch DNA. Virussen zijn getest bij concentraties van $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. De analytische specificiteit was 100%. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 9.

Tabel 9. Geteste respiratoire micro-organismen en humane coronavirussen, concentraties en resultaten van Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test

Stam	Geteste concentratie	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Negatieve controle	n.v.t.	NEG	NEG	NEG	NEG
Positieve controle	n.v.t.	POS	POS	POS	POS
Humaan coronavirus NL63	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
MERS-coronavirus	1,17e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan coronavirus 229E	1,21e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan coronavirus OC43	1,02e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan coronavirus HKU1	1,23e6 kopieën/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus type 1	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Adenovirus type 7	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Cytomegalievirus	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Echovirus	1,14e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Enterovirus	2,80e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Epstein-Barr-virus	5,60e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
HSV	1,97e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan metapneumovirus	4,07e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane para-influenza type 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Stam	Geteste concentratie	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
Humane para-influenza type 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane para-influenza type 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humane para-influenza type 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Mazelen	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Bovivirus	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Rhinovirus type 1A	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1,30e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopieën/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,66e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (avirulent)	1,20e6 kve/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

19.5 Microbiële interferentie

De microbiële interferentie van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test die wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van bacterie- of virusstammen die aanwezig kunnen zijn in de bovenste luchtwegen van mensen werd beoordeeld door het testen van een panel met 10 commensale micro-organismen, bestaande uit 7 virusstammen en 3 bacteriestammen. Kunstmatige monsters bestonden uit SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- of RSV B-virussen toegevoegd in 3 x de detectielimiet (LoD) in gesimuleerde matrix van nasofaryngeaal uitstrijkmonster/neusuitstrijkmonster in de aanwezigheid van adenovirus type 1C, humaan coronavirus OC43, rhinovirus type 1A, humaan metapneumovirus, humaan parainfluenza type 1, 2 en 3 (elk toegevoegd in 1×10^5 eenheden/ml), *hemofilius influenza* (toegevoegd in 1×10^6 kve/ml), *Stafylococcus aureus* of *Stafylococcus epidermidis* (elk toegevoegd in 1×10^7 kve/ml).

Replicaties van 8 positieve monsters werden getest voor elk targetvirus (SARS-CoV-2, influenza A, influenza B, RSV A of RSV B) en elke combinatie met potentiële microbiële interferentiestam. Voor elk target werden alle 8 van de 8 replicatiemonsters correct geïdentificeerd met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test. Er werd geen storing door de commensale virus- of bacteriestammen gerapporteerd.

19.6 Competitieve interferentie

Door co-infecties veroorzaakte competitieve interferentie van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test is geëvalueerd door samengestelde monsters van individuele SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- of RSV-stammen bij 3 x LoD te testen in aanwezigheid van verschillende targetstammen bij een hogere concentratie in een gesimuleerde achtergrondmatrix. De concentratie bij 3 x LoD was 414 kopieën/ml voor SARS-CoV-2 (geïnactiveerd USA-WA1/2020); 0,021 TCID₅₀/ml voor Influenza A/Idaho/072018, 38,7 CEID₅₀/ml voor Influenza B/Washington/2/2019; 0,99 TCID₅₀/ml voor RSV A/2/Australia/61) en 1,11 TCID₅₀/ml voor RSV B/9320/MA/77. De competitieve stammen werden geëvalueerd bij 10⁴ of meer titereenheden (kopieën/ml, TCID₅₀/ml, CEID₅₀/ml of plaquevormende eenheden (PFU)/ml). De overeenkomstige concentratie van RNA (kopieën/ml) voor de influenza- en RSV-stammen is bepaald met digitale druppel-PCR (ddPCR). Voor elke targetstam en elke combinatie van competitieve stammen werden 3 replicaties getest. Het virus vertoont in hoge concentraties geen competitieve remmende effecten als 3 van de 3 replicaties voor de targetstam een positief resultaat rapporteren. Als de resultaten minder dan 3 van 3 positieve replicaties rapporteerden, werd de concentratie van het concurrerende virus verlaagd met 10-voudige stappen totdat geen interferentie meer werd waargenomen. Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten:

Tabel 10. Samenvatting van onderzoek naar competitieve interferentie met influenza A in hoge concentratie

