

REF 201902 NeuMoDx™ Strep A/C/G Vantage Test Strip

R only

VOORZICHTIG: Voor VS: uitsluitend bestemd voor export

IVD Voor *in-vitro* diagnostisch gebruik met de NeuMoDx 288 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 [REF 500100]

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van NeuMoDx 96 Molecular System voor gedetailleerde instructies; O/N 40600317 [REF 500200] or P/N 40600655 [REF 500201]

BEOOGD GEBRUIK

De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay, zoals uitgevoerd op het NeuMoDx 96 Molecular System en het NeuMoDx 288 Molecular System, is een snelle, geautomatiseerde, kwalitatieve *in vitro* nucleïnezuuramplificatietest voor de directe detectie en differentiatie van *Streptococcus pyogenes* (groep A β -hemolytisch *Streptococcus* [GAS]) en *Streptococcus dysgalactiae* (pyogenische groep C en G β -hemolytische *Streptococcus*, inclusief subsp. *dysgalactiae* groep C, en *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* groep C en G [GCS/GGS]) in keeluitstrijkjes verkregen van patiënten met tekenen en symptomen van faryngitis. De assay maakt gebruik van realtime polymerasekettingreactie (PCR) voor de afzonderlijke detectie van DNA van *Streptococcus pyogenes* en *Streptococcus dysgalactiae* in keeluitstrijkjes. De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay is bedoeld om te worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van GAS en GCS/GGS- infecties bij symptomatische patiënten, maar niet als leidraad voor of het volgen van de behandeling van GAS of GCS/GGS-infecties. Bijkomende kweken kunnen nodig zijn om organismen te herstellen ten behoeve van epidemiologische typering of voor verdere vatbaarheidstesten.

SAMENVATTING EN UITLEG

De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay is ontwikkeld voor de gelijktijdige detectie en differentiatie GAS en GCS/GGS DNA. De assay richt zich op het gebied voor het LPXTG-patroon-celwand-verankeringsdomein-bevattende eiwit in het GAS-genoom en de sequentie voor het Nisine resistentie-eiwit die aanwezig is in GCS/GGS-genoom. Voor de detectie van GAS- en/of GCS/GGS DNA met de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay wordt een keeluitstrijkje genomen in een vloeibaar Amies-transportmedium. Ter voorbereiding op het testen wordt het buisje met het vloeibare Amies-transportmedium op hiervoor bestemde monsterdragers geplaatst en op het NeuMoDx System geladen om met de verwerking te beginnen. Van elk uitstrijkje mengt het NeuMoDx System een aliquot van 50 μ l van het Amies-transportmedium met NeuMoDx Lysis Buffer 6 en voert vervolgens automatisch alle stappen uit die nodig zijn voor de extractie van het beoogde nucleïnezuur, het voorbereiden van het geïsoleerde DNA voor realtime PCR-amplificatie en, indien aanwezig, het amplificeren en detecteren van de amplificatieproducten (gedeelten van de *beoogde* gensequenties van de GAS, GCS of GGS-genomen).

De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay omvat een DNA-monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC1) als hulpmiddel voor het opsporen van mogelijke remmers en fouten van het NeuMoDx System of van reagentia die tijdens de extractie- en het amplificatieprocessen kunnen optreden.

Infectie met *Streptococcus pyogenes*, een bèta-hemolytische bacterie die behoort tot de Lancefield serogroep A, ook bekend als groep A streptokokken (GAS), veroorzaakt een groot aantal verschillende ziekten bij de mens. *S. pyogenes* is een alomtegenwoordig organisme en de meest voorkomende bacteriële etiologie van acute faryngitis, of ontsteking van de farynx, gewoonlijk 'keelontsteking' genoemd. Keelontsteking komt vaker voor bij kinderen, ongeveer 20-30% van alle gevallen van keelontsteking. Ter vergelijking: het veroorzaakt ongeveer 5 tot 15% van de keelontstekingen bij volwassenen.^{1,2} Purulente complicaties van faryngitis treden meestal op bij patiënten die niet worden behandeld met antimicrobiële agentia, en zijn onder meer otitis media, sinusitis, peritonsillaire of retrofaryngeale abscessen, en suppuratieve cervicale adenitis. Niet-suppuratieve complicaties omvatten acute reumatische koorts (ARF) en acute glomerulonefritis.³

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (GCS/GCS) zijn normale commensale flora van de bovenste luchtwegen van de mens, en zijn vaak asymptomatische kolonisatoren van de huid, het maag-darmstelsel en de vrouwelijke voortplantingsorganen. Hierdoor wordt hun rol bij de ziektelast van streptokokken vaak ondergewaardeerd, omdat GCS/GGS vaak geassocieerd worden met hetzelfde spectrum van ziekten dat veroorzaakt wordt door *S. pyogenes*. Bij kinderen zijn deze organismen meestal betrokken bij infecties in de luchtwegen, in het bijzonder faryngitis. De daadwerkelijke incidentie van door groep C en G streptokokken veroorzaakte faryngitis is moeilijk te bepalen vanwege de frequentie van de asymptomatische kolonisatie. Niettemin impliceert overtuigend bewijs dat groep C en G streptokokken een feitelijke oorzaak van faryngitis zijn.²⁻⁴ GCS/GGS van menselijke oorsprong wordt nu beschouwd als één ondersoort, *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Een vergelijking van de volledige genoomsequentie van een klinisch isolaat van GGS, *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, met die andere soorten streptokokken toonde aan dat deze sequentie het nauwst verwant is met *S. pyogenes*, met een 72% gelijke frequentie.⁵ *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* heeft veel dezelfde factoren als *S. pyogenes*, waaronder het antifagocytische M-eiwit, streptolysine O, streptolysine S, streptokinase en één of meer pyrogene exotoxines die vergelijkbaar zijn met degene die betrokken zijn bij een toxische shock door streptokokken.⁵

