

Xpert[®] Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*

REF XP3COV2/FLU/RSV-10

Gebruiksaanwijzing

Voor gebruik met GeneXpert[®] Dx of GeneXpert[®] Infinity
Systems



Verklaringen over handelsmerken, patenten en auteursrechten

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.

© 2021–2025 Cepheid.

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

Alle andere handelsmerken zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT VERLEENT DE KOPER HET NIET-OVERDRAAGBARE RECHT OM HET TE GEBRUIKEN IN OVEREENSTEMMING MET DEZE GEBRUIKSAANWIJZING. ER WORDEN GEEN ANDERE RECHTEN UITDRUKKELIJK, STILZWIJGEND OF DOOR UITSLUITING VERLEEND. BOVENDIEN WORDEN AAN DE AANKOOP VAN DIT PRODUCT GEEN RECHTEN VOOR WEDERVERKOOP VERLEEND.

© 2021-2025 Cepheid.

Zie Paragraaf 24, Revisiegeschiedenis voor een beschrijving van 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 geïnfecteerde persoon. Pneumonie kan zich ontwikkelen als complicatie van een influenza-infectie, met als gevolg toenemende morbiditeit en mortaliteit bij pediatrische, bejaarde en immuungecompromiteerde 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 griepidemieën 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 immuungecompromitteerde 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 Verstrekte materialen

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

Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV <i>plus</i>-cartridges met geïntegreerde reageerbuizen	10
• Bead 1, Bead 2 en Bead 3 (gevroesdroogd)	1 van elk per cartridge
• Lysisreagens	1,0 ml per cartridge
• Bindend reagens	1,0 ml per cartridge
• Eluens	3,0 ml per cartridge
• Wasreagens	0,4 ml per cartridge
Transferpipetten voor eenmalig gebruik	10-12 per kit
Flyer	1 per kit
• Instructies voor het vinden en importeren van de ADF en documentatie zoals de productbijsluiters op www.cepheid.com .	
Snelle referentie-instructies	2 per kit
(Alleen voor gebruik met het GeneXpert Xpress System)	

Aantekening Veiligheidsinformatiebladen (VIB) zijn beschikbaar op www.cepheid.com of www.cepheidinternational.com onder het tabblad **ONDERSTEUNING**.

Aantekening De proteïnestabilisator afkomstig van runderen in de beads in dit product is uitsluitend geproduceerd en vervaardigd van runderplasma verkregen in de Verenigde Staten. De dieren kregen geen eiwitten van herkauwers of andere dierlijke eiwitten te eten; de dieren voldeden aan de ante- en postmortemtests. Tijdens de verwerking werd het materiaal niet gemengd met ander dierlijk materiaal.

7 Opslag van en omgang met de kit

- Bewaar de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridges bij 2-28 °C.
- Open het deksel van een cartridge niet voordat u klaar bent om de test uit te voeren.
- Gebruik geen cartridge die nat is of heeft gelekt.

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 milieufal 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 opslagcondities tijdens 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-gevaarenaanduidingen**
 - Schadelijk bij inslikken
 - Kan schadelijk zijn bij contact met de huid
 - Veroorzaakt oogirritatie
- **VN GHS-voorzorgsmaatregelen**
 - **Preventie**
 - Handsen grondig wassen na gebruik.
 - **Reactie**
 - Bel een ANTIGIFCENTRUM of een arts/arts als u zich onwel voelt.
 - Als huidirritatie optreedt: Zoek medisch advies/medische hulp.
 - INDIEN IN DE OGEN: Spoel de ogen grondig met water gedurende enkele minuten. Verwijder contactlenzen, indien aanwezig en als dit gemakkelijk te doen is. Ga door met spoelen.
 - Als oogirritatie aanhoudt: Zoek medisch advies/medische hulp.

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.

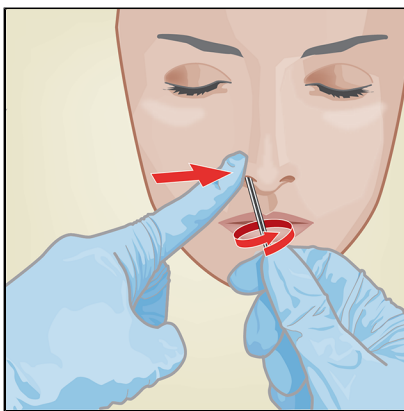
12.2 Procedure voor de afname van een nasaal uitstrijkmonster

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)

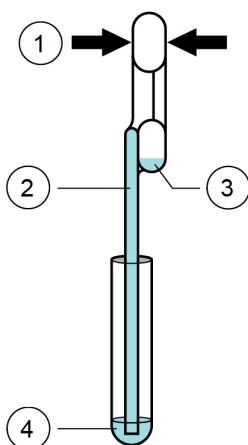
3. Verwijder het staafje en steek het in de buis die 3 ml virustransportmedium, 3 ml fysiologisch zout of 2 ml eNAT bevat. Breek het staafje bij de aangegeven breeklijn en plaats de dop goed op de monsternamebuis.

13 Procedure

13.1 De cartridge voorbereiden

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

1. Haal een cartridge uit de verpakking.
2. Controleer of de transportbuis van het specimen gesloten is.
3. Meng het specimen door de transportbuis 5 keer snel om te keren. Open de dop van de specimentransportbuis.
4. Open het deksel van de cartridge.
5. Haal de transferpipet uit de verpakking.
6. Knijp de bovenste bol van de transferpipet **helemaal in tot de bovenste bol helemaal plat is**. Terwijl u de bol volledig plat blijft houden, plaatst u de pipetpunt in de specimentransportbuis (zie Afbeelding 4).



