

REF 200400 NeuMoDx™ GBS Test Strip
R only

VOORZICHTIG: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export

IVD Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik met het NeuMoDx 288 System en NeuMoDx 96 Molecular Systems

 Ga voor updates van bijsluiters naar: www.qiagen.com/neumodx-ifu

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 288 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600108

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317

BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx GBS Assay, geïntegreerd op het NeuMoDx 288 Molecular System en NeuMoDx 96 Molecular System (NeuMoDx System(s)) is een kwalitatieve *in vitro*diagnostische test voor het detecteren van DNA van groep-B-streptokokken (GBS) in 18-24 uur oud, verrijkt Lim-bouillon van vaginale/rectale uitstrijkjes van zwangere vrouwen. De test omvat automatische DNA-extractie om het nucleïnezuur uit het specimen te isoleren en een realtime polymerasekettingreactie (Polymerase Chain Reaction, PCR) om een 88 bp-gebied van de *pcsB*-gensequentie te detecteren in het *Streptococcus agalactiae*-chromosoom. De resultaten van de NeuMoDx GBS Assay kunnen als hulpmiddel worden gebruikt voor het bepalen van de kolonisiestatus bij antepartum vrouwen.

De NeuMoDx GBS Assay is niet geschikt voor het meten van de vatbaarheid. Voor de uitvoering van vatbaarheidstesten, aanbevolen voor vrouwen die allergisch zijn voor penicilline, zijn kweekisolaten nodig.

SAMENVATTING EN UITLEG

Er wordt een vaginaal/rectaal uitstrijkje afgenomen en naar het laboratorium vervoerd met behulp van een standaard vervoersysteem voor bacteriële uitstrijkjes met een niet-voedend transportmedium. Geschikte transportmedia (zoals van Amies of Stuart) zijn in de handel verkrijgbaar. In het laboratorium wordt het specimen geïnoculeerd in selectieve bouillonmedium, zoals Lim-bouillon (Todd-Hewitt-bouillon dat met colistine en nalidixinezuur is verrijkt). Nadat de geïnoculeerde selectieve bouillon 18-24 uur is geïncubeerd bij een omgevingstemperatuur van 37 °C of 5% CO₂, wordt een aliquot deel van de bouillon gemengd met NeuMoDx Lysis Buffer 4 om het lyseren te starten en wordt het monster volledig in het NeuMoDx System verwerkt met de NeuMoDx GBS Test Strip-reagentia. Het NeuMoDx System extraheert automatisch het nucleïnezuur en amplificeert een gedeelte van de *pcsB*-gensequentie van het GBS-chromosoom, indien dit aanwezig is. De NeuMoDx GBS Test Strip bevat een DNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control 1, SPC1) voor het opsporen van zowel mogelijke remmende stoffen als fouten van het systeem of van reagentia die tijdens de extractie- en het amplificatieproces kunnen optreden.

GBS is een grampositieve bacterie die bij 10-35% van de gezonde volwassenen voorkomt. Iemand die drager is van GBS, maar geen symptomen heeft van deze ziekte, is 'gekoloniseerd' met GBS. GBS is een bacterie die vaak wordt aangetroffen in het menselijk lichaam. Onder bepaalde omstandigheden kan GBS het lichaam binnendringen en een ernstige infectie veroorzaken; een zogenaamde groep-B-streptokokkenziekte.¹

GBS kan ernstige ziekte veroorzaken bij pasgeborenen en is de hoofdoorzaak van levensbedreigende bacteriële infecties bij pasgeborenen. Onder de bevolking circuleren een aantal stammen van het pathogeen en ongeveer 80% van de infecties bij pasgeborenen worden opgelopen tijdens de geboorte door verticale transmissie (van moeder op baby). Uit onderzoek blijkt dat GBS de anogenitale slijmvliezen koloniseert bij 25-40% van gezonde vrouwen. Voordat er actieve preventie werd ingezet, deden zich jaarlijks naar schatting 7500 gevallen van neonatale ziektes door GBS voor in de Verenigde Staten.¹ De preventiemaatregelen in de jaren 90 gingen gepaard met een opmerkelijke daling van het aantal ziektegevallen,² en na de invoering van het advies om individueel te screenen in 2002 volgde een verdere daling.³ Ondanks de introductie van antibioticaprofylaxe in de VS, blijft GBS-infectie de hoofdoorzaak van morbiditeit en sterfgevallen onder pasgeborenen in de Verenigde Staten, met ongeveer 2000 gevallen van infecties bij pasgeborenen per jaar, wat naar schatting leidt tot een sterftecijfer van 0,27 per 1000 levendgeborenen.⁴⁻⁶

De huidige zorgstandaard voor preventie van GBS-infectie bij pasgeborenen is het screenen van zwangere vrouwen op 35-37 weken van de zwangerschap om de kolonisiestatus van GBS vast te stellen.⁷ Wanneer GBS wordt getest middels een kweek, kan de definitieve bepaling van GBS 48 uur duren, volgend op de incubatiestap die ≥ 18 uur in beslag neemt. De NeuMoDx GBS Test Strip, zoals geïmplementeerd op het NeuMoDx System, kan binnen een uur na de initiële incubatie-/verrijkingstap van ≥ 18 uur resultaten leveren van de eerste 8 specimens. De NeuMoDx GBS Assay stroomlijnt en vereenvoudigt de testprocedure doordat er geen laborant nodig is gedurende de periode dat het monster in het systeem wordt geplaatst totdat de resultaten beschikbaar zijn.

UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

Na de incubatieperiode van 18-24 uur wordt de verrijkte bouillon gebruikt voor detectie van GBS. Het NeuMoDx System mengt 25 μ l van de Lim-bouillon met NeuMoDx Lysis Buffer 4 en extractiereagentia om de verwerking in gang te zetten. Het NeuMoDx System automatiseert en integreert extractie en concentratie van DNA, bereiding van reagentia, nucleïnezuuramplificatie en detectie van de beoogde sequentie met behulp van realtime PCR. De monsterverwerkingscontrole is ook opgenomen in de monsterverwerkings- en amplificatiestappen voor het opsporen van zowel mogelijke remmende stoffen als fouten van het systeem of reagentia. Zodra het specimen in het NeuMoDx System is geplaatst, zijn er geen handelingen meer nodig door een laborant.