Hoewel door streptokokken veroorzaakte faryngitis meestal zelfbeperkend is, is snelle en accurate detectie belangrijk omdat bekend is dat vroegtijdige behandeling met de juiste antibiotica de ernst en duur van de symptomen afneemt, overdracht van het organisme daalt en het risico op acute reumatische koorts wordt verkleind.³ Aangezien faryngitis meestal van virale oorsprong is, kan een nauwkeurige diagnose onnodig gebruik van antibiotica en een mogelijke ontwikkeling van antibioticaresistentie beperken. Diagnose op basis van klinische kenmerken alleen is echter moeilijk omdat GAS-symptomen overlappen met de symptomen van virale faryngitis. De 'gouden standaard' voor het detecteren van GAS in de pediatrische populatie is het kweken van een keeluitstrijkje op bloedagar. De relatief lange tijd tussen het verzamelen van het specimen en de uiteindelijke microbiologische diagnose (ongeveer 48 uur) beperkt echter de bruikbaarheid van deze methode voor routinematig gebruik in ambulante zorg. Sinds de jaren tachtig zijn snelle antigeen-detectietesten (RADT's) in de handel verkrijgbaar als middel voor GAS-detectie.^{6,7} Het voordeel van RADT's is dat ze snel kunnen worden uitgevoerd in de artspraktijk. Maar ondanks een goede specificiteit (> 95%), zijn RADT's vaak minder gevoelig (~ 86%) in vergelijking met een kweek.⁸ De aanhoudende behoefte aan hooggevoelige en snelle assays om te concurreren met kweekmethoden heeft de weg gebaand voor de ontwikkeling van moleculaire assays. Nucleïnezuuramplificatietest (NAAT)-methoden die zijn ontwikkeld voor de detectie van GAS hebben meestal een hogere gevoeligheid (> 90%) en een goede specificiteit (> 95%).⁸⁻¹⁰

De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay maakt een snelle, nauwkeurige detectie van groep A streptokokken en pyogenische groep C en G streptokokken mogelijk.

UITGANGSPUNT VAN DE PROCEDURE

Met de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay worden de technologieën van DNA-extractie met die van amplificatie/detectie gecombineerd met behulp van realtime PCR. Keeluitstrijkjes worden verzameld in verzamelbuisjes met vloeibaar transportmedium. Het NeuMoDx System zuigt automatisch een aliquot deel van het vloeibare Amies-uitstrijkje op en mengt dit met NeuMoDx Lysis Buffer 6 en de in de NeuMoDx Extraction Plate opgenomen 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 geïntegreerde monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC1) dient als hulpmiddel voor het opsporen van zowel mogelijke remmers als fouten van het systeem, het proces of de 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 cellyse en DNA-extractie uit te voeren en remmende stoffen te verwijderen. De vrijgekomen nucleïnezuuren worden opgevangen door paramagnetische deeltjes. De microbolletjes met de gebonden nucleïnezuuren 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. Het NeuMoDx System doordrenkt daarna de eigen NeuDry™-amplificatiereagentia met het geëluëerde DNA. Deze reagentia bevatten alle elementen die nodig zijn om de beoogde GAS- en GCS/GGS-doelen en een gedeelte van de SPC1-sequentie te amplificeren. Zo kunnen zowel de doel- als controle-DNA-sequenties tegelijkertijd worden geamplificeerd en gedetecteerd. Na reconstitutie van de gedroogde PCR-reagentia brengt het NeuMoDx System het bereide PCR-mengsel over naar één PCR-kamer (per specimen) van de NeuMoDx Cartridge. Amplificatie en detectie van de controle- en doel-DNA-sequenties (indien aanwezig) vinden plaats in de PCR-kamer. De NeuMoDx Cartridge, met inbegrip van de PCR-kamer, is zodanig ontworpen dat hij na realtime PCR het amplificaat vasthoudt, en zo het risico op besmetting na amplificatie vrijwel elimineert.

De geamplificeerde doelen worden realtime gedetecteerd met behulp van hydrolyseprobeverbindingen (meestal aangeduid met TaqMan®-verbindingen) die gebruikmaken van fluorogene, amplificaat-specifieke oligonucleotideproblemmoleculen 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 bedoeld om uit te 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 de fluorescentie kan toenemen.

Er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 470 nm en emissie: 510 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van GAS-DNA en er wordt een TaqMan-probe gebruikt die gemerkt is met een fluorofoor (Bekrachtiging: 585 nm en emissie: 610 nm) aan het 5'-uiteinde en een donkere quencher aan het 3'-uiteinde voor het detecteren van GCS/GGS-DNA. Voor de detectie van de monsterverwerkingscontrole is de TaqMan-probe gemerkt met een alternatieve fluorescerende kleurstof (bekrachtiging: 530 en emissie 555 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 kwalitatieve uitslag (POSITIVE [POSITIEF]/NEGATIVE [NEGATIEF]/INDETERMINATE (ONBEPaald)/UNRESOLVED [ONBEKEND]).

REAGENTIA/VERBRUIKSARTIKELEN

Meegeleverde materialen

REF	Inhoud	Tests per eenheid	Tests per pakket
209102	NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip <i>Gedroogde realtime-PCR-reagentia met specifieke TaqMan-probes en -primers voor GCS/GGS samen met specifieke TaqMan-probes en -primers voor monsterverwerkingscontroles.</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 monsterverwerkingscontroles</i>
401700	NeuMoDx Lysis Buffer 6*
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

*Opmerking: oudere versies van NeuMoDx System-software dan 1.8.0.0 herkennen NeuMoDx Lysis Buffer 6 als 'Lysis Buffer 4'. Zie de Gebruikshandleiding NeuMoDx Lysis Buffer 6 (O/N 40600406) voor gedetailleerde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen.