Nummer	Beschrijving
1	Hier knijpen
2	Pipet
3	Bol overloopreservoir
4	Monster

Afbeelding 4. Transferpipet

7. Houd de pipet onder het vloeistofoppervlak en laat de bovenste bol van de pipet langzaam los om de pipet met het monster te vullen voordat u deze uit de buis haalt. Het is geen probleem als er vloeistof in het overloopreservoir terechtkomt (zie Afbeelding 4). Controleer of de pipet geen luchtbelletjes bevat.
8. Om het monster over te brengen naar de cartridge, knijpt u de bovenste bol van de pipet nogmaals helemaal plat om de inhoud van de pipet (300 µl) in de grote opening (monsterkamer) van de cartridge te legen zoals weergegeven in Afbeelding 5. Er kan wat vloeistof achterblijven in het overloopreservoir. Gooi de gebruikte pipet weg.



Afbeelding 5. Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridge (bovenaanzicht)

Aantekening Zorg ervoor dat het volledige volume vloeistof in de monsterkamer wordt gedoseerd. Er kunnen fout-negatieve resultaten optreden als er onvoldoende monster volume aan de cartridge wordt 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

Aantekening Voordat u de test start, moet u ervoor zorgen dat het systeem modules bevat met GeneXpert Dx-software versie 4.7b of hoger of Infinity Xpertise-software 6.4b of hoger en dat het Assay Definition File (ADF) voor de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* in de software is geïmporteerd.

In dit gedeelte worden de standaardstappen voor de bediening van het GeneXpert Instrument System beschreven. Raadpleeg voor gedetailleerde instructies de *GeneXpert Dx System Operator Manual* of *GeneXpert Infinity System Operator Manual*, afhankelijk van het model dat wordt gebruikt.

Aantekening De stappen die u volgt kunnen anders zijn als de systeembeheerder de standaard workflow van het systeem heeft gewijzigd.

1. Schakel het GeneXpert Instrument System in:

- **GeneXpert Dx:**

Als u het GeneXpert Dx-instrument gebruikt, schakel dan eerst het instrument in en vervolgens de computer. Meld u aan bij het Windows-besturingssysteem. De GeneXpert-software wordt automatisch gestart. Mogelijk moet u op het pictogram van de GeneXpert Dx-software op het Windows®-bureaublad dubbelklikken.

of

- **GeneXpert Infinity System:**

Als u het GeneXpert Infinity-instrument gebruikt, schakelt u het instrument in door de aan/uit-schakelaar rechtsom in de stand **ON** (Aan) te zetten. Dubbelklik op het Windows-bureaublad op het snelkoppelingspictogram van de Xpertise-software om de software te starten.

2. Meld u aan bij de systeemsoftware. Het aanmeldscherm verschijnt. Voer uw gebruikersnaam en wachtwoord in.
3. Klik in het venster van het GeneXpert System op **Create Test (Test maken)** (GeneXpert Dx) of **Orders (Aanvragen)** gevolgd door **Order Test (Test aanvragen)** (Infinity).
4. Scan of voer de patiënt-ID in (optioneel). Als u de patiënt-ID invoert, zorg er dan voor dat de patiënt-ID juist is ingevoerd. De patiënt-ID wordt aan de linkerkant van het venster View Results (Resultaten bekijken) weergegeven en is gekoppeld aan het testresultaat.
5. Scan of voer de monster-ID in. Als u de monster-ID typt, zorg er dan voor dat de monster-ID correct is getypt. De monster-ID wordt aan de linkerkant van het venster View Results (Resultaten bekijken) weergegeven en is gekoppeld aan het testresultaat.
6. Scan de barcode op de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridge. Met behulp van de barcodegegevens vult de software automatisch de vakken voor de volgende velden in: Reagenspartij-ID, serienummer van de cartridge, vervaldatum en geselecteerde assay.

Aantekening

Als de barcode op de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-cartridge niet wordt gescand, herhaal de test dan met een nieuwe cartridge.

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

Voor het GeneXpert Dx-instrument:

- a. Zoek de module met het knipperende groene lampje, open de deur van de instrumentmodule en laad de cartridge.
- b. Sluit de deur. De test start en het groene lampje stopt met knipperen. Als de test is voltooid, gaat het lampje uit en wordt de deur ontgrendeld. Verwijder de cartridge.
- c. Gooi gebruikte cartridges weg in de daarvoor bestemde containers voor monsterafval volgens de standaardprocedures van uw instelling.

of

Voor de GeneXpert Infinity System:

- a. Nadat u op **Submit (Verzenden)** hebt geklikt, wordt u gevraagd om de cartridge op de transportband te plaatsen. Klik na het plaatsen van de cartridge op OK om door te gaan. De cartridge wordt automatisch geladen, de test wordt uitgevoerd en de gebruikte cartridge wordt in de afvalrek geplaatst voor verwijdering.
- b. Als alle monsters zijn geladen, klikt u op het pictogram **End Order Test (Testopdracht beëindigen)**.

Aantekening

Schakel de instrumenten niet uit en haal de stekker er niet uit terwijl er een test wordt uitgevoerd. Door het uitschakelen of loskoppelen van het GeneXpert instrument of de computer wordt de test gestopt.

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 (SPC) en probecheckcontrole (PCC).

Monsterverwerkingscontrole (SPC) – Zorgt ervoor dat het monster juist wordt verwerkt. De SPC controleert of de monsterverwerking adequaat is. Daarnaast detecteert deze controle monstergeassocieerde remming van de real-time PCR-assay en zorgt deze ervoor dat de PCR-reactieomstandigheden (temperatuur en tijd) geschikt zijn voor de amplificatiereactie en dat de PCR-reagentia goed werken. De SPC moet positief zijn bij een negatief monster en kan negatief of positief zijn bij een positief monster. De SPC is geslaagd als deze voldoet aan de gevalideerde acceptatiecriteria.

Probecheckcontrole (PCC) - Voor de start van de PCR-reactie meet het GeneXpert System het fluorescentiesignaal van de probes om de rehydratie van de beads, het vullen van de reageerbuis, de integriteit van de probes en de kleurstofstabiliteit te controleren. De PCC is geslaagd 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 resultaten

De resultaten worden automatisch geïnterpreteerd door het GeneXpert System en worden duidelijk weergegeven in het venster **View Results (Resultaten weergeven)**. De Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-test levert testresultaten op basis van de detectie van de respectieve gendoelen volgens de algoritmen.