De NeuMoDx Systems gebruiken een combinatie van hitte, lytisch enzym en extractiereagentia om cellysis en DNA-extractie uit te voeren en remmende stoffen te verwijderen. De vrijgekomen nucleïnezuren worden opgevangen door paramagnetische deeltjes. De deeltjes met de gebonden nucleïnezuren worden in de NeuMoDx Cartridge geplaatst, waar vervolgens de ongebonden bestanddelen die geen DNA zijn, worden weggewassen met het NeuMoDx Wash Reagent en het gebonden DNA wordt geëluëerd met het NeuMoDx Release Reagent. De NeuMoDx Systems doordrenken daarna de bedrijfseigen NeuDry™-reagentia met het vrijgekomen DNA. Deze reagentia bevatten alle elementen die nodig zijn voor amplificatie van het GBS-specifieke doelmateriaal. De gedroogde PCR-reagentia bevatten ook de bestanddelen die nodig zijn voor de amplificatie van een deel van de monsterwerkingscontrolesequentie, zodat zowel doel- als controle-DNA-sequenties gelijktijdig kunnen worden geamplificeerd en gedetecteerd. Na reconstitutie van de NeuDry-PCR-reagentia brengt het NeuMoDx System het bereide PCR-mengsel over naar één PCR-kamer (per specimen) van de NeuMoDx Cartridge. De amplificatie en detectie van de controle- en doel-DNA-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer. De kamer en de cassette zijn zodanig ontworpen dat ze na realtime PCR het amplificaat vasthouden en zo het risico op besmetting na amplificatie vrijwel elimineren.

De geamplificeerde doelen worden realtime gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene, amplificatiespecifieke oligonucleotideprobleemoleculen voor hun respectievelijke doelen. TaqMan-probes bestaan uit een fluorofoor die covalent is bevestigd aan het 5'-uiteinde van de oligonucleotideprobe en een quencher die is bevestigd aan het 3'-uiteinde. De fluorofoor en de quencher bevinden zich vlak bij elkaar op de intacte probe, waardoor het quenchermolecuul het fluorescent dat wordt uitgestraald door de fluorofoor dooft door middel van Förster-resonantie-energieoverdracht (Förster Resonance Energy Transfer; FRET).

TaqMan-probes zijn zo ontworpen dat ze hybridiseren binnen een DNA-gebied dat is geamplificeerd door een specifieke set primers. Terwijl de Taq-DNA-polymerase de primer verlengt en de nieuwe streng synthetiseert, degradeert de activiteit van de 5'- tot 3'-exonuclease van de Taq-DNA-polymerase de probe die aan de template is gehybridiseerd. Door de degradatie geeft de probe de fluorofoor vrij en wordt de nabijheid met de quencher verbroken, waardoor het dovende effect door middel van FRET wordt doorbroken en fluorescentie van de fluorofoor kan worden gedetecteerd. Het resulterende fluorescentiesignaal dat wordt gedetecteerd in de kwantitatieve PCR-thermocycler is recht evenredig met het vrijgekomen fluorofoor en kan worden gecorreleerd met de hoeveelheid doel-DNA dat aanwezig is.

Er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 490 nm en emissie: 521 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van GBS-DNA. Voor de detectie van de monsterwerkingscontrole is de TaqMan-probe gemerkt met een andere fluorescerende kleurstof (Bekrachtiging: 535 nm en emissie: 556 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde. Het NeuMoDx System meet het fluorescentiesignaal dat aan het einde van elke amplificatiecyclus wordt uitgezonden door de TaqMan-probes. Wanneer de amplificatie is voltooid, analyseert het NeuMoDx System de gegevens en geeft het systeem een definitieve uitslag (POSITIVE/NEGATIVE/INDETERMINATE/UNRESOLVED [POSITIEF/NEGATIEF/ONBEPAALED/ONBEKEND]).

REAGENTIA/VERBRUIKSARTIKELEN

Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Tests per eenheid	Tests per verpakking
200400	NeuMoDx GBS Test Strip <i>Gedroogde PCR-reagentia met een specifieke TaqMan-probe en -primers voor GBS samen met een specifieke TaqMan-probe en -primers voor monsterwerkingscontroles.</i>	16	96

Reagentia en verbruiksartikelen die benodigd zijn, maar niet worden meegeleverd (afzonderlijk verkrijgbaar via NeuMoDx)

REF	Inhoud
100200	NeuMoDx Extraction Plate <i>Gedroogde paramagnetische deeltjes, lytisch enzym en monsterwerkingscontroles</i>
400700	NeuMoDx Lysis Buffer 4
400100	NeuMoDx Wash Reagent
400200	NeuMoDx Release Reagent
100100	NeuMoDx Cartridge
235903	Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (300 µl) met filters
235905	Hamilton CO-RE/CO-RE II Tips (1000 µl) met filters

Benodigde instrumenten

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] of **NeuMoDx 96 Molecular System** [REF 500200]

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- Uitsluitend voor *in vitro* diagnostisch gebruik met NeuMoDx Systems.
- Gebruik de reagentia niet na de vermelde houdbaarheidsdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- Het minimale specimenvolume van secundaire aliquots is afhankelijk van de grootte van het buisje of de specimenbuisjesdrager volgens de onderstaande specificaties. Een volume onder het opgegeven minimum kan leiden tot de fout 'Quantity Not Sufficient' (Te weinig volume).
- Testen die niet worden uitgevoerd onder de omstandigheden die worden aanbevolen door de CDC, kunnen foutieve resultaten leveren bij gebruik van de NeuMoDx GBS Assay.
- Voorkom besmetting van reagentia met microben en deoxyribonucleasen (DNase) te allen tijde. U kunt het best steriele, DNase-vrije wegwerppipetten gebruiken. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx Cartridges om besmetting te voorkomen. Haal cassettes na amplificatie onder geen enkele omstandigheid uit de afvalbak. De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om besmetting te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx GBS Test Strip, de extra benodigde reagentia voor de test en het NeuMoDx System niet worden gecontamineerd wanneer er in het laboratorium ook PCR-tests met open buisjes worden uitgevoerd.
- Draag schone, poedervrije handschoenen van nitril bij het hanteren van NeuMoDx-reagentia en -verbruiksartikelen. Let goed op dat u de bovenkant van de NeuMoDx Cartridge of de folieverzegeling van de NeuMoDx GBS Test Strip of NeuMoDx Extraction Plate niet aanraakt; pak deze producten alleen vast bij de zijkant.
- Op aanvraag zijn veiligheidsinformatiebladen (VIB's) verkrijgbaar.
- Volg de instructies in de *gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor meer informatie over aanbevolen reinigingsmiddelen voor het systeem.
- Pipetteer niet met de mond. In ruimten waar specimen of kitreagentia worden verwerkt, mag niet worden gerookt, gegeten of gedronken.
- Behandel specimen altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*⁸ en in CLSI-document M29-A4.⁹
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving.

OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

- In de primaire verpakking blijven de NeuMoDx-reagentia en -verbruiksartikelen tot de op het productlabel vermelde houdbaarheidsdatum stabiel bij een temperatuur van 18 tot 28 °C.
- Gebruik de reagentia niet als de houdbaarheidsdatum is verstreken.
- Gebruik testproducten niet als de binnen- of buitenverpakking zichtbaar is beschadigd.
- Wanneer de NeuMoDx GBS Test Strip geladen is, kan de strip maximaal 28 dagen op het NeuMoDx System blijven. De resterende houdbaarheid van geladen teststrips wordt door de software bijgehouden en direct aan de gebruiker gemeld. Het systeem vraagt de gebruiker om teststrips die na de toegestane periode worden gebruikt te verwijderen.

AFNAME, TRANSPORT EN OPSLAG VAN SPECIMENS

1. Vaginale/rectale uitstrijkjes van antepartum vrouwen voor verrijking in Lim-bouillon moeten worden afgenomen, opgeslagen en gehanteerd in overeenstemming met de aanbevolen klinische procedure(s) van de CDC.⁷
2. Specimens moeten in een niet-voedend transportmedium, zoals Amies of Stuart's, naar het laboratorium worden vervoerd.
3. Als vaginale en rectale uitstrijkjes afzonderlijk bij dezelfde patiënt worden afgenomen, kunnen beide uitstrijkjes in dezelfde container of in hetzelfde transportmedium worden geplaatst.
4. Etiketteer de specimen duidelijk en geef aan dat de monsters moeten worden getest op GBS; op het etiket moet ook staan vermeld of de vatbaarheid voor antibiotica moet worden getest.
5. Haal de uitstrijkjes uit het transportmedium en inoculeer een aanbevolen selectieve bouillonmedium, zoals Lim-bouillon [Todd-Hewitt-bouillon dat is verrijkt met colistine en nalidixinezuur].
6. Incubeer de geïnoculeerde selectieve bouillon (Lim-bouillon) gedurende 18-24 uur bij 37 °C in omgevingslucht of 5% CO₂.
7. Ga verder met de instructies in de paragraaf Testvoorbereiding.

GEBRUIKSHANDLEIDING

Testvoorbereiding

1. Breng het barcode-label voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System.
2. Schud voorzichtig het verrijkte bouillon-specimen zodat de inhoud gelijkmatig wordt verdeeld.
3. Bij het uitvoeren van de assay op een secundair specimen moet met behulp van een pipet ≥ 1 ml Lim-bouillon worden overgebracht naar het geëtiketteerde specimenbuisje. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet. Het secundaire busje moet voldoen aan de volgende specificaties voor compatibiliteit met het NeuMoDx System. Deze specificaties zijn gebaseerd op de busjesdrager waarin de specimenbuisjes worden verwerkt.
 - Specimenbuisjesdrager (32 busjes): 11-14 mm diameter en 60-120 mm hoogte
 - Specimenbuisjesdrager (24 busjes): 14,5-18 mm diameter en 60-120 mm hoogte
 - Specimenbuisjesdrager met laag volume (32 busjes): Microcentrifugebuisje van 1,5 ml met conische bodem

Bediening van NeuMoDx Systems

1. Vul de systeemdragers voor zover nodig met de volgende verbruiksartikelen en gebruik het aanraakscherm om de dragers in het NeuMoDx System te laden:
 - a. Pipettips van 1000 μ l
 - b. Pipettips van 300 μ l
 - c. NeuMoDx Cartridge
 - d. NeuMoDx Extraction Plate
 - e. NeuMoDx GBS Test Strip
 - f. NeuMoDx Lysis Buffer 4 (**OPMERKING: verwijder de folieverzegeling van de bakken voordat u ze in het systeem plaatst**)
2. Vervang indien nodig het NeuMoDx Wash Reagent en NeuMoDx Release Reagent, en voer het primerafval af.
3. Leeg de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval indien nodig of als de software van het NeuMoDx System dat aangeeft.
4. Laad de specimenbuisjes in een specimenbuisjesdrager en controleer of alle dopjes van de specimenbuisjes zijn verwijderd.
5. Plaats de specimenbuisjesdrager in het autoladerrek en laad de drager met behulp van het aanraakscherm in het systeem. Hierdoor wordt de verwerking van de testen in gang gezet.

BEPERKINGEN

- De NeuMoDx GBS Test Strip kan alleen worden gebruikt met NeuMoDx Systems.
- De werking van de NeuMoDx GBS Assay is, na verrijking met behulp van selectief Lim-bouillon, vastgesteld met vaginale/rectale specimen die zijn afgenomen bij antepartum patiënten met behulp van wattenstaafjes in een niet-voedend transportmedium (zoals Amies of Stuart's). De werking van de NeuMoDx GBS Assay is alleen gevalideerd met Lim-bouillon. De werking is niet gevalideerd met ander GBS-specifieke media voor bouillonverrijking.
- Het gebruik van de NeuMoDx GBS Assay met andere klinische bronnen is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken van deze test voor andere soorten specimen zijn onbekend.
- Omdat detectie van groep-B-streptokokken afhankelijk is van het aantal organismen dat in het monster aanwezig is, zijn betrouwbare resultaten afhankelijk van de manier waarop specimen worden afgenomen, gehanteerd en bewaard.
- Foutieve testresultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimen, technische fouten of het door elkaar halen van monsters. Bovendien kunnen vals-negatieve resultaten voorkomen wanneer het aantal organismen in het specimen lager is dan de analytische gevoeligheid van de test.
- Testen mag alleen worden gedaan door medewerkers die zijn getraind in het gebruik van het NeuMoDx System.
- Als de monsterverwerkingscontrole niet amplificeert en het resultaat van de NeuMoDx GBS Assay Negative (Negatief) is, wordt er een ongeldig resultaat (Indeterminate [Onbepaald] of Unresolved [Onbekend]) gerapporteerd en moet de test worden herhaald.
- Een positief testresultaat is niet altijd een indicatie voor de aanwezigheid van levende organismen. Het duidt echter wel op de vermoedelijke aanwezigheid van DNA van groep-B-streptokokken.
- Negatieve resultaten sluiten de aanwezigheid van GBS niet uit en mogen niet worden gebruikt als enige onderbouwing voor behandeling of andere beslissingen over de behandeling van de patiënt.
- De kolonisatie van GBS tijdens de zwangerschap kan intermitterend, aanhoudend of voorbijgaand zijn. De klinische bruikbaarheid van GBS-screening neemt af als de test langer dan vijf weken voor de bevalling wordt uitgevoerd.
- De NeuMoDx-GBS-test is niet geschikt voor het meten van de vatbaarheid. Voor de uitvoering van vatbaarheidstesten, aanbevolen voor vrouwen die allergisch zijn voor penicilline, zijn kweekisolaten nodig.