Testvirussen bij 3 x LoD	Interferentievirus	Correcte voorspellingen (n/3)			
		bij 1,7e8 RNA-kopieën/ml	bij 1,7e7 RNA-kopieën/ml	bij 1,7e6 RNA-kopieën/ml	bij 1,7e5 RNA-kopieën/ml
Influenza B	Influenza A	0/3	0/3	2/3	3/3
RSV A		0/3	0/3	3/3	Niet getest
RSV B		3/3	Niet getest	Niet getest	Niet getest
SARS-CoV-2		3/3	Niet getest	Niet getest	Niet getest

Tabel 11. Samenvatting van onderzoek naar competitieve interferentie met influenza B in hoge concentratie

Testvirussen bij 3 x LoD	Interferentievirus	Correcte voorspellingen (n/3) bij 1,4e5 RNA-kopieën/ml
Influenza A	Influenza B	3/3
RSV A		3/3
RSV B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabel 12. Samenvatting van onderzoek naar competitieve interferentie met RSV A in hoge concentratie

Testvirussen bij 3 x LoD	Interferentievirus	Correcte voorspellingen (n/3) bij 4,6e6 RNA-kopieën/ml
Influenza A	RSV A	3/3
Influenza B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabel 13. Samenvatting van onderzoek naar competitieve interferentie met RSV B in hoge concentratie

Testvirussen bij 3 x LoD	Interferentievirus	Correcte voorspellingen (n/3) bij 1,9e5 RNA-kopieën/ml
Influenza A	RSV B	3/3
Influenza B		3/3
SARS-CoV-2		3/3

Tabel 14. Samenvatting van onderzoek naar competitieve interferentie met SARS-CoV-2 in hoge concentratie

Testvirussen bij 3 x LoD	Interferentievirus	Correcte voorspellingen (n/3)	
		bij 1e6 RNA-kopieën/ml	bij 1e5 RNA-kopieën/ml
Influenza A	SARS-CoV-2	3/3	Niet getest
Influenza B		1/3	3/3
RSV A		3/3	Niet getest
RSV B		3/3	Niet getest

Uit het onderzoek bleek dat Influenza A/Idaho/07/2018 bij concentraties hoger dan 1,7e5 RNA-kopieën/ml de detectie remde van influenza B bij 3 x LoD, en bij concentraties hoger dan 1,7e6 RNA-kopieën/ml de detectie remde van RSV A bij 3 x LoD (Tabel 10). Daarnaast remde SARS-CoV-2 bij concentraties boven 1e5 RNA-kopieën/ml de detectie van influenza B bij 3 x LoD (Tabel 14). Er werd in het onderzoek geen andere competitieve interferentie waargenomen voor mogelijke co-infecties in de geteste concentraties.

19.7 Potentieel storende stoffen

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 mogelijk verstoren, zijn geëvalueerd met directe testen op Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

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 nasofaryngeale/nasale uitstrijkmatrix. 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 3 x de voor elke stam bepaalde LoD. Positieve monsters die werden getest met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus omvatten 1 SARS-CoV-2-, 1 influenza A H1N1-, 1 influenza A H3N2- en 1 influenza B-stam en 2 RSV-stammen (RSV A en RSV B). De controles waren monsters met virussen in 3 x LoD die waren toegevoegd aan gesimuleerde nasofaryngeale/nasale matrix zonder potentieel storende stof. De beoordeelde stoffen, met actieve ingrediënten, worden weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15. Potentieel storende geteste stoffen

Stof-ID	Stof/klasse	Stof/actieve ingrediënt
Salbutamolsulfaat	Bèta-adrenerge bronchodilatator	Salbutamolsulfaat (5 mg/ml)
Afrin	Neusspray	Oxymetazoline, 0,05%
BD universeel transportmedium	Transportmedium	BD universeel transportmedium
Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)	Transportmedium	Copan 3U045N.PH (Cepheid Swab/M)
Bloed	Bloed	Bloed (menselijk)
Fluticasonpropionaat neusspray	Corticosteroïde, nasaal	Fluticasonpropionaat
Menthol	Keeltabletten, oraal anestheticum en analgeticum	Benzocaïne, menthol
Mucine	Mucine	Gezuiverd mucine-eiwit (boviene of porcine onderkaakspeekselklier)
Mupirocine	Antibiotische neuszalf	Muprocine (20 mg/ml=2%)
PHNY	Neusdruppels	Fenylefrine, 1%
Fysiologisch zout	Neusspray van zoutoplossing	Natriumchloride (0,65%)
Remel M4RT	Transportmedium	Remel M4RT
Remel M5	Transportmedium	Remel M5
Tamiflu	Antivirale geneesmiddelen	Zanamivir
Tobramycine	Antibacterieel, systemisch	Tobramycine
Zicam	Neusgel	Luffa operculata, galphimia glauca, histaminum hydrochloricum en zwavel (0,05%)
Zink	Zinksupplement	Zinkgluconaat