De indeling van de gepresenteerde testresultaten is afhankelijk van de keuze van de gebruiker om 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 de resultaten als de Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus testmodus is geselecteerd.

Tabel 1. Mogelijke resultaten en interpretatie Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF	SARS-CoV-2-doel-RNA is gedetecteerd. - Het SARS-CoV-2-sigitaal heeft een cyclustrempel (cyclus threshold; Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. - SPC: NA (niet van toepassing); SPC is genegeerd omdat SARS-CoV-2-doelamplificatie is opgetreden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
Flu A POSITIVE (Positief voor influenza A)	Het influenza A-doel-RNA is gedetecteerd. - Het influenza A-sigitaal voor het influenza A1-RNA-doel of het influenza A2-RNA-doel of signalen voor beide RNA-doelen heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelwaarde - SPC: NA (n.v.t.); SPC is genegeerd omdat influenza A-doelamplificatie heeft plaatsgevonden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
Flu B POSITIVE (Positief voor influenza B)	Het influenza B-doel-RNA is gedetecteerd. - Het influenza B-sigitaal heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. - SPC: NA (n.v.t.); SPC is genegeerd omdat influenza A-doelamplificatie heeft plaatsgevonden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
RSV POSITIVE (Positief voor RSV)	Het RSV-doel-RNA is gedetecteerd. - Het RSV-sigitaal heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. - SPC: NA (n.v.t.); SPC wordt genegeerd omdat RSV-doelamplificatie heeft plaatsgevonden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 NEGATIVE (Negatief voor SARS-CoV-2); Flu A NEGATIVE (Negatief voor influenza A); Flu B NEGATIVE (Negatief voor influenza B); RSV NEGATIVE (Negatief voor RSV)	SARS-CoV-2-doel-RNA is niet gedetecteerd; influenza A-doel-RNA is niet gedetecteerd; influenza B-doel-RNA is niet gedetecteerd; RSV-doel-RNA is niet gedetecteerd. - SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-doel-RNA's zijn niet gedetecteerd - SPC: PASS (Geslaagd); SPC heeft een cyclusdrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
INVALID (Ongeldig)	SPC of andere analyse-instellingen voldoen niet aan de acceptatiecriteria en alle doelen zijn niet gedetecteerd. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. - SPC: FAIL (Niet geslaagd); SPC- en SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-signalen hebben geen cyclusdrempel (Ct) binnen geldig bereik en het eindpunt ligt onder de ingestelde minimumwaarde - SARS-CoV-2-amplificatie voldoet niet aan de specificatie - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
ERROR (Fout)	Aanwezigheid of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-RNA kan niet worden vastgesteld. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. - SARS-CoV-2: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza A: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza B: NO RESULT (Geen resultaat) - RSV: NO RESULT (Geen resultaat) - SPC: NO RESULT (Geen resultaat) - Probecontrole: FAIL¹ (Niet geslaagd); alle of een van de probecontroleresultaten zijn niet geslaagd. ¹Als de probecontrole geslaagd is, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale drukgrens het aanvaardbare bereik overschrijdt of door een defect systeemonderdeel.
NO RESULT (Geen resultaat)	Aanwezigheid of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A-, influenza B- en RSV-RNA kan niet worden vastgesteld. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. NO RESULT (Geen resultaat) geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. De gebruiker heeft bijvoorbeeld een lopende test gestopt. - SARS-CoV-2: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza A: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza B: NO RESULT (Geen resultaat) - RSV: NO RESULT (Geen resultaat) - SPC: NO RESULT (Geen resultaat) - Probecontrole: N.v.t.

Als de SPC negatief is en de resultaten voor een van de doelen positief zijn, dan worden de resultaten voor alle doelen als geldig beschouwd.

Als slechts één virusdoel positief is, maar co-infectie met meerdere doelen wordt vermoed, kan het monster opnieuw worden getest met een andere CE-gemarkeerde test, indien co-infectie de klinische behandeling zou veranderen.

Tabel 2 toont de mogelijke resultaten als de Xpress SARS-CoV-2_Flu plus-testmodus is geselecteerd.

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

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF	SARS-CoV-2-doel-RNA is gedetecteerd. - Het SARS-CoV-2-sigitaal heeft een cyclustrempel (cyclus threshold; Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. - SPC: NA (niet van toepassing); SPC is genegeerd omdat SARS-CoV-2-doelamplificatie is opgetreden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
Flu A POSITIEF (Positief voor influenza A)	Het influenza A-doel-RNA is gedetecteerd. - Het influenza A-sigitaal voor het influenza A1-RNA-doel of het influenza A2-RNA-doel of signalen voor beide RNA-doelen heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en een eindpunt boven de drempelwaarde - SPC: NA (n.v.t.); SPC is genegeerd omdat influenza A-doelamplificatie heeft plaatsgevonden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
Flu B POSITIEF (Positief voor influenza B)	Het influenza B-doel-RNA is gedetecteerd. - Het influenza B-sigitaal heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. - SPC: NA (n.v.t.); SPC is genegeerd omdat influenza A-doelamplificatie heeft plaatsgevonden - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
SARS-CoV-2 NEGATIEF (Negatief voor SARS-CoV-2); Flu A NEGATIEF (Negatief voor influenza A); Flu B NEGATIEF (Negatief voor influenza B)	SARS-CoV-2-doel-RNA is niet gedetecteerd; influenza A-doel-RNA is niet gedetecteerd; influenza B-doel-RNA is niet gedetecteerd. - SARS-CoV-2, influenza A en influenza B doel-RNA's zijn niet gedetecteerd - SPC: PASS (Geslaagd); SPC heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
INVALID (Ongeldig)	SPC of andere analyse-instellingen voldoen niet aan de acceptatiecriteria en alle doelen zijn niet gedetecteerd. Herhaal de test volgens de procedure. Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. - SPC: FAIL (Niet geslaagd); SPC en SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-signalen hebben geen cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt onder de ingestelde minimumwaarde. - SARS-CoV-2-amplificatie voldoet niet aan de specificatie - Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
ERROR (Fout)	Aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de procedure. Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. - SARS-CoV-2: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza A: NO RESULT (Geen resultaat) - Influenza B: NO RESULT (Geen resultaat) - SPC: NO RESULT (Geen resultaat) - Probecontrole: FAIL¹ (Niet geslaagd); alle of een van de probecontroleresultaten zijn niet geslaagd. ¹ Als de probecontrole geslaagd is, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale drukgrens het aanvaardbare bereik overschrijdt of door een defect systeemonderdeel.