- Omdat er geen stammen/isolaten van GBS bekend zijn waarop het *pcsB*-gen ontbreekt, kan de aanwezigheid van een dergelijke stam leiden tot een foutief resultaat wanneer de NeuMoDx GBS Test Strip wordt gebruikt.
- Mutaties in bindingsgebieden van primers/probe kunnen invloed hebben op de detectie wanneer de NeuMoDx GBS Test Strip wordt gebruikt.
- De resultaten van de NeuMoDx GBS Assay moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie. De test is niet bedoeld om dragers van groep-B-*streptokokken* te onderscheiden van mensen met een ziekte door streptokokken. Testresultaten kunnen worden beïnvloed door gelijktijdige behandeling met antibiotica, omdat GBS-DNA nog steeds kan worden gedetecteerd na antimicrobiële behandeling.
- Gebruik de goede laboratoriumpraktijken, zoals het aantrekken van nieuwe handschoenen bij het hanteren van specimens van verschillende patiënten, om besmetting van specimens te voorkomen.

RESULTATEN

Verwachte waarden - prevalentie

Ongeveer 10-40% van alle zwangere vrouwen zijn gekoloniseerd met GBS. Door laat in de zwangerschap tijdens prenatale zorg (doorgaans 35-37 weken) zowel vaginale als rectale kweken te screenen op GBS, kan worden bepaald welke vrouwen waarschijnlijk tijdens de bevalling met GBS worden gekoloniseerd. Tijdens het klinische vergelijkende onderzoek werden 1193 Lim-bouillonmonsters in het onderzoek opgenomen en getest in drie geografisch gespreide laboratoria in de Verenigde Staten. De algemene prevalentie van GBS in deze studie, gebaseerd op de geijkte kweekbepalingsresultaten die als referentiemethode wordt geleverd voor alle onderzochte monsters, was 21,9% (261/1193) met een 95% BI van (19,6%-24,3%), berekend aan de hand van de betrouwbaarheidsintervalmethode met een score van 95% volgens CLSI-richtlijn EP12-A2.¹⁰ De werkelijke prevalentie kan per geografische locatie verschillen, afhankelijk van de lokale patiëntenpopulaties.

NeuMoDx 288/96 Molecular Systems

Beschikbare resultaten kunnen worden bekeken of afgedrukt vanuit het tabblad 'Results' (Resultaten) in het venster Results (Resultaten) op het aanraakscherm van het NeuMoDx System.

De testresultaten worden automatisch gegenereerd door de software van het NeuMoDx System. Een testresultaat kan worden gerapporteerd als Negative (Negatief), Positive (Positief), Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend), afhankelijk van de amplificatiestatus van het doelmateriaal en de monsterverwerkingscontrole. Resultaten worden gerapporteerd op basis van het beslissingsalgoritme in *tabel 1*.

Tabel 1: Beslissingsalgoritme NeuMoDx GBS Assay

Resultaat	GBS C _t	Monsterverwerkingscontrole (SPC1) C _t
Positive (Positief)	9 < C _t < 37 And (En) EP > 3000	N.v.t.
Negative (Negatief)	N.v.t. OR (OF) C _t < 9 OR (OF) > 37	25 < C _t < 35 And (En) EP > 2000
Indeterminate (Onbepaald)	N.v.t. SYSTEM ERROR NOTED (SYSTEEMFOUT OPGEMERKT)	N.v.t. SYSTEM ERROR NOTED (SYSTEEMFOUT OPGEMERKT)
Unresolved (Onbekend)	Not detected (Niet gedetecteerd)	Not detected (Niet gedetecteerd)

EP = End Point Fluorescentie (Eindpunt fluorescent) (na correctie van de baseline)

Kwaliteitscontrole

De regelgeving in de Amerikaanse Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) stelt dat het laboratorium verantwoordelijk is voor het beschikken over controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet het laboratorium het aantal, het type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen met behulp van geverifieerde prestatiespecificaties voor een niet-gemodificeerd, door de FDA goedgekeurd testsysteem (42 CFR, deel 493.1256).

1. Externe-controlematerialen worden niet door NeuMoDx Molecular, Inc. geleverd; het laboratorium moet geschikte controles selecteren en valideren.
Aanbevolen positieve controle: 10 µl AcroMetrix™ GBS Positive Control (Thermo Fisher Scientific REF 960041) verdund in 1 ml Lim-bouillon.
Aanbevolen negatieve controle: 1 ml Lim-bouillon zonder inoculatie.
2. Elke NeuMoDx GBS Test Strip bevat de specifieke primers en probe voor monsterverwerkingscontrole 1 (Sample Process Control, SPC1). Dankzij deze monsterverwerkingscontrole kan het systeem de effectiviteit van de DNA-extractie- en PCR-amplificatieprocessen controleren.
3. Een Positive (Positief) testresultaat dat wordt gerapporteerd voor een negatieve-controlemonster duidt op besmetting van het specimen. Raadpleeg de *gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor advies over probleemoplossing.

4. Een Negative (Negatief) resultaat dat wordt gerapporteerd voor een positieve-controlemonster kan erop wijzen dat er een probleem is met de reagentia of het instrument.

Ongeldige resultaten

Als een test wordt uitgevoerd met het NeuMoDx System en geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend), afhankelijk van de fout die is opgetreden.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) als er een systeemfout wordt gedetecteerd tijdens de verwerking van het monster. Wanneer een resultaat als Indeterminate (Onbepaald; IND) wordt gerapporteerd, wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Unresolved (Onbekend) als er geen doel is gedetecteerd en er geen amplificatie van de monsterverwerkingscontrole heeft plaatsgevonden. Dit wijst mogelijk op een reagensdefect of de aanwezigheid van remmers. Wanneer een resultaat als Unresolved (Onbekend; UNR) wordt gerapporteerd, wordt aanbevolen om de test opnieuw uit te voeren.

PRESTATIEKENMERKEN

Klinische prestaties

De prestatiekenmerken zijn bepaald tijdens een verkennend klinisch vergelijkend onderzoek dat in drie (3) geografisch gespreide laboratoria is uitgevoerd voor een vergelijkende beoordeling van de prestaties van de NeuMoDx GBS Assay, geïntegreerd in het NeuMoDx 288 Molecular System, vergeleken met de gebruikelijke kweekmethoden die worden aanbevolen door het Center for Disease Control (CDC) om de aanwezigheid van GBS aan te tonen in subkweken van verrijkte Lim-bouillon. In het kader van standaard routinematige screening hebben zorgverleners specimens die geschikt waren voor het onderzoek afgenomen bij zwangere vrouwen, zoals aanbevolen door de CDC bij een zwangerschap van 35-37 weken.