Uit de resultaten van het onderzoek (Tabel 16) blijkt dat in de meeste gevallen 8 van de 8 replicaties positief werden gerapporteerd voor elke getest combinatie van virus en stof en geen verstoring werd waargenomen. Toen Zicam in eerste instantie werd getest bij 15% gewichtsvolume werd storing waargenomen in de detectie van influenza B en RSV A. Maar toen Zicam werd getest bij 7,5% gewichtsvolume werd geen interferentie waargenomen.

Tabel 16. Gemiddelde cyclus-thresholds voor Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-targets in de aanwezigheid van potentieel storende stoffen

Stof	Geteste concentratie	Aantal correcte resultaten/aantal getest					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Influenza A/ Hongkong/ 45/2019	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
Controle gesimuleerde nasofaryngeale/nasale matrix (geen stof)	100% (volumeprocent)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15% (volumeprocent)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Salbutamolsulfaat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

Stof	Geteste concentratie	Aantal correcte resultaten/aantal getest					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/Idaho/07/2018	H3N2 Influenza A/ Hongkong/ 45/2019	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australia/61	RSV B/9320/ MA/77
BD universeel transportmedium	n.v.t.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Bloed	2% (volumepercent)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Copan Swab M	n.v.t.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fluticasonpropionaat neusspray	5 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Menthol	1,7 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mucine	0,1% (gewichtsvolume)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Mupirocine	10 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
PHNY	15% (volumepercent)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M4RT	n.v.t.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Remel M5	n.v.t.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Fysiologisch zout	15% (volumepercent)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tamiflu	7,5 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Tobramycine	4 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Zicam	15% (gewichtsvolume)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8
Zink	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

^a Met 15% (gewichtsvolume) Zicam werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde cyclus-threshold van de controle en de gemiddelde cyclus-threshold van de test. De test werd herhaald met 7,5% (gewichtsvolume) Zicam en er werd geen klinisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde influenza B-cyclus-threshold van de controle en de gemiddelde influenza B-cyclus-threshold van de test.

^b Met 15% (gewichtsvolume) Zicam werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde cyclus-threshold van de controle en de gemiddelde cyclus-threshold van de test. De test werd herhaald met 7,5% (gewichtsvolume) Zicam en er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde RSV A-cyclus-threshold van de controle en de gemiddelde RSV A-cyclus-threshold van de test.

19.8 Carry-overcontaminatie

Er is een onderzoek uitgevoerd om te beoordelen of de op zichzelf staande Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridge voor eenmalig gebruik de carry-over van monster en amplicon voorkomt door het testen van een negatief monster direct na een zeer sterk positief monster in dezelfde GeneXpert-module. Het in dit onderzoek gebruikte negatieve monster bestond uit een gesimuleerde nasofaryngeale/nasale matrix en het positieve monster bestond uit hoge virusconcentraties van influenza B en SARS-CoV-2 (Flu B/Wisconsin/10/2016 bij 1,0e6 TCID₅₀/ml en geïnactiveerd SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 bij 1e4 kopieën/ml) toegevoegd aan negatieve nasofaryngeale/nasale matrix. Het negatieve monster werd getest in een GeneXpert-module bij de start van het onderzoek. Na het aanvankelijke testen van het negatieve monster werd het sterk positieve monster in dezelfde GeneXpert-module verwerkt, direct gevolgd door nog een negatief monster. Dit werd 20 keer herhaald in dezelfde module, wat leidde tot 20 positieve en 21 negatieve resultaten voor de module. Het onderzoek werd herhaald met behulp van een tweede GeneXpert-module, wat in totaal 40 positieve en 42 negatieve monsters gaf. Alle 40 positieve monsters werden correct gerapporteerd als **SARS-CoV-2 POSITIEF (SARS-CoV-2 POSITIVE); Influenza A NEGATIEF (Flu A NEGATIVE); Influenza B POSITIEF (Flu B POSITIVE); RSV NEGATIEF (RSV NEGATIVE)**. Alle 42 negatieve monsters werden correct gerapporteerd als **SARS-CoV-2 NEGATIEF; Influenza A NEGATIEF; Influenza B NEGATIEF; RSV NEGATIEF** met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test. In dit onderzoek werd geen carry-overcontaminatie van monster of amplicon waargenomen.