Resultaat	Interpretatie
NO RESULT (Geen resultaat)	Aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. NO RESULT (Geen resultaat) geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. De operator heeft bijvoorbeeld een lopende test gestopt. • SARS-CoV-2: NO RESULT (Geen resultaat) • Influenza A: NO RESULT (Geen resultaat) • Influenza B: NO RESULT (Geen resultaat) • SPC: NO RESULT (Geen resultaat) • Probecontrole: N.v.t.

Als de SPC negatief is en de resultaten voor een van de doelen positief zijn, dan worden de resultaten voor alle doelen als geldig beschouwd.

Als slechts één virusdoel positief is, maar co-infectie met meerdere doelen wordt vermoed, kan het monster opnieuw worden getest met een andere CE-gemarkeerde test, indien co-infectie de klinische behandeling zou veranderen.

Tabel 3 toont de mogelijke resultaten als de Xpress SARS-CoV-2_plus-testmodus is geselecteerd.

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

Resultaat	Interpretatie
SARS-CoV-2 POSITIEF	SARS-CoV-2-doel-RNA is gedetecteerd. • Het SARS-CoV-2-sigitaal heeft een cyclustrempel (cyclusthreshold; Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde. • SPC: NA (niet van toepassing); SPC is genegeerd omdat SARS-CoV-2-doelamplificatie is opgetreden • Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
SARS-CoV-2 NEGATIVE (Negatief voor SARS-CoV-2)	SARS-CoV-2 doel-RNA is niet gedetecteerd. • SARS-CoV-2-doel-RNA is niet gedetecteerd • SPC: PASS (Geslaagd); SPC heeft een cyclustrempel (Ct) binnen het geldige bereik en het eindpunt ligt boven de ingestelde minimumwaarde • Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
INVALID (Ongeldig)	SPC of andere analyse-instellingen voldoen niet aan de acceptatiecriteria en SARS-CoV-2 is niet gedetecteerd. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. • SPC: FAIL (Niet geslaagd); SPC- en SARS-CoV-2-signalen hebben geen cyclustrempel (Ct) binnen geldig bereik en het eindpunt ligt onder de ingestelde minimumwaarde • SARS-CoV-2-amplificatie voldoet niet aan de specificatie • Probecontrole: PASS (Geslaagd); alle probecontroleresultaten zijn goed.
ERROR (Fout)	Aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de procedure Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. • SPC: NO RESULT (Geen resultaat) • Probecontrole: FAIL¹ (Niet geslaagd); alle of een van de probecontroleresultaten zijn niet geslaagd. ¹ Als de probecontrole geslaagd is, wordt de fout veroorzaakt doordat de maximale drukgrens het aanvaardbare bereik overschrijdt of door een defect systeemonderdeel.

Resultaat	Interpretatie
NO RESULT (Geen resultaat)	Aan- of afwezigheid van SARS-CoV-2-RNA kan niet worden bepaald. Herhaal de test volgens de procedure. Opnieuw testen in Paragraaf 17.2 van de gebruiksaanwijzing. NO RESULT (Geen resultaat) geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. De gebruiker heeft bijvoorbeeld een lopende test gestopt. • SARS-CoV-2: NO RESULT (Geen resultaat) • SPC: NO RESULT (Geen resultaat) • Probecontrole: 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 **Xpress SARS-CoV-2_Flu_RSV plus** te selecteren in het menu **Select Test (Test selecteren)**; SARS-CoV-2 en influenza alleen door **Xpress SARS-CoV-2_Flu plus** te selecteren; of alleen SARS-CoV-2 door **Xpress SARS-CoV-2_plus** te selecteren. De Xpress SARS-CoV-2_plus-testmodus bevat een EAT-functie (Early Assay Termination) die bij specimens met een hoge titer eerder resultaten oplevert als het signaal van het SARS-CoV-2-doel een vooraf bepaalde drempel bereikt voordat de volledige 45 PCR-cycli zijn voltooid. Als de SARS-CoV-2-titers hoog genoeg zijn om de EAT-functie te starten, is de SPC-versterkingscurve mogelijk niet zichtbaar en worden de resultaten ervan mogelijk niet gerapporteerd.

17 Hertesten

17.1 Redenen om de test te herhalen

Als een van de onderstaande testresultaten optreedt, herhaalt u de test een keer volgens de instructies in Paragraaf 17.2.

- Het resultaat **INVALID** (Ongeldig) geeft aan dat de SPC is mislukt. Het monster werd niet goed verwerkt, de PCR werd geremd of het monster werd niet goed afgenomen. Andere analyse-instellingen die bedoeld waren om een geldig testresultaat te produceren werden verder niet gehaald.
- Het resultaat **ERROR** (Fout) kan het gevolg zijn van, maar is niet beperkt tot, een storing in de probecontrole, een storing in een systeemcomponent, geen toegevoegd monster of overschrijding van de maximale druklimieten.
- **NO RESULT** (Geen resultaat) geeft aan dat er onvoldoende gegevens zijn verzameld. Bijvoorbeeld, de cartridge heeft de integriteitstest niet doorstaan, de gebruiker heeft een test gestopt die bezig was of er is een stroomstoring opgetreden.
- Omdat de incidentie van co-infectie met drie of meer virussen (influenza A, influenza B, RSV en SARS-CoV-2) laag is, wordt aanbevolen dat monsters opnieuw getest worden als nucleïnezuuren van drie of meer virussen in één monster worden gedetecteerd.