De afgenomen vaginale/rectale uitstrijkjes zijn in een geschikt transportmedium naar de laboratoria vervoerd en vervolgens door laboranten geïnculeerd in een selectief Lim-bouillonmedium ter voorbereiding op een incubatieperiode van 18-24 uur. Na de incubatieperiode en routinetesten werden de overblijvende Lim-bouillonmonsters verder gekweekt op een agarplaat met schapenbloed, zoals aanbevolen door de in 2010 gepubliceerde CDC-procedures voor verwerking van klinische specimens voor het kweken van GBS. De agarplaten werden maximaal 48 uur geïncubeerd en gecontroleerd op organismen die kunnen wijzen op de aanwezigheid van GBS. Bij vermoedelijke kolonies werd gramkleuring toegepast en de grampositieve kokkenkolonies werden getest op catalaseproductie; de grampositieve kokkenkolonies die negatief werden getest op catalaseproductie werden verder onderzocht met behulp van een latexagglutinatie test voor groepering van streptokokken om de aanwezigheid van GBS te bepalen. De klinische prestaties zijn gebaseerd op 1193 specimens met complete, geldige en conforme resultaten die in de studie zijn opgenomen en hieronder zijn samengevat in *tabel 2* en *tabel 3* hieronder. De onder- en bovengrenzen van het weergegeven 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn berekend aan de hand van de betrouwbaarheidsintervalmethode met een score van 95%.

Tabel 2: Overzicht klinische prestaties NeuMoDx GBS Assay

Overzicht klinische locatie		Kweek-/referentiemethode		
		Positive (Positief)	Negative (Negatief)	Totaal
NeuMoDx GBS	Positive (Positief)	253	37	290
	Negative (Negatief)	8	895	903
	<i>Totaal</i>	261	932	1193

Gevoeligheid = 96,9%
95% BI (94,1-98,4)

Specificiteit = 96,0%
95% BI (94,6-97,1)

Tabel 3: Klinische prestaties van de NeuMoDx GBS Assay per locatie

Locatie	n	Gevoeligheid (95% BI) ^a	Specificiteit (95% BI) ^a	Prevalentie ^b (95% BI) ^a
A	351	92,4% 73/79 (84,4-96,5)	96,7% 263/272 (93,8-98,3)	22,5% 79/351 (15,1-22,2)
B	400	98,4% 62/63 (91,5-99,7)	94,4% 318/337 (91,4-96,4)	15,8% 63/400 (10,8-17,0)
C	442	99,2% 118/119 (95,4-99,9)	97,2% 314/323 (94,8-98,5)	26,9% 119/442 (18,2-24,7)
Totaal	1193	96,9% 253/261 (94,1-98,4)	96,0% 895/932 (94,6-97,1)	21,9% 261/1193 (19,6-24,3)

^a De onder- en bovengrenzen van het weergegeven 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn berekend aan de hand van de betrouwbaarheidsintervalmethode met een score van 95%.

^b Prevalentieberekeningen op basis van resultaten van referentiemethoden die zijn verkregen aan de hand van door het CDC aanbevolen procedures voor de verwerking van klinische specimens voor het kweken van groep-B-streptokokken. (Gepubliceerd in 2010)

Daarnaast zijn nog 100 klinische monsters intern getest om aan te tonen dat de gevoeligheid en specificiteit van de NeuMoDx GBS Assay, geïntegreerd in het NeuMoDx 96 Molecular System, gelijk zijn aan de prestaties als onderdeel van het NeuMoDx 288 Molecular System die eerder zijn vastgesteld tijdens de klinische studie.

Gevoeligheid

De analytische gevoeligheid van de NeuMoDx GBS Assay met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip werd bepaald door het testen van vijf verschillende gehalten aan GBS (ATCC BAA-611, serotype V), bereid uit vijf onafhankelijke klinische negatieve sets met het NeuMoDx 288 Molecular System. Het onderzoek werd uitgevoerd op niet-opvolgende dagen met meerdere systemen, waarbij elk systeem tien replica's per gehalte per dag verwerkte. Een unieke partij van elk van de volgende: de NeuMoDx GBS Test Strip, NeuMoDx Extraction Plate en NeuMoDx Lysis Buffer 4 is op elk systeem getest. De detectiepercentages zijn weergegeven in *tabel 4*. De LoD is vastgesteld op 500 CFU/ml en bevestigd door tests met het NeuMoDx 96 Molecular System met behulp van de trefpercentagemethode om een detectie van $\geq 95\%$ op LoD-niveau te bevestigen.

Tabel 4: Positieve detectiepercentages van monsters die zijn gebruikt voor het bepalen van de LoD van de NeuMoDx GBS Assay

GBS CFU/ml	Aantal geldige tests	Aantal positieve	Aantal negatieve	Detectiepercentage
1000	60	60	0	100%
500*	60	60	0	100%
200	60	53	7	88%
100	60	35	25	58%
0	60	0	60	0%

*gelijk aan 20 CFU/test

Met de NeuMoDx GBS Assay, geïntegreerd in de NeuMoDx GBS Test Strip, werden alle belangrijkste serotypes van groep-B-streptokokken gedetecteerd, waaronder de vier klinisch meest relevante. De twaalf verschillende GBS-bacteriestammen verspreid over de serotypes die zijn getest met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip zijn weergegeven in *tabel 5*.

Tabel 5: Geteste CBS-serotypes

GBS-serotype	GBS-stam	ATCC/BEI#	Concentratie (CFU/ml) met 100% detectie
Ia	A909	ATCC: BAA-1138	1500
Ib	H36b	ATCC: BAA-1174	1000
II	MNZ933	BEI: NR-43896	400
III	MNZ938	BEI: NR-43897	400
Ic	CDC 55700	ATCC: 27591	800
IV	2011201884	ATCC: BAA-2673	800
VI	2010228816	ATCC: BAA-2671	800
VII	4832-06	ATCC: BAA-2670	800
VIII	5030-08	ATCC: BAA-2669	800
IX	7509-07	ATCC: BAA-2668	800
Niet-hemolytisch	NCTC 8181	ATCC: 13813	800
TX klinisch isolaat 2012	SGBS030	BEI: NR-44144	800

Analytische specificiteit en kruisreactiviteit

De analytische specificiteit is aangetoond door 136 organismen die vaak voorkomen in de urinewegen en het spijsverteringskanaal, evenals soorten die fylogenetisch verwant zijn aan GBS, te screenen op kruisreactiviteit op het NeuMoDx 288 Molecular System met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 5 tot 6 organismen en getest bij een hoge concentratie (bacterie $6 - 9 \times 10^6$ CFU/ml; virussen $1 \times 10^6 - 1 \times 10^7$ kopieën/ml). Geen van de gescreende organismen vertoonde kruisreactiviteit tijdens het uitvoeren van de NeuMoDx GBS Assay. De geteste organismen staan in *tabel 6*.