Benodigde instrumenten

NeuMoDx 288 Molecular System [REF 500100] of NeuMoDx 96 Molecular System [REF 500200 of 500201]

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

- Deze test is uitsluitend geschikt voor *in-vitro* diagnostisch gebruik in combinatie met NeuMoDx Systems.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet na de vermelde uiterste gebruiksdatum.
- Gebruik de reagentia niet als de verzegeling is verbroken of als de verpakking bij aankomst is beschadigd.
- Gebruik de verbruiksartikelen of reagentia niet als de beschermhoes bij levering is geopend of beschadigd.
- De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay is niet gevalideerd voor gebruik met conserveermiddelen.
- Neem uitstrijkjes alleen af in vloeibaar Amies of een vergelijkbare transportmedia. De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay is niet gevalideerd voor gebruik met andere transportmedia.
- Het minimale specimenvolume is afhankelijk van de grootte van het buisje of de specimenbuisjesdrager zoals aangegeven in de gebruiksaanwijzingen van het NeuMoDx 288 en 96 Molecular System (O/N 40600108 en 40600317/40600655).
- Het uitvoeren van een test met behulp van een NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip (bewaard bij 2-8 °C) bij keeluitstrijkjes van meer dan 2 dagen oud kan leiden tot ongedigde of foutieve resultaten.
- Voorkom besmetting van reagentia met microben en deoxyribonucleasen (DNase). U kunt het best steriele, DNase-vrije wegwerppipetten gebruiken bij het overbrengen van een specimen naar een tweede buisje. Gebruik voor elk specimen een nieuwe pipet.
- Hanteer of demonteer na het amplificatieproces geen NeuMoDx Cartridges om contaminatie te voorkomen. Haal onder geen enkele omstandigheid NeuMoDx Cartridges uit de afvalbak. De NeuMoDx Cartridge is ontworpen om contaminatie te voorkomen.
- Let goed op dat de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip, de aanvullende benodigde verbruiksartikelen en reagentia voor de test, de persoonlijke beschermingsuitrusting zoals handschoenen en een laboratoriumjas en het NeuMoDx System niet worden verontreinigd 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, de folielaag van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip of de NeuMoDx Extraction Plate of de bovenkant van de NeuMoDx Lysis Buffer 6 niet aanraakt; pak de verbruiksartikelen en reagentia alleen bij de zijanten vast.
- Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
- Pipetteer niet met de mond. Rook, drink of eet niet in ruimten waarin specimens of reagentia worden verwerkt.
- Behandel specimens altijd alsof ze infectieus zijn en volg procedures voor veilig werken in het laboratorium, zoals beschreven in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories*¹¹ en CLSI-document M29-A3.¹²
- Voer ongebruikte reagentia en afval af in overeenstemming met nationale, federale, provinciale en lokale regelgeving.
- Draag bij het werken met chemicaliën altijd een geschikte laboratoriumjas, wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril. Raadpleeg voor meer informatie de desbetreffende veiligheidsinformatiebladen (VIB's). Deze zijn online beschikbaar in handig en compact pdf-formaat op www.qiagen.com/safety, waar u de veiligheidsinformatiebladen voor elke NeuMoDx-kit en kitcomponent kunt vinden, bekijken en afdrukken.

VOORZORGSMAATREGELEN

NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip	
GEVAAR 	<p>Bevat: boorzuur.</p> <p>Gevaar Kan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind schaden.</p> <p>Voor gebruik speciale aanwijzingen raadplegen. Niet hanteren tot alle voorzorgsmaatregelen zijn gelezen en begrepen. Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen. Bij blootstelling of twijfel: Medische hulp inschakelen. In een vergrendelde opberging bewaren. Voer de inhoud/bak af naar een erkende stortlocatie in overeenstemming met lokale, regionale, nationale en internationale richtlijnen.</p>

Informatie bij noodgevallen

CHEMTREC

Buiten de VS en Canada +1 703-527-3887

Afvoeren

Voer af als gevaarlijk afval in overeenstemming met lokale en nationale wetgeving. Dit is ook van toepassing op ongebruikte producten. Volg de aanbevelingen in het veiligheidsinformatieblad (VIB).

OPSLAG, HANTERING EN STABILITEIT VAN HET PRODUCT

- Voor elk reagens zijn veiligheidsinformatiebladen (VIB's) beschikbaar (waar van toepassing) via www.qiagen.com/safety
- De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strips blijven in de primaire verpakking tot en met de vermelde uiterste gebruiksdatum op het productetiket stabiel bij 15-23 °C.
- Gebruik verbruiksartikelen en reagentia niet als de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
- Gebruik testproducten niet als de binnen- of buitenverpakking zichtbaar is beschadigd.
- Wanneer de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip geladen is, kan de strip maximaal 14 dagen op het NeuMoDx System blijven. De resterende levensduur van de teststrips wordt door de software gevolgd, en direct aan de gebruiker gemeld. Het systeem vraagt de gebruiker om teststrips die na de toegestane periode worden gebruikt te verwijderen.

AFNAME/TRANSPORT/OPSLAG VAN SPECIMENS

- De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip is getest met behulp van door artsen afgenomen keeluitstrijkjes. De werking bij andere dan de vermelde speciemens is niet beoordeeld.
- Bewaar afgenomen uitstrijkjes tijdens transport op de temperatuur die volgens de uitstrijkset wordt aanbevolen.
- Bewaar uitstrijkjes voorafgaand aan het testen maximaal 2 dagen bij 2-8 °C en maximaal 8 uur bij kamertemperatuur.