Als een externe controle niet naar verwachting werkt, herhaalt u het testen van de externe controle en/of neemt u contact op met de technische ondersteuning van Cepheid voor ondersteuning.

17.2 Hertestprocedure

Gebruik een nieuwe cartridge om een niet-bepaald resultaat opnieuw te testen (**INVALID** (Ongeldig), **NO RESULT** (Geen resultaat), of **ERROR** (Fout)).

Gebruik het overgebleven monster uit de oorspronkelijke buis met specimentransportmedium of de nieuwe buis voor externe controle.

1. Trek een schoon paar handschoenen aan. Haal een nieuwe Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-cartridge en een nieuwe transferpipet.
2. Controleer of de transportbuis voor het monster of de externe controlebuis gesloten is.
3. Meng het monster door de buis voor monstertransportmedium of de buis voor externe controle 5 keer snel om te keren. Open de dop van de specimentransportbuis of externe controlebuis.
4. Open het deksel van de cartridge.
5. Gebruik een schone transferpipet (meegeleverd) om het monster (één trek) 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 neusswabspecimens. Het gebruik van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test met andere soorten specimens is 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. Klinische prestaties zijn niet vastgesteld voor alle in omloop zijnde varianten, maar er wordt verwacht dat ze een weerspiegeling zijn van de belangrijkste varianten die in omloop zijn op het moment en de locatie van de klinische evaluatie. De prestaties op het moment van testen kunnen variëren afhankelijk van de in omloop zijnde varianten, waaronder nieuw opkomende stammen van SARS-CoV-2 en hun prevalentie, die in de loop van de tijd verandert.
- De werking van dit hulpmiddel is niet beoordeeld bij een populatie die tegen COVID-19 is gevaccineerd.
- Zoals bij elke moleculaire test kunnen mutaties in de doelgebieden van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test de binding van de primer en/of probe beïnvloeden, waardoor de aanwezigheid van virus niet of minder voorspelbaar wordt gedetecteerd.
- In sommige monsters met uiterst hoge SARS-CoV-2 virusconcentraties kunnen analyse-instellingen die bedoeld zijn om de risico's van fout-positieve resultaten als gevolg van niet-specifieke of onregelmatige fluorescentiedetectie te verminderen, het testresultaat **INVALID** (Ongeldig) opleveren.
- Deze test kan ziekten veroorzaakt door andere bacteriële of virale pathogenen niet uitsluiten.
- De prestaties van deze test werden alleen gevalideerd met behulp van de procedures in deze bijsluiter. Wijzigingen aan deze procedures kunnen de uitvoering van de test beïnvloeden.
- Foutieve testresultaten kunnen het gevolg zijn van onjuiste specimenafname, het niet volgen van de aanbevolen procedures voor monsternamen, behandeling en opslag, technische fouten of het verwisselen van monsters. Zorgvuldige naleving van de instructies in deze bijsluiter is noodzakelijk om foutieve resultaten te voorkomen.
- Er kunnen fout-negatieve resultaten optreden als het virus aanwezig is op niveaus onder de analytische detectiegrens.
- Negatieve resultaten sluiten een SARS-CoV-2-, influenza- of RSV-infectie niet uit en mogen niet als enige basis worden gebruikt voor beslissingen over behandeling of ander patiëntenbeheer.
- De resultaten van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test moeten worden gecorreleerd met de klinische voorgeschiedenis, epidemiologische gegevens en andere gegevens die beschikbaar zijn voor de arts die de patiënt beoordeelt.
- Viraal nucleïnezuur kan *in vivo* persisteren, onafhankelijk van de infectiviteit van het virus. Detectie van analytische doelwitten impliceert niet dat de corresponderende virussen besmettelijk zijn of de veroorzakers zijn van klinische symptomen.
- Deze test werd alleen geëvalueerd voor gebruik met menselijk specimenmateriaal.
- Deze test is een kwalitatieve test en geeft geen kwantitatieve aanwezigheidswaarde van het gedetecteerde organisme.
- Deze test is niet geëvalueerd voor patiënten zonder tekenen en symptomen van een luchtweginfectie.
- Deze test is niet geëvalueerd voor het monitoren van de behandeling van een 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 het etiket staan. Storing door andere dan de beschreven stoffen kan leiden tot foutieve resultaten.
- Resultaten van analytische studies met geconstrueerde co-infectie monsters toonden aan dat concurrerende interferentie van influenza B of RSV A mogelijk is bij lage concentraties (bepaalbaarheidsgrens ~3X) wanneer de influenza A-concentratie respectievelijk >1,7e5 RNA-kopieën/ml of 1,7e6 RNA kopieën/ml is. Daarnaast is er potentieel voor concurrerende interferentie van influenza B bij lage concentratie (bepaalbaarheidsgrens ~3X) wanneer de SARS-CoV-2 concentratie >1e5 RNA-kopieën/ml is.
- Kruisreactiviteit met luchtwegorganismen anders dan die hier beschreven kunnen leiden tot foutieve resultaten.
- Recente blootstelling van patiënten aan FluMist® of andere levende verzwakte influenzavaccins kan onnauwkeurige positieve resultaten veroorzaken.
- Zicam bij een gewicht per volume (w/v) van 15% kan de detectie van lage niveaus van influenza B en RSV A beïnvloeden.
- Aangezien de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test geen onderscheid maakt tussen de N2-, RdRP- en E-gen-doelen, kan de aanwezigheid van andere coronavirussen van de B-lijn, *betacoronavirus* genus, waaronder SARS-CoV, een fout-positief resultaat veroorzaken. Van geen van deze andere coronavirussen is bekend dat ze momenteel onder de menselijke bevolking circuleren.
- Deze test is niet bedoeld om RSV-subgroepen, influenza A-subtypes of influenza B-lijnen te onderscheiden. Als differentiatie van specifieke RSV- of influenzasubtypen en -stammen nodig is, zijn aanvullende tests vereist, in overleg met nationale of lokale volksgezondheidsinstellingen.
- De prestaties zijn niet vastgesteld met andere media dan eNAT die guanidiniethiocynaat (GTC) bevatten.