Tabel 6: Gebruikte pathogenen voor het aantonen van analytische specificiteit

Bacteriën, gisten en parasieten		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella enterica</i> (serovar Minnesota)	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Streptococcus salivarius</i>	<i>Alcaligenes faecalis</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Achromobacter xerosis</i>
<i>Moraxella</i> (Branhamella) <i>catarrhalis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>	<i>Rhodospirillum rubrum</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Enterococcus avium</i>	<i>Neisseria subflava</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Streptococcus mitis</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Gemella haemolysans</i>	<i>Corynebacterium xerosis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Kingella kingae</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Rahnella aquatilis</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Moraxella lacunata</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Streptomyces griseus</i>
<i>Salmonella enterica</i> (serovar Typhi)	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Brevibacterium linens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>
<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	<i>Deinococcus radiodurans</i>	<i>Dexia gummosa</i>
<i>Providencia stuartii</i>	<i>Pseudomonas protegens</i>	<i>Veillonella parvula</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Corynebacterium genitalium</i>	<i>Corynebacterium</i> , strain HFH0082
<i>Aerococcus viridans</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria lactamica</i>	<i>Lactobacillus jensenii</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	<i>Streptococcus canis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>
<i>Kingella denitrificans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Streptococcus uberis</i>
<i>Neisseria perflava</i>	<i>Chromobacterium violaceum</i>	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Moraxella osloensis</i>	<i>Candida krusei</i>	Virussen
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero C	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CMV*
<i>Neisseria meningitidis</i> Sero A	<i>Corynebacterium urealyticum</i>	EBV (HHV-4)
<i>Streptococcus anginosus</i> (Grp C)	MRSA	HSV1*
<i>Streptococcus bovis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	HSV2*
<i>Streptococcus intermedius</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	VZV (HHV 3)*
<i>Neisseria meningitidis</i> M158, groep D	<i>Mobiluncus mulieris</i>	HPV-16*
<i>Neisseria flavescens</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	JC-virus*
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	<i>Campylobacter jejuni</i>	BK-virus
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Haemophilus ducreyi</i>	HHV-6A
<i>Lactobacillus lactis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	HHV-6B
<i>Haemophilus influenzae</i> type B	<i>Mycoplasma genitalium</i>	HHV-7
<i>Salmonella newport</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	HHV-8
<i>Shigella flexneri</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Enterococcus dispar</i>	
<i>Enterococcus durans</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Enterococcus</i> sp. (ATCC® 202155™)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	

* Getest bij 10 ng/ml

Interfererende stoffen - commensale organismen

De NeuMoDx GBS Assay is getest op interferentie in de nabijheid van organismen die niet tot de doelsoort behoren (en gelijktijdig voorkomen in het urogenitale kanaal). Hiervoor werden de resultaten van de assay beoordeeld bij lage gehalten aan GBS met het NeuMoDx 288 Molecular System. Voor dit onderzoek werd dezelfde groep van 136 organismen [tabel 6] gebruikt als voor het beoordelen van de kruisreactiviteit. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 5 tot 6 in klinisch negatieve Lim-bouillon en verrijkt met 1200 CFU/ml gekweekte GBS. De detectie van groep-B-streptokokken werd in alle groepen getest en gevalideerd. Er werd geen interferentie waargenomen door commensale organismen.

Endogene en exogene stoffen die werden aangetroffen in klinische specimen met GBS

De werking van de NeuMoDx GBS Assay is beoordeeld met het NeuMoDx 288 Molecular System bij de aanwezigheid van exogene en endogene interfererende stoffen die vaak worden aangetroffen in klinische specimen met GBS. Van elk van de interfererende endogene en exogene stoffen die hieronder worden genoemd in tabel 7 werd 1200 CFU/ml of 4000 CFU/ml toegevoegd aan gegroepeerde klinisch negatieve Lim-bouillon monsters met GBS. De 20 exogene en 6 endogene stoffen die met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip op interferentie waren getest, veroorzaakten op geen enkel niveau een nadelig effect op de detectie van GBS, waardoor de betrouwbaarheid van de NeuMoDx GBS Assay opnieuw werd aangetoond.

Tabel 7: Geteste exogene en endogene interfererende stoffen

Exogene stoffen			Endogene stoffen
Monistat®-crème	Dulcolax®-zetabletten	K-Y™ Jelly	Menselijk vruchtwater
Yeast Gard Advanced™ (douche)	Fleet®-klysma	McKesson-gel	Menselijk volbloed
Metamucil®-vezelsupplement	Preparation H®-crème	Zaaddodend schuim	Menselijke urine
Ex-lax® (stukjes chocola)	Vagisil™-poeder	Hydraterende lotion	Menselijk fecaal monstermateriaal
Phillips®-magnesiummelk	Norforms®-zetabletten	Neutrogena®-lichaamsolie	Slijm
Pepto-Bismol™	FDS®-deodorantspray	Gold Bond®-poeder	Menselijk genomisch DNA
Kaopectate®	New Mama Bottom Spray		

Precisie

Er zijn kwalitatieve testen uitgevoerd met het NeuMoDx 288 Molecular System met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip waarbij 2 runs per dag werden uitgevoerd, verdeeld over 3X-systemen gedurende 12 niet-opeenvolgende dagen. Deze intralaboratoriumprecisietesten werden uitgevoerd door 2 laboranten met reagentia uit 2 partijen. Per run werden drie replica's getest voor elk van de vijf afzonderlijke niveaus. Deze worden weergegeven in tabel 8 (True Negative, Low Negative, Moderate Negative, Low Positive en Moderate Positive [Echt-negatief, Laag-negatief, Matig-negatief, Laag-positief en Matig-positief]), in totaal 15 specimen per run per systeem. De specimen werden bereid door gekweekte GBS toe te voegen aan verdeelde, resterende, negatief gescreende klinische Lim-bouillon. Per uitgevoerde run werden naast de 15 specimen een positieve en een negatieve externe controle verwerkt. In totaal zijn er 72 runs en 1224 tests uitgevoerd voor dit onderzoek, inclusief de externe controles. Tabel 9 geeft de vergelijking tussen instrumenten weer. Tabel 10 geeft de precisie weer van de laboranten.