GEBRUIKSHANDLEIDING

Specimenafname/-transport

1. Door artsen afgenomen keeluitstrijkjes moeten in een vloeibaar Amies-transportmedium worden verzameld.
2. Specimens die niet binnen 8 uur worden getest, kunnen maximaal 2 dagen worden opgeslagen bij 2 tot 8 °C voordat ze worden getest.

Testvoorbereiding

1. Breng het barcodelabel voor het specimen aan op een specimenbuisje dat compatibel is met het NeuMoDx System. Het primaire verzamelbuisje kan worden gelabeld en direct op de specimendrager worden geplaatst. U kunt ook een aliquot van het vloeibare Amies-transportmedium naar een tweede buisje overbrengen om in het NeuMoDx System te verwerken.
2. Draai het uitstrijkje in de opvangbeker kort rond, zodat de inhoud gelijkmatig wordt verdeeld.
3. Als u het uitstrijkje in het primaire verzamelbuisje voor uitstrijkjes test, plaatst u het buisje met barcode in een drager voor specimenbuisjes in het NeuMoDx System. Zorg er daarbij voor dat de dop en het uitstrijkpreparaat zijn verwijderd. Laat geen uitstrijkpreparaat in het buisje achter.
4. Als u een secundair buisje gebruikt, breng dan $\geq 0,5$ ml aliquot van het vloeibare Amies-specimen over in een met een barcode gelabeld specimenbuisje dat compatibel is met de NeuMoDx 32-Tube Specimen Tube Carrier.

Bediening van het NeuMoDx System

Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288 en NeuMoDx 96 Molecular Systems (o/n 40600108 & 40600317/40600655) voor gedetailleerde instructies

1. Plaats NeuMoDx Test Strip Carrier(s) met NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip(s) en plaats de teststripdrager(s) met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
2. Plaats de benodigde verbruiksartikelen in de betreffende dragers van het NeuMoDx System als de software van het NeuMoDx System dat aangeeft. Laad de dragers voor verbruiksartikelen vervolgens met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System.
3. Vervang het NeuMoDx Wash Reagent en het NeuMoDx Release Reagent en leeg het primerafval en de container voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 288), de bak voor tipafval (alleen NeuMoDx 96) of de afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval (alleen NeuMoDx 96) als u de instructie hiervoor krijgt op het scherm van het NeuMoDx System.
4. Laad de specimenbuisjes in de toepasselijke specimenbuisjesdrager en controleer of alle dopjes van de specimenbuisjes zijn verwijderd.
5. Plaats de specimenbuisjesdrager in het autoladerrek en plaats de drager met behulp van het aanraakscherm in het NeuMoDx System. Vervolgens wordt er begonnen met de verwerking van de geplaatste speciemens voor de vastgestelde test(s).

BEPERKINGEN

- De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip kan alleen worden gebruikt met NeuMoDx Systems.
- De prestaties van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip zijn vastgesteld met behulp van door artsen afgenomen uitstrijkjes.
- Het gebruik van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip met andere klinische bronnen is niet beoordeeld en de prestatiekenmerken van deze test voor andere soorten speciemens zijn onbekend.
- Omdat detectie van GAS en GCS/GGS afhankelijk is van het aantal organismen dat in het monster aanwezig is, is de betrouwbaarheid van de resultaten afhankelijk van de manier waarop speciemens worden afgenomen, gehanteerd en opgeslagen.

- Foutieve testresultaten kunnen worden veroorzaakt door onjuiste afname, hantering of opslag van specimens, technische fouten of het door elkaar halen van monsters. Bovendien kunnen fout-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 Strep A/C/G Vantage Test 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 wel op de vermoedelijke aanwezigheid van DNA van GAS en/of GCS/GGS.
- Omdat er geen stammen/isolaten bekend zijn waarop het gebied voor het LPXTG-patroon-celwand-verankeringsdomein-bevattende eiwit ontbreekt of GCS/GGS waarop het gebied voor het Nisine-resistentie-eiwit ontbreekt, kan de aanwezigheid van een dergelijke stam leiden tot een foutief resultaat bij het gebruik van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip.
- Mutaties in bindingsgebieden van primers/probes kunnen invloed hebben op de detectie wanneer de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip wordt gebruikt.
- De resultaten van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay moeten door de arts worden beschouwd als aanvulling op klinische observaties en overige beschikbare informatie. De test is niet bedoeld om dragers van CAS- en/of GCS/GGS-DNA te onderscheiden van mensen met een ziekte door streptokokken.
- Testresultaten kunnen worden beïnvloed door gelijktijdige behandeling met antibiotica, omdat GAS- and GCS/GGS-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

NeuMoDx 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. Een testresultaat kan Positive (Positief; POS), Negative (Negatief; NEG), Indeterminate (Onbepaald; IND) of Unresolved (Onbekend; UNR) zijn op basis van de amplificatiestatus van het doel en de monsterverwerkingscontrole (Sample Process Control, SPC1).

De criteria voor een positieve of negatieve uitslag zijn in het NeuMoDx System assaydefinitiebestand (Assay Definition File, ADF) gespecificeerd. Dit bestand is door NeuMoDx Molecular, Inc. op het systeem geïnstalleerd. De resultaten worden gerapporteerd op basis van het beslissingsalgoritme in *tabel 1* hieronder.