19 Prestatiekenmerken

19.1 Klinische evaluatie

De prestaties van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-test zijn geëvalueerd met gebruik van gearcheiverde klinische nasofaryngeale en nasale uitstrijkmonsters in virustransportmedium of universeel transportmedium. Gearcheiverde 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%)

Target	Aantal monsters	TP	FP	TN	FN	PPO (95%-BI)	NPO (95%-BI)
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 gevoeligheid (aantoonbaarheidsgrens)

De analytische gevoeligheid van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus* test werd eerst geschat met behulp van twee reagenspartijen door het testen van beperkende verdunningen van zeven 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 samengevoegde negatieve klinische NP swabmatrix, volgens de richtlijnen in het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) document EP17-A2. De geschatte bepaalbaarheidsgrenswaarden zoals bepaald door Probit-regressieanalyse werden geverifieerd met twee partijen Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV *plus*-reagentia. De geverifieerde bepaalbaarheidsgrenswaarden voor de geteste virussen zijn samengevat in Tabel 6.

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

Virus/stam	Concentratie bepaalbaarheidsgrens
SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020)	138 kopieën/ml
Influenza A/Idaho/07/2018	0,007 TCID ₅₀ /ml
Influenza A/Hongkong/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/Australië/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

Virus	Stam	Geteste titër	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	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
	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

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	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
	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

Virus	Stam	Geteste titer	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
	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
	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-silico*analyse voor mogelijke kruisreacties met alle organismen vermeld in Tabel 8 werd uitgevoerd door de SARS-CoV-2-primers en -probes in de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test afzonderlijk in kaart te brengen met de sequenties die zijn gedownload uit de GISAID-database. E-primers en -probes zijn niet specifiek voor SARS-CoV-2 en detecteren het humaan- en vleermuis-SARS-coronavirus. Op basis van de *in-silico*analyse wordt geen potentiële onbedoelde kruisreactiviteit met andere organismen die in Tabel 8 zijn vermeld verwacht.

Tabel 8. Micro-organismen geanalyseerd in de *in-silico*analyse voor het SARS-CoV-2-doel

Micro-organismen van dezelfde genetische familie	Organismen met hoge prioriteit
Humaan coronavirus 229E	Adenovirus (bijvoorbeeld C1 Ad). 71)
Humaan coronavirus OC43	Humaan metapneumovirus (hMPV)
Humaan coronavirus HKU1	Parainfluenzavirussen 1-4
Humaan coronavirus NL63	Influenza A
SARS-coronavirus	Influenza B
MERS-coronavirus	Influenza C
Vleermuis-coronavirus	Enterovirus (bijvoorbeeld EV68)
	Respiratoir syncytieel virus
	Rhinovirus
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i>
	<i>Legionella pneumophila</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Micro-organismen van dezelfde genetische familie	Organismen met hoge prioriteit
	<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 niet-pneumophila</i>
	<i>Bacillus anthracis</i> (miltvuur)
	<i>Moraxella catarrhalis</i>
	<i>Neisseria elongata</i> en <i>N. 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-silico*analyse van de SARS-CoV-2-primers en -probes voor kruisreactiviteit werd de analytische specificiteit van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus test geëvalueerd door middel van laboratoriumtests op een panel van 48 micro-organismen, bestaande uit 4 humane coronavirussen, 1 MERS-coronavirus en 43 veel voorkomende respiratoire pathogenen of pathogenen die mogelijk in de nasofarynx worden aangetroffen. Het panel werd getest in verschillende pools van micro-organismen; als een pool een positief resultaat opleverde, werd elk lid van de pool afzonderlijk getest. Van elke pool werden drie herhalingen getest. Een monster werd als negatief beschouwd als alle drie de herhalingen negatief waren. De bacteriën en giststammen werden getest bij concentraties van $\geq 1 \times 10^6$ CFU/ml, met uitzondering van *chlamydia pneumoniae* die werd getest bij $1,2 \times 10^6$ IFU/ml en *lactobacillus reuteri* die werd getest bij 5×10^7 kopieën/ml genomisch DNA. Virussen werden getest bij concentraties van $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/ml. De analytische specificiteit bedroeg 100%. De resultaten worden weergegeven in Tabel 9.

Tabel 9. Geteste respiratoire micro-organismen en humaan coronavirus, concentraties en Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus testresultaten

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

Stam	Geteste concentratie	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
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
Cytomegalovirus	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
Humaan parainfluenza type 1	1,0e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan parainfluenza type 2	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan parainfluenza type 3	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Humaan parainfluenza type 4	1,19e6 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Mazelen	1,2e5 TCID ₅₀ /ml	NEG	NEG	NEG	NEG
Bofvirus	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 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Bordetella pertussis</i>	6,40e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Burkholderia cepacia</i>	1,90e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida albicans</i>	6,30e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Candida parapsilosis</i>	1,45e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Citrobacter freundii</i>	1,73e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Corynebacterium sp.</i>	1,27e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Enterococcus faecalis</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Escherichia coli</i>	1,55e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Haemophilus influenzae</i>	6,62e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Lactobacillus reuteri</i>	5,0e7 kopieën/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Legionella spp.</i>	1,42e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2,46e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2,7e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria meningitidis</i>	4,2e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Neisseria mucosa</i>	1,0e8 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Propionibacterium acnes</i>	8,25e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,05e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	2,66e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG

Stam	Geteste concentratie	SARS-CoV-2	Influenza A	Influenza B	RSV
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,87e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,47e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,75e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2,26e7 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus pyogenes</i>	9,0e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus salivarius</i>	4,19e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Streptococcus sanguinis</i>	8,67e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1,20e6 CFU/ml	NEG	NEG	NEG	NEG
<i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i>	1,20e6 CFU/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), *hemofilus 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 Concurrerende interferentie