19.9 Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test is op drie locaties vastgesteld met gebruik van een 9 leden tellend panel, inclusief 1 negatief monster, 4 laag-positieve (~1,5 x LoD) en 4 matig-positieve (~3 x 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 (ZeptoMatrix), viruskweken influenza A/Idaho/07/2018, Influenza B/Wisconsin/10/2016 en RSV B/Wash/18537/62.

Tests zijn uitgevoerd gedurende 6 dagen, met gebruik van 3 partijen Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-cartridges op 3 deelnemende locaties, met elk 2 gebruikers. Dit leverde in totaal 144 waarnemingen per panellid op (3 locaties x 2 gebruikers x 3 partijen x 2 dagen/partij x 2 runs x 2 replicaties = 144 waarnemingen/panellid). De resultaten van het onderzoek zijn samengevat in Tabel 17.

Tabel 17. Samenvatting van de reproduceerbare resultaten – % overeenkomst

Monster	Locatie 1			Locatie 2			Locatie 3			% totale overeenstemming [95% BI]
	Operator 1	Operator 2	Locatie	Operator 1	Operator 2	Locatie	Operator 1	Operator 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) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 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) [97,4-100,0]
SARS-CoV-2 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) [97,4-100,0]
Influenza A 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) [97,4-100,0]
Influenza A 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) [97,4-100,0]
Influenza B Laag pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	95,8% 23/24	95,8% 46/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	98,6% (142/144) [95,1-99,6]
Influenza B Matig pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	100% 23/23	95,8% 23/24	97,9% 46/47	99,3% (142/143) [96,1-99,9]
RSV Laag pos	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	95,8% 23/24	100% 24/24	97,9% 47/48	100% 24/24	100% 24/24	100% 48/48	99,3% (143/144) [96,2-99,9]
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) [97,4-100,0]

20 Literatuurverwijzingen

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Ingezien 9 februari 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Ingezien 3 maart 2020.
3. 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.
4. 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.
5. <http://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>. Ingezien op 19 mei 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Ingezien op 14 maart 2013.
7. Acero-Bedoya, S., Wozniak, P. S., Sánchez, P. J., Ramilo, O., & Mejias, A. (2019). Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American journal of perinatology*, 36(S 02), S63-S67.
8. Solomon, D. A., Sherman, A. C., & Kanjilal, S. (2020). Influenza in the COVID-19 Era. *Jama*, 324(13), 1342-1343.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical laboratories (raadpleeg de laatste uitgave). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (raadpleeg de laatste uitgave).
11. VERORDENING (EG) nr. 1272/2008 VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 16 december 2008 betreffende de indeling, etikettering en verpakking van stoffen en mengsels tot wijziging en intrekking van de Richtlijnen 67/548/EEG en 1999/45/EG en tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2006, lijst van voorzorgsmaatregelen.
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Locaties Cepheid-hoofdkantoren

Corporate Headquarters

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telephone: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

European Headquarters

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telephone: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

22 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

Technische ondersteuning Verenigde Staten



















Telefoon: + 1 888 838 3222 E-mail: techsupport@cepheid.com

Technische ondersteuning 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.

23 Tabel van symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	CE-markering – Europese conformiteit
	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek
	Niet opnieuw gebruiken
	Batchcode
	Gebruiksaanwijzing raadplegen
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor n tests
	Controle
	Vervaldatum
	Temperatuurlimieten
	Biologische risico's
	Alleen voor gebruik op recept
	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefoon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefoon: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



24 Revisiegeschiedenis

Beschrijving van wijzigingen: 302-7085-NL, Rev. D tot Rev. E

Doel: Bijwerken van de gebruikswijzing vanwege de wijziging in het algoritme van het ADF

Rubriek	Beschrijving van wijziging
16	Interpretatie van de resultaten: Tabel 1 en 2 bijgewerkt om de interpretatie van de resultaten in overeenstemming te brengen met de wijziging in het algoritme van het ADF.
19.1	Aanvankelijk percentage onbepaald gespecificeerd en uiteindelijk percentage onbepaald toegevoegd.
19.7	Potentieel storende stoffen is bijgewerkt om een correctie aan te brengen: Afrin naar Anefrin.
24	De rubriek 'Revisiegeschiedenis' bijgewerkt.