Tabel 1. Overzicht van Strep A/C/G Vantage Assay-beslissingsalgoritme

RESULTAAT	GAS en/of GCS/GGS-doelmateriaal	PROCESCONTROLE (SAMPLE PROCESS CONTROL; SPC1)
POS	Amplified (Geamplificeerd)	N/A (N.v.t.)
NEG	Not Amplified (Niet geamplificeerd)	Amplified (Geamplificeerd)
IND	Not amplified, System Error Detected (Niet geamplificeerd, Systeemfout gedetecteerd)	
UNR	Not amplified (Niet geamplificeerd), No System Error Detected (Geen systeemfout gedetecteerd)	

Ongeldige resultaten

Als een NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay die met het NeuMoDx System geen geldig resultaat oplevert, wordt dit gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) of Unresolved (Onbekend), afhankelijk van de fout die is opgetreden. In dat geval moet de test worden herhaald om een geldig resultaat te verkrijgen.

Een resultaat wordt gerapporteerd als Indeterminate (Onbepaald) als er een fout van het NeuMoDx System wordt gedetecteerd tijdens de verwerking van het monster.

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.

Kwaliteitscontrole

Lokale regelgeving stelt meestal dat het laboratorium verantwoordelijk is voor controleprocedures om de nauwkeurigheid en precisie van het gehele analyseproces te bewaken. Ook moet zij het aantal, type en de frequentie van testcontrolemiddelen vaststellen met behulp van geverifieerde werkingsspecificaties voor een niet-gemodificeerd, goedgekeurd testsysteem.

1. Externe (gebruikergedefinieerde) controlematerialen worden niet door NeuMoDx Molecular, Inc. geleverd. Het laboratorium moet zelf geschikte controles selecteren en valideren. Deze controles moeten geschikt zijn voor hetzelfde minimumvolume als dat van klinische monsters. De gebruiker kan specifieke barcodes van de positieve en negatieve controle bepalen of (een) barcode(s) willekeurig toekennen.
2. Aanbevolen: 1 *Streptococcus pyogenes* LYFO DISK™ (Microbiologics® 0508L) en 1 *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* LYFO DISK (Microbiologics® 0602L) gereconstitueerd volgens de aanwijzingen van de fabrikant, verdund in 50 ml vloeibare Amies, opgeslagen en gebruikt in aliquots van 0,5 ml. Voor het verwerken van controles plaatst u de gelabelde controles in een specimenbuisjesdrager en plaatst u de drager vanuit het autoladerrek in het NeuMoDx System met behulp van het aanraakscherm. Het NeuMoDx System herkent de barcodes (indien door de gebruiker voorgedefinieerd) en start met de verwerking van de controles, tenzij de juiste reagentia of verbruiksartikelen die benodigd zijn voor de test niet aanwezig zijn.
3. Elke NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip bevat de primers en probe die specifiek zijn voor de Monsterverwerkingscontrole 1 (Sample Process Control, SPC1). Dankzij deze monsterverwerkingscontrole kan het NeuMoDx System de effectiviteit van de DNA-extractie en het PCR-amplificatieproces controleren.
4. Een Positieve (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.
5. Een negatief resultaat dat wordt gerapporteerd voor een positieve-controlemonster kan op een probleem met reagentia of het NeuMoDx System wijzen. Raadpleeg de *Gebruiksaanwijzing van het NeuMoDx 288/96 Molecular System* voor advies over probleemoplossing.

PRESTATIEKENMERKEN

Klinische prestaties

De klinische prestatiekenmerken van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay zijn vastgesteld door middel van een intern, retrospectief, methodevergelijkend onderzoek waarin gebruik werd gemaakt van overgebleven keeluitstrijkjes uit twee geografisch gespreide klinische laboratoria.

De overgebleven keeluitstrijkjes van symptomatische patiënten werden geanonimiseerd en in klinische laboratoria voorzien van een uniek identificatienummer en er werd een vertrouwelijke lijst opgesteld waarin de patiënt-ID werd gekoppeld aan de geanonimiseerde specimens die voor onderzoeksdoeleinden werden getest. In totaal werden er 230 resterende specimens afkomstig uit drie klinische laboratoria getest. Van de 230 monsters werden door de klinische laboratoria 68 monsters aangeduid als GAS-positief en 47 monsters als GCS/GGS-positief. Een specimen was positief voor zowel GAS als GCS/GGS, wat duidt op een dubbele of gelijktijdige infectie. De teststatus van deze monsters is achtergehouden voor de laborant, om een 'enkel-blind onderzoek' te kunnen uitvoeren. Voor de methodevergelijkinganalyse zijn gerapporteerde resultaten gebruikt van de specifieke FDA- en CE-goedgekeurde, legaal in de handel gebrachte moleculaire instrumenten die door de laboratoria standaard werden ingezet voor het testen van zorgstandaarden.

Uit de resultaten van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage test bleek een klinische gevoeligheid van 100% voor het GAS-doelmateriaal en 95,9% voor het GCS/GGS-doelmateriaal; beide met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. Voor zowel GAS als GCS/GGS werd een klinische specificiteit vastgesteld van 100%, opnieuw bij 95% BI. De onder- en bovengrenzen van het betrouwbaarheidsinterval van 95% worden hieronder weergegeven in *tabel 2A* en *2B*. Ze zijn berekend met behulp van de Wilson-procedure met continuïteitscorrectie.