Concurrerende interferentie van de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus veroorzaakt door co-infecties werd geëvalueerd door het testen van kunstmatige monsters van individuele SARS-CoV-2, influenza A, influenza B of RSV-stammen bij een bepaalbaarheids grens van 3X in aanwezigheid van verschillende doelstammen bij een hogere concentratie in een gesimuleerde achtergrondmatrix. De concentratie bij een bepaalbaarheids grens van 3X 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/Australië/61 en 1,11 TCID₅₀/ml voor RSV B/9320/MA/77. De concurrerende stammen werden geëvalueerd bij 10^4 of hogere titer-eenheden (kopieën/ml, TCID₅₀/mL, CEID₅₀/ml of PFU/ml). De overeenkomstige RNA-concentratie (kopieën/ml) voor de influenza- en RSV-stammen werd bepaald door middel van druppelvormige digitale PCR (ddPCR). Er werden 3 replicaten getest voor elke doelstam en elke competitieve stamcombinatie. Het virus in hoge concentratie vertoont geen concurrerend remmend effect als 3 van de 3 replicaten voor de doelstam positieve resultaten geven. Als de resultaten minder dan 3 van de 3 positieve replicaten meldden, werd de concentratie van het concurrerende virus met 10-voudige stappen verlaagd totdat er geen interferentie meer werd waargenomen. Hieronder volgt een samenvatting van de resultaten:

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

Test virussen bij een bepaalbaarheids grens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (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 de studie naar concurrerende interferentie met influenza B bij hoge concentratie

Test virussen bij een bepaalbaarheids grens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (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 de studie naar concurrerende interferentie met RSV A bij hoge concentratie

Test virussen bij een bepaalbaarheids grens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (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 de studie naar concurrerende interferentie met RSV B bij hoge concentratie

Test virussen bij een bepaalbaarheids grens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (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 concurrerende interferentiestudie met SARS-CoV-2 bij hoge concentratie

Test virussen bij een bepaalbaarheids grens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (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

Test virussen bij een bepaalbaarheidsgrens van 3X	Interfererend virus	Juiste oproepen (n/3)	
		bij 1e6 RNA-kopieën/ml	bij 1e5 RNA-kopieën/ml
RSV A		3/3	Niet getest
RSV B		3/3	Niet getest

Uit het onderzoek bleek dat influenza A/Idaho/07/2018 bij concentraties boven 1,7e5 RNA-kopieën/ml de detectie van influenza B bij een bepaalbaarheidsgrens van 3X remde en bij concentraties boven 1,7e6 RNA-kopieën/ml de detectie van RSV A bij een bepaalbaarheidsgrens van 3X remde (Tabel 10). Bovendien remde SARS-CoV-2 bij concentraties boven 1e5 RNA-kopieën/ml de detectie van influenza B bij een bepaalbaarheidsgrens van 3X (Tabel 14). Er werd geen andere concurrerende interferentie waargenomen voor de potentiële co-infecties die in het onderzoek bij de geteste concentraties werden onderzocht.

19.7 Mogelijk storende stoffen

Stoffen die aanwezig zouden kunnen zijn in de nasofarynx (of binnengebracht tijdens het verzamelen en hanteren van het monster) en mogelijk interfereren met de nauwkeurige detectie van SARS-CoV-2, influenza A, influenza B en RSV werden geëvalueerd met directe tests op de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus.

Mogelijk interfererende stoffen in de neusholte en nasofarynx zijn onder andere: bloed, nasale afscheidingen of slijm en neus- en keelmedicijnen die worden gebruikt om verstopping, droge neus, irritatie of astma- en allergiesymptomen te verlichten, evenals antibiotica en antivirale middelen. Positieve en negatieve monsters werden bereid in een gesimuleerde nasofaryngeale swabmatrix (NPS)/neusswabmatrix (NS). Negatieve monsters (N = 8) werden getest in aanwezigheid van elke stof om het effect op de prestaties van de monsterverwerkingscontrole (SPC) te bepalen. Positieve monsters (N = 8) werden per stof getest met virussen die waren gespiked op 3X de bepaalbaarheidsgrens bepaald voor elke stam. Positieve monsters die getest zijn met de Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus, omvatten één SARS-CoV-2-stam, één influenza A H1N1-stam, één influenza A H3N2-stam, één influenza B-stam en twee RSV-stammen (RSV A en RSV B). De controles waren monsters met virussen die met een bepaalbaarheidsgrens van 3X in een gesimuleerde NPS/NS-matrix waren gespiked, die geen mogelijk interfererende stof bevatte. De stoffen met werkzame bestanddelen die beoordeeld zijn, staan vermeld in Tabel 15.

Tabel 15. Geteste mogelijk interfererende stoffen

Stof-ID	Stof/klasse	Stof/actief bestanddeel
Albuterolsulfaat	Bèta-adrenerge bronchodilatator	Albuterolsulfaat (5 mg/ml)
Afrin	Neusspray	Oxymetazoline, 0,05%
Universeel transportmedium van BD	Transportmedia	Universeel transportmedium van BD
Copan 3U045N.PH (Cepheid-swab/M)	Transportmedia	Copan 3U045N.PH (Cepheid-swab/M)
Bloed	Bloed	Bloed (humaan)
Fluticason propionaat-neusspray	Nasaal corticosteroïd	Fluticasonpropionaat
Menthol	Keelpastilles, oraal verdovingsmiddel en pijnstiller	Benzocaïne, menthol
Mucine	Mucine	Gezuiverd mucine-proteïne (submaxillaire klier van rund of varken)
Mupirocine	Antibioticum, neuszalf	Mupirocine (20 mg/g=2%)
PHNY	Neusdruppels	Fenylefrine, 1%
Zoutoplossing	Neusspray met fysiologisch zout	Natriumchloride (0,65%)
Remel M4RT	Transportmedia	Remel M4RT

Stof-ID	Stof/klasse	Stof/actief bestanddeel
Remel M5	Transportmedia	Remel M5
Tamiflu	Antivirale geneesmiddelen	Zanamivir
Tobramycine	Antibacterieel, systemisch	Tobramycine
Zicam	Neusgel	Luffa operculata, Galphimia glauca, Histaminum hydrochloricum – zwavel (0,05%)
Zink	Zinksupplement	Zinkgluconaat

De resultaten van het onderzoek (Tabel 16) laten zien dat in de meeste gevallen 8 van de 8 replicaten positieve resultaten gaven voor elke geteste combinatie van virus en stof en dat er geen interferentie werd waargenomen. Toen Zicam aanvankelijk werd getest met een gewicht per volume (w/v) van 15%, werd interferentie waargenomen bij de detectie van influenza B en RSV A. Toen Zicam echter werd getest met van 7,5% werd er geen interferentie waargenomen.