Tabel 8: Panel intralaboratoriumprecisie

Panelonderdeel	Getest niveau	GBS (CFU/ml)
Moderate Positive (Matig-positief; MP)	3-4x-LoD	1600
Low Positive (Laag-positief; LP)	1-2x-LoD	600
Moderate Negative (Matig-negatief; MN)	> 10-voudige verdunning van 1x-LoD	40
Low Negative (Laag-negatief; LN)	> 100-voudige verdunning van 1x-LoD	4
True (Blank) Negative [Waar-(Blanco)-negatief; TN]	0	0

Tabel 9: Kwalitatieve resultaten van de studie naar binnen-laboratoriumprecisie (bij meerdere instrumenten)

Niveau	Instrument 1	Instrument 2	Instrument 3	Totaal
	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief	Percentage positief
MP	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)
LP	100% (72/72)	95,8% (69/72)	97,2% (70/72)	97,7% (211/216)
	Percentage negatief	Percentage negatief	Percentage negatief	Percentage negatief
MN	77,7% (56/72)	86,1% (62/72)	83,3% (60/72)	82% (178/216)
LN	97,2% (70/72)	100% (72/72)	98,6% (71/72)	98,6% (213/216)
TN	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (72/72)	100% (216/216)

Tabel 10: Analyse kwantitatieve GBS-parameters van de intralaboratoriumprecisie (van meerdere laboranten)

Niveau	Eerste laborant					Tweede laborant					Gecombineerde gegevensset				
	Gedetecteerde pos/totaal	% Positief	Gem. CT	Std.af w.	% CV*	Gedetecteerde pos/totaal	% Positief	Gem. CT	Std.af w.	% CV	Gedetecteerde pos/totaal	% Positief	Gem. CT	Std.af w.	% CV
MP	108/108	100,0%	31,61	0,54	1,7%	108/108	100,0%	32,22	0,51	1,6%	216/216	100,0%	31,91	0,61	1,9%
LP	106/108	98,1%	34,16	0,68	2,0%	105/108	97,2%	34,39	0,72	2,1%	211/216	97,7%	34,27	0,71	2,1%
MN	20/108	18,5%	35,00	0,53	1,5%	18/108	16,7%	35,28	0,40	1,1%	38/216	17,6%	35,10	0,49	1,4%
LN	2/108	1,9%	35,49	0,12	0,3%	1/108	0,9%	35,03	N.v.t.		3/216	1,4%	35,33	0,28	0,8%
TN	0/108	0,0%	N.v.t.			0/108	0,0%	N.v.t.			0/216	0,0%	N.v.t.		

% CV: De variatiecoëfficiënt, 100* standaardafwijking/gem. CT.

Interlaboratoriumreproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de NeuMoDx GBS Assay, zoals geïntegreerd in het NeuMoDx 288 Molecular System, is met behulp van de NeuMoDx GBS Test Strip beoordeeld op 3 verschillende testlocaties door het testen van 5 replica's van een 4-delig panel in 5 dagen, wat resulteerde in 75 replica's per panelonderdeel. De panelmonsters zijn bereid door gekweekte GBS toe te voegen aan verdeelde, negatieve klinische Lim-bouillon om zo Low Negative (Laag-negatieve), Low Positive (Laag-positieve) en Moderate Positive (Matig-positieve) panelonderdelen te maken, waarbij de True Negative (Echt-negatieve) monsters (Blanco) geen GBS bevatten. De concentraties van de panelonderdelen kwamen overeen met dezelfde niveaus die hierboven worden genoemd in *tabel 8* en die worden gebruikt voor precisie (behalve het matig-negatieve monster). Op elke testdag werden ook een positieve en een negatieve externe controle verwerkt.

In totaal leverde het reproduceerbaarheidsonderzoek 4 ongeldige resultaten op. Van elk van de 4 concentraties gaf één replica het resultaat 'Indeterminate' (Onbepaald) op dezelfde testdag (dag 2) op locatie B. Na herhaling van de test gaven 2 van de 4 monsters een geldig, correct resultaat; de resterende twee monsters gaven een tweede keer het resultaat 'Indeterminate' (Onbepaald) voordat ook deze monsters resulteerden in een geldig, correct resultaat. Het overeenstemmingspercentage met de verwachte resultaten voor de panelonderdelen van alle locaties wordt hieronder weergegeven in *tabel 11*.

Tabel 11: Overzicht interlaboratoriumreproduceerbaarheid van de prestaties van de NeuMoDx GBS Assay

Concentratie panelonderdelen	Locatie 1 (A)	Locatie 2 (B)	Locatie 3 (D)	Totale overeenstemming (BI 95%) ^a
Moderate Positive (Matig-positief)	25/25	25/25	25/25	100% (75/75) (95,1-100)
Low Positive (Laag-positief)	24/25	25/25	24/25	97,3% (73/75) (90,8-99,3)
Low Negative (Laag-negatief)	25/25	25/25	24/25 ^b	98,7% (74/75) (92,8-99,8)
Blank Negative (Blanco-negatief)	25/25	25/25	25/25	100% (75/75) (95,1-100)

^a De onder- en bovengrenzen van het weergegeven 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn berekend aan de hand van de betrouwbaarheidsintervalmethode met een score van 95%.

^b De concentratie laag-negatieve monsters werd naar verwachting ~ 5% van de tijd gedetecteerd als positief.

Versleping en kruisbesmetting

Er is onderzoek gedaan naar mogelijke versleping en kruisbesmetting van monsters met het NeuMoDx 288 Molecular System en de NeuMoDx GBS Test Strip. Tijdens het eerste deel van de tweedelige studie werd beoordeeld welk effect de afwisseling met monsters die grote hoeveelheden GBS-doelmateriaal bevatten (1×10^7 CFU/ml) had op GBS-negatieve monsters. De positieve en negatieve monsters werden zodanig geplaatst dat elk negatief monster zich naast een hoogpositief monster bevond. Tijdens het tweede deel van dit onderzoek werden alle negatieve monsters verwerkt direct nadat alle monsters met een hoge GBS-concentratie verwerkt waren. Er werd geen besmetting waargenomen bij negatieve monsters die gelijktijdig met hoogpositieve monsters waren verwerkt, of bij negatieve monsters die na monsters met een hoge GBS-concentratie waren verwerkt. Dit toont aan dat er geen versleping en/of kruisbesmetting heeft plaatsgevonden.