Tabel 2A. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip Detectie van *S. pyogenes*

GAS		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Strep A/C/G	POS	68	0	68
	NEG	0	162	162
	Totaal	68	162	230
Klinische gevoeligheid (GAS) = 100% (93,3-100)				
Klinische specificiteit (GAS) = 100% (97,1-100)				

Tabel 2B. Overzicht klinische prestaties – NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip Detectie van *S. dysgalactiae*

GCS/GGS		FDA-/CE-goedgekeurd testresultaat ter referentie		
		POS	NEG	Totaal
NeuMoDx Strep A/C/G	POS	47	0	47
	NEG	2	181	183
	Totaal	49	181	230
Klinische gevoeligheid (GCS/GGS) = 95,9% (84,9-99,3)				
Klinische specificiteit (GCS/GGS) = 100% (97,4-100)				

Analytische gevoeligheid

De detectielimiet (Limit of Detection, LoD) voor de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay werd vastgesteld in negatieve klinische keeluitstrijkjes verrijkt met GAS-, GCS- en GGS-doelmateriaal: Respectievelijk *Streptococcus pyogenes* (ATCC 700294), *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (ATCC 35666), en *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (ATCC 12384). Alle monsters voor het onderzoek werden geprepareerd in gebundelde en gescreende Streptokokken-negatieve klinische keeluitstrijkjes en afzonderlijk verrijkt met doelmateriaal in concentraties van 50 CFU/ml GAS, 2500 CFU/ml GCS of 10.000 CFU/ml GGS. Elk doelmateriaal werd getest in 40 replica's en er werd gebruikgemaakt van trefpercentage-analyse om te bevestigen dat een $\geq 95\%$ detectiepercentage werd behaald, waardoor deze concentraties geaccepteerd konden worden als de LoD van de betreffende doelmateriaal. Bevindingen van de detectielimiet-studie zijn samengevat in *tabel 3* hieronder.

Tabel 3. Trefpercentage-bepaling van NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay Detectielimiet

Doel	Concentratie (CFU/ml)	n	Aantal positief	% positief	LoD (trefpercentage)
GAS	50	40	40	100	50 CFU/ml
GCS	2.500	40	40	100	2.500 CFU/ml
GGG	10.000	40	40	100	10.000 CFU/ml

De detectielimiet van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay werd vastgesteld op 50 CFU/ml voor GAS, 2.500 CFU/ml voor GCS en 10.000 CFU/ml GGS.

Detectie van varianten

De analytische gevoeligheid van NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay werd verder aangetoond door 11 verschillende GAS-stammen, 7 GCS-stammen en 9 GGS-stammen. De tests werden uitgevoerd met de GAS-, GCS- en GGS-stammen die hieronder in *tabel 4* zijn vermeld. Doelmateriaal op de vermelde concentraties werd voorafgaand het testen op 2X de betreffende LoD, zoals hierboven vermeld, verrijkt in negatieve klinische uitstrijkjes voor bevestiging van de $\geq 95\%$ detectie. Variantstammen die niet aan deze voorwaarde voldeden, werden opnieuw getest bij hogere concentraties totdat een detectie van $\geq 95\%$ werd bereikt. Het niveau waarop dit voor elke stam werd bereikt, is in *tabel 4* vermeld als de LoD van deze variant.

Tabel 4. Geteste varianten van GAS, GCS en GGS-stammen

	Stam	n	Concentratie CFU/ml	Positive (Positief)	Negative (Negatief)	Detectiepercentage (%)
S. pyogenes (Groep A)	M3	5	100	5	0	100
	M82	5	100	5	0	100
	M4	5	100	5	0	100
	M18	20	100	19	1	95
	M28	20	300	19	1	95
	M73	20	500	20	0	100
	M78	20	500	20	0	100
	M77	19	500	19	0	100
	M12	20	500	20	0	100
	M75	20	1.500	20	0	100
M49	20	2.500	19	1	95	
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Groep C)	C74	5	5.000	5	0	100
	13-166	5	5.000	5	0	100
	1180	5	5.000	5	0	100
	C46	5	5.000	5	0	100
	UCM 74/02P	5	5000	5	0	100
	SVA XVI 172	5	5.000	5	0	100
	Lancefield H64	5	5.000	5	0	100
S. dysgalactiae subsp. equisimilis (Groep G)	CCUG 28238	5	5.000	5	0	100
	NIH 1129	5	10.000	5	0	100
	G16	5	10.000	5	0	100
	CCUG 15679	5	10.000	5	0	100
	G47	5	10.000	5	0	100
	CCUG 27483	5	10.000	5	0	100
	CCUG 33802	5	10.000	5	0	100
	CCUG 502	5	10.000	5	0	100
	CCUG 15680	5	20.000	5	0	100
CCUG 24070	5	20.000	5	0	100	

Analytische specificiteit

In totaal werden er 45 kweekisolaten of DNA van organismen die mogelijk samenleven met of fylogenetisch gelijk zijn aan GAS of GCS/GGS beoordeeld op eventuele kruisreactiviteit met tests met de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 3 tot 6 organismen en getest bij een hoge concentratie. Bacteriële organismen werden verrijkt in GAS/GCS/GGS negatieve vloeibare Amies op $6 - 9 \times 10^6$ CFU/ml en virale agentia op 1×10^6 kopieën DNA/ml, tenzij anders aangegeven. Tijdens dit onderzoek werd bij geen enkel pathogeen kruisreactiviteit waargenomen. In tabel 5 staat een lijst met alle geteste organismen.