Tabel 16. Gemiddelde Ct-waarden voor Xpert Xpress CoV-2/Flu/RSV plus-doelen getest in de aanwezigheid van mogelijk interfererende stoffen

Stof	Geteste concentratie	Aantal juiste resultaten/getest aantal					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/ Idaho/07/ 2018	Influenza A H3N2/ Hongkong/ 45/2019	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australië/61	RSV B/9320/ MA/77
Controle gesimuleerde NPS/NS-matrix (Geen stof)	100% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Afrin	15% (v/v)	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Albuterolsulfaat	0,83 mg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Universeel transport-medium van BD	N.v.t.	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Bloed	2% (v/v)	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
Fluticason propionaat-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% (w/v)	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% (v/v)	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
Zoutoplossing	15% (v/v)	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% (w/v)	8/8	8/8	8/8	5/8 ^a	7/8 ^b	8/8

Stof	Geteste concentratie	Aantal juiste resultaten/getest aantal					
		SARS-CoV-2/ USA-WA-1	Influenza A/ Idaho/07/ 2018	Influenza A H3N2/ Hongkong/ 45/2019	Influenza B/ Washington /02/2019	RSV A/2/ Australië/61	RSV B/9320/ MA/77
Zink	0,1 µg/ml	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8

- a Met een gewicht per volume van 15% (w/v) Zicam werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen het gemiddelde cyclusedrempel (Ct) van de controle en de gemiddelde cyclusedrempel (Ct) van de test. De test werd herhaald met 7,5% (w/v) Zicam en er werd geen klinisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde influenza B-cyclusedrempel (Ct) van de controle en het de gemiddelde influenza B-cyclusedrempel (Ct) van de test.
- b Met 15% (w/v) Zicam werd een statistisch significant verschil waargenomen tussen de cyclusedrempel (Ct) van de controle en de gemiddelde cyclusedrempel (Ct) van de test. De test werd herhaald met 7,5% (w/v) Zicam en er werd geen statistisch significant verschil waargenomen tussen de gemiddelde RSV A-cyclusedrempel (Ct) en de gemiddelde RSV A-cyclusedrempel (Ct).

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 (SARS-CoV-2 NEGATIVE); Influenza A NEGATIEF (Flu A NEGATIVE); Influenza B NEGATIEF (Flu B NEGATIVE); RSV NEGATIEF (RSV NEGATIVE)** 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 (ZeptoMetrix), 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 overeen- stemming [95% BI]
	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Locatie	Gebruiker 1	Gebruiker 2	Locatie	Gebruiker 1	Gebruiker 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 Referenties

1. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. Geraadpleegd op 9 februari 2020.
2. bioRxiv. (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>). Geraadpleegd op 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. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses-types.html>. Geraadpleegd op 19 mei 2016.
6. <http://www.cdc.gov/RSV/index.html>. Geraadpleegd 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 (refer to latest edition). <https://www.cdc.gov/labs/bmbl/index.html>
10. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
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 (lijst van voorzorgsmaatregelen) (tot wijziging van Verordening (EG) nr. 1907/2007).
12. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (26 maart 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

21 Locatie van het hoofdkantoor van Cepheid

Bedrijfshoofdkantoor

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

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

22 Technische bijstand

Verzamel de volgende informatie voordat u contact opneemt met de technische ondersteuning van Cepheid:

- Naam product
- Partijnummer
- Serienummer van het instrument
- Foutmeldingen (indien toepasselijk)
- Softwareversie en, indien van toepassing, het servicetagnummer van de computer

Technische ondersteuning Verenigde Staten

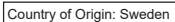
Telefoon: + 1 888 838 3222 E-mail: techsupport@cepheid.com

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 met symbolen

Symbol	Betekenis
	Catalogusnummer
	CE-markering - Europese conformiteit
	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> diagnostiek
	Niet hergebruiken
	Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
	Let op
	Fabrikant
	Land van fabricage
	Bevat voldoende voor <i>n</i> tests
	Controle
	Vervaldatum
	Temperatuurbegrenzing
	Biologische risico's
	Alleen voor gebruik op voorschrift
	Gemachtigd vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Gemachtigd vertegenwoordiger in Zwitserland
	Importeur
	Land van herkomst: Zweden

Symbol	Betekenis
Country of Origin: USA	Land van herkomst: Verenigde Staten van Amerika



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefoon: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden



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, Rev. E tot Rev. F

Gedeelte	Beschrijving van wijziging
6	Verduidelijking m.b.t. de dierlijke oorsprong van de proteïnestabilisator die in het product wordt gebruikt.
16	Verduidelijking m.b.t. ONGELDIGE resultaten. Herziening: CE-gemarkeerde test voor positief viraal doel, maar co-infectie met meerdere doelen wordt vermoed.
17,1	Verduidelijking m.b.t. ONGELDIGE resultaten. Aanbeveling toegevoegd.
18	Potentiële trigger voor ONGELDIGE resultaten toegevoegd.
20	Referenties bijgewerkt.
21	EU-hoofdkantoor verwijderd.
23	Symbolen voor land van oorsprong toegevoegd. De symbolen (volgens EN ISO 15223-1:2021) en het adres van de gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap zijn bijgewerkt.