Effectiviteit van controle

De effectiviteit van de monsterverwerkingscontrole werd beoordeeld met behulp van het NeuMoDx 288 Molecular System. Deze controle is onderdeel van de NeuMoDx GBS Test Strip en is bedoeld om procedurefouten of remmende factoren te detecteren die invloed hebben op de werking van de NeuMoDx GBS Assay. De geteste condities zijn representatief voor kritische procedurefouten die kunnen optreden tijdens de verwerking van monsters en *mogelijk niet worden gedetecteerd* door de ingebouwde sensoren waarmee de werking van het NeuMoDx System wordt gecontroleerd. Dit werd beoordeeld door het simuleren van een storing tijdens verschillende procedurestappen van monsterverwerking om een mogelijke systeemfout te simuleren, en door monsters te verrijken met een bekende remmer om te beoordelen welk beperkend effect een inefficiënte remmer heeft op detectie door de monsterverwerkingscontrole (zie tabel 12). In gevallen waarbij de verwerkingsfouten geen nadelig effect hadden op de werking van de monsterverwerkingscontrole (NO WASH/NO WASH BLOWOUT (GEEN WASH/GEEN WASH-LEK)), werd de test herhaald met positieve GBS-monsters (van 400 CFU/ml) om te controleren of de procedurefout ook GEEN nadelig effect had op de detectie van GBS-doelmateriaal. Tabel 12 bevat een overzicht van de resultaten van de verificatietest naar de effectiviteit van de controle.

Tabel 12: Gegevensoverzicht van effectiviteit van de controle

Conditie	Verwacht resultaat	Waargenomen resultaat
Normal Processing (Normale verwerking)	Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
Normal Processing + Inhibitor (Normale verwerking + remmer)	Unresolved (Onbekend)	Unresolved (Onbekend)
No Wash Reagent (Geen Wash-reagens)	Unresolved (Onbepaald) of Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
No Wash Blowout (Geen Wash-lek)	Unresolved (Onbepaald) of Negative (Negatief)	Negative (Negatief)
No Release Reagent (Geen Release-reagens)	Indeterminate (Onbepaald)	Indeterminate (Onbepaald)
No PCR Master Mix Reagents (Geen PCR Master Mix-reagentia)	Indeterminate (Onbepaald)	Indeterminate (Onbepaald)

Stabiliteit van het monster in het instrument

Er werden monsters met verschillende afnamedatum verwerkt met het NeuMoDx 288 Molecular System op 'tijdstip 0' en 'tijdstip 24' om de stabiliteit van monsters in het instrument te bepalen voor de NeuMoDx GBS Assay. Er werden zowel klinisch GBS-positieve als -negatieve monsters verwerkt en daarna 24 uur achtergelaten op de systeemwerktafel voordat ze een tweede keer werden verwerkt. Bij de 23 geteste GBS-negatieve monsters werd 100% overeenstemming waargenomen tussen de resultaten uit de eerste test (tijdstip 0) en de test die 24 uur later werd uitgevoerd (tijdstip 24) [tabel 13]. Na 24 uur gaven op één na alle positieve monsters een positief resultaat van 95,8% overeenstemming met de verwachte resultaten.

Tabel 13: Gegevensoverzicht stabiliteit van monsters in het instrument

		Bevestigde positieve monsters (Monsters A)		Bevestigde negatieve monsters (Monsters A)	
		# Positief	# Negatief	# Positief	# Negatief
Test 1	Tijdstip 0	23	0	0	23
Test 2	Tijdstip 24	22	1*	0	23
% Overeenstemming		95,8		100	

**Eén monster gaf in eerste instantie een positief resultaat op tijdstip 0; uit nader onderzoek bleek dat het monster foutpositief was vanwege een laag gehalte aan GBS-DNA of niet-levensvatbaar cellulair materiaal, omdat er door de referentielaboratoria geen groei van GBS werd waargenomen bij de kweek.*

LITERATUUR

- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. In Surveillance Summaries, November 20, 1992. MMWR 1992; 41:25–32.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342:15–20.

3. CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations—United States, 2003–2005. MMWR 2007;56: 701–5.
4. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. JAMA 2008; 299:2056–65.
5. CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. MMWR 2009; 58:109–12.
6. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report Emerging Infections Program Network Group B Streptococcus, 2014
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guideline from CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report, November 19, 2010;59(No. RR-10);1-23
8. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. Richmond JY and McKinney RW, Fifth edition (2009). HHS Publication number (CDC) 21-1112.
9. Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014.
10. Clinical And Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP12-A2; 2008.

HANDELSMERKEN

NeuMoDx™ en NeuDry™ zijn handelsmerken van NeuMoDx Molecular, Inc.
 TaqMan® is een gedeponoerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.

AcroMetrix™ is een handelsmerk van Thermo Fisher Scientific.



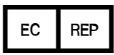











Monistat® is een gedeponoerd handelsmerk van Pfizer, Inc.
 Yeast Gard Advanced™ is een handelsmerk van Lake Consumer Products, Inc.

Metamucil® is een gedeponoerd handelsmerk van Procter & Gamble.

Ex-lax® is een gedeponoerd handelsmerk van GSK plc.
 Phillips® is een gedeponoerd handelsmerk van Bayer.
 Kaopectate® is een gedeponoerd handelsmerk van SANOFI.
 Neutrogena® is een gedeponoerd handelsmerk van Johnson & Johnson Consumer, Inc.

Dulcolax® is een gedeponoerd handelsmerk van SANOFI.
 Fleet® is een gedeponoerd handelsmerk van C.B. Fleet Company.
 Preparation H® is een gedeponoerd handelsmerk van Pfizer, Inc.
 Vagisil™ is een handelsmerk van COMBE, Inc.
 Norforms® is een gedeponoerd handelsmerk van C.B. Fleet Company.
 FDS® is een gedeponoerd handelsmerk van WellSpring Pharmaceutical Corp.
 K-Y™ Jelly is een handelsmerk van Reckitt Benckiser Group.
 Pepto-Bismol™ is een handelsmerk van Procter & Gamble.
 Gold Bond® is een gedeponoerd handelsmerk van SANOFI.

SYMBOLEN

SYMBOOL	BETEKENIS
R only	Gebruik uitsluitend op voorschrift
	Fabrikant
	<i>In-vitro</i> diagnostisch medisch hulpmiddel
	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Catalogusnummer
	Batchcode
	Uiterste gebruiksdatum
	Temperatuurbeperving
	Vochtigheidsbeperving
	Niet hergebruiken
	Inhoud voldoende voor <n> tests
	Raadpleeg de gebruikshandleiding
	Voorzichtig
	Biologische risico's
	CE-markering



NeuMoDx Molecular, Inc.
1250 Eisenhower Place
Ann Arbor, MI 48108, VS

Sponsor (AUS):
QIAGEN Pty Ltd
Level 2 Chadstone Place
1341 Dandenong Rd
Chadstone VIC 3148
Australië



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Nederland



Technische ondersteuning/alertheidsmeldingen: support@qiagen.com

Patent: www.neumodx.com/patents