Tabel 5. Lijst van pathogenen die zijn gebruikt om de analytische specificiteit aan te tonen

Bacteriën	Bacteriën	Bacteriën
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus mitis</i>
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	<i>Neisseria subflava</i>	<i>Streptococcus mutans</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Peptostreptococcus micros (Parvimonas micra)</i>	<i>Streptococcus oralis</i>
<i>Bordetella pertussis</i> [†]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>Candida albicans</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	<i>Streptococcus sanguinis</i>
<i>Corynebacterium diphtheria</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSRE)	<i>Streptococcus suis</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Virussen
<i>Escherichia coli</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	<i>Streptococcus anginosus</i>	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Streptococcus bovis</i>	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Streptococcus canis</i>	
<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Streptococcus canis</i> (STR T1)	
<i>Legionella micdadei</i>	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i> (group C)	
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Streptococcus gordonii</i>	
<i>Moraxella cartarrhalis</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>	

* Adenovirus Type I werd verrijkt op 1×10^6 TCID50/ml

[†] *Bordetella pertussis* en Parainfluenza Type 4b werden verrijkt op 10 ng/ml

Interfererende stoffen – Commensale organismen

De NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay is getest op interferentie in de nabijheid van organismen die niet tot de doelsoort behoren (en gelijktijdig voorkomen in de faryngale achterwand). Hiervoor werden de resultaten van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay met het NeuMoDx Molecular System beoordeeld bij lage GAS- en GCS/GGS-concentraties. Voor dit onderzoek werd dezelfde groep van 45 organismen [tabel 5] gebruikt als voor het beoordelen van de kruisreactiviteit. De organismen werden onderverdeeld in groepen van 3 tot 6 in GAS/GCS/GGS negatieve vloeibare Amies en verrijkt met 150 CFU/ml GAS-, 7500 CFU/ml GCS- en 30000 CFU/ml GGS-doelmateriaal. Bij geen van de commensale organismen werd interferentie waargenomen.

Interfererende stoffen: endogene en exogene stoffen die werden aangetroffen in specimen van klinische keeluitstrijkjes

De prestaties van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay werden beoordeeld bij aanwezigheid van mogelijk interfererende stoffen die mogelijk gerelateerd kunnen zijn met het afnemen van een keeluitstrijkje bij een patiënt [tabel 6]. Alle stoffen werden getest op mogelijke interferentie in de afwezigheid en aanwezigheid van GAS, GCS en GGS. Aan vloeibare Amies-monsters verrijkt op 3X LoD werden in water van moleculaire biologie-kwaliteit op de aangegeven concentraties opgeloste of verdunde endogene en exogene stoffen toegevoegd met behulp van een verzadigd wattenstaafje opgelost of verdund. Geen van deze geteste stoffen had een negatief effect op de detectie van GAS of GCS/GGS.

Tabel 6. Exogene en endogene interfererende stoffen in specimens van vloeibare Amies-uitstrijkjes

	Interfererende stof	Geconcentreerde stamoplossing
Exogeen	Altoids™ (Spearmint)	10% (w/v)
	Aspirin™	10% (w/v)
	CEPACOL® Extra Strength Sore Throat & Cough Lozenges	5% (w/v)
	Children's Dimetapp® Cold & Cough	15% (v/v)
	Chloraseptic® Max Sore Throat Lozenges	10% (w/v)
	Chloraseptic Sore Throat Spray	10% (v/v)
	Cold-EEZE® Zinc Lozenges	15% (w/v)
	Crest® Pro-Health Advanced Gum Protection	4% (w/v)
	Halls™ Cough Drops (Cherry)	15% (w/v)
	Halls Cough Drops (Menthol-Lyptus)	15% (w/v)
	ICE BREAKERS® Mints (Cool Mint)	10% (w/v)
	LISTERINE® Total Care Mouthwash	15% (v/v)
	LISTERINE Ultra-clean Antiseptic Mouthwash	15% (v/v)
	*Ricola® Original Swiss Sugar Free Herb Cough Suppressant Throat Drops	15% (w/v)
	Robitussin® Max Strength Nighttime Cough DM	10% (v/v)
	Sucrets® Sore Throat & Cough Lozenges (Vapor Cherry)	5% (w/v)
	Tic Tac® Freshmints	10% (w/v)
	Wal-Tussin DM Max Cough Syrup	10% (v/v)
Endogeen	Speeksel	100%
	Volbloed	10% (v/v)

**In eerste instantie amplificeerde 1 van de 3 GAS-monsters die waren getest bij 3X-LoD niet in de aanwezigheid van Ricola Keeldruppels, maar bij een tweede test waren de resultaten naar verwachting.*

Reproduceerbaarheid van partij tot partij

De reproduceerbaarheid tussen partijen van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay werd geverifieerd door een retrospectieve analyse van gegevens van kwaliteitstesten voor drie afzonderlijke partijen van NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip en NeuMoDx Lysis Buffer 6. Deze gegevens werden verkregen door middel van functionele testen van de reagentia op vloeibare Amies-transportmedia verrijkt met representatieve stammen GAS en GCS op de LoD voor deze doelmaterialen. In totaal werden 64 positieve en 16 negatieve replica's per partij NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip verwerkt; voor de beoordeling van NeuMoDx Lysis Buffer 6 werden 16 positieve en 8 negatieve replica's gebruikt. De variaties tussen de partijen werden geanalyseerd door het bepalen van de gemiddelde C_t -waarde, standaarddeviatie en variatiecoëfficiënt (coefficient of variation, %CV) zoals opgenomen in tabel 7. Standaarddeviaties met waarden van ≤ 1.1 en variatiecoëfficiënt (coefficient of variation, %CV) met waarden van $\leq 3,0\%$ voor zowel GAS- als GCS-doelmaterialen toonden een uitstekende reproduceerbaarheid aan tussen partijen NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay sleutelreagentia.

Tabel 7. %CV Analyse per doelmateriaal tussen partijen sleutelcomponenten NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay

	GAS			GCS			Alle resultaten		
	\bar{C}_t	C_t SD	%CV	\bar{C}_t	C_t SD	%CV	\bar{C}_t	C_t SD	%CV
(tussen 3 partijen)									
Strep A/C/G Test Strip	35,83	1,06	3,0%	34,93	0,76	2,2%	34,06	0,60	1,8%
Lysis Buffer 6	35,71	1,01	2,80%	34,86	0,63	1,80%	34,15	0,67	2,0%

Equivalentie vers versus bevroren specimen

Er zijn tests uitgevoerd om de matrixequivalentie van het specimen aan te tonen tussen verse en bevroren keeluitstrijkjes. Negatieve klinische specimens werden verrijkt met GAS-, GCS- en GGS-doelmateriaal op 3X LoD van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay en verwerkt met gebruik van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. Elk monster werd vervolgens opgeslagen op -80 °C totdat het bevroren was, en daarna ontdooid en opnieuw verwerkt. De equivalentie is bepaald door de resultaten van verse versus bevroren uitstrijkjes te vergelijken aan de hand van een regressieanalyse. Uit de gegevens blijkt dat er een uitstekende equivalentie bestaat tussen verse en bevroren uitstrijkjes.

Effectiviteit van controle

De effectiviteit van de monsterverwerkingscontrole werd beoordeeld met behulp van het NeuMoDx Molecular System. Deze controle is onderdeel van de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip en is bedoeld om procedurefouten of remmende factoren te detecteren die invloed hebben op de werking van de NeuMoDx A/C/G Vantage 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 die de werking van het NeuMoDx System controleren. De effectiviteit van de controle werd beoordeeld door het simuleren van een storing tijdens verschillende procedurestappen van monsterverwerking om een mogelijke systeemfout te simuleren, en door specimens te verrijken met een bekende remmer om te beoordelen welk beperkend effect een inefficiënte remmer heeft op detectie door de monsterverwerkingscontrole (zie *tabel 8*). In gevallen waarbij de verwerkingsfouten geen nadelig effect hadden op de werking van de monsterverwerkingscontrole (NO WASH [GEEN WASH] /NO WASH BLOWOUT [GEEN WASH-LEK]), werd de test herhaald met specimens met een lage GAS- en GCS/GGS-concentratie (tegen de LoD) om te controleren of de procedurefout ook geen nadelig effect had op de detectie van GAS- of GCS/GGS-doelmateriaal. *Tabel 8* bevat een overzicht van de resultaten van de verificatietest voor de effectiviteit van de controle.

Tabel 8. 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)

* In zeldzame gevallen werd vastgesteld dat laag-positieve GAS-monsters, in combinatie met een systeemfout in de afgifte van Wash Reagent, een fout-negatief resultaat gaven. Dit werd waargenomen bij GAS-concentraties onder 500 CFU/ml, ver beneden de gemiddelde concentratie van een positief klinisch uitstrijkje, en naar verwachting worden dergelijke fout-negatieve resultaten in de meeste gevallen opgelost doordat na eenmalige fout-negatief resultaten waarschijnlijk nogmaals getest wordt.

Stabiliteit van monsters van uitstrijkjes in het instrument

Streptokokken-negatieve klinische keeluitstrijkjes werden verrijkt met GAS-, GCS- en GGS-doelmateriaal op 10-15X LoD, gedurende 48 uur opgeslagen op 4 °C en vervolgens, samen met een gelijk aantal negatieve specimens, verwerkt met de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Assay. Aan het einde van de verwerking werden alle positieve en negatieve specimenbuisjes gedurende 8 uur op kamertemperatuur achtergelaten op de systeemwerktafel en vervolgens opnieuw verwerkt. Het verwachte resultaat op alle 0- en 8-uur-tijdpunten was POSITIVE (POSITIEF) (voor het betreffende doel) voor alle uitstrijkjes die met GAS-, GCS- of GGS-doelmateriaal waren verrijkt en NEGATIVE (NEGATIEF) (voor beide doelen) voor uitstrijkjes die niet met doelmateriaal waren verrijkt. De resultaten waren op beide tijdpunten 100% in overeenstemming met de verwachte resultaten. Voor de NeuMoDx Strep A/C/G Vantage Test Strip is hiermee aangetoond dat de monsters 8 uur stabiel waren in het instrument. De resultaten zijn hieronder samengevat in *tabel 9*.

Tabel 9. Gegevensoverzicht stabiliteit van monsters in het instrument

Stabiliteit van specimen in het instrument	% Positief, T ₀			% Positief, 8 uur		
	GAS	GCS/GGS	SPC1	GAS	GGG/GCS	SPC1
GAS [ATCC 700294]	100	0	100	100	0	100
GCS [ATCC 35666]	0	100	100	0	100	100
GGG [ATCC 12384]	0	100	100	0	100	100
Negative (Negatief)	0	0	100	0	100	100

REFERENTIES

1. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr, Kaplan EL, Schwartz RH, for the Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35:(2):113–125.
2. Trupti B Naik, Shobha D Nadagir,¹ and Asmabegaum Biradar: Prevalence of Beta-Hemolytic Streptococci Groups A, C, and G in Patients with Acute Pharyngitis. *J Lab Physicians*. 2016 Jan-Jun; 8(1): 45–49.
3. David B. Haslam, Joseph W. St. Gemelli, in *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*, 2018.
4. Mobin Shah, MD, Robert M. Centor, MD, and May Jennings, MD. Severe Acute Pharyngitis Caused by Group C Streptococcus. *J Gen Intern Med*. 2007 Feb; 22(2): 272–274.
5. Shimomura Y, Okumura K, Murayama SY, Yagi J, Ubukata K, Kirikae T, Miyoshi-Akiyama T. Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). *BMC Genomics*. 2011;12:17. Epub 2011 Jan 11.
6. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):571–580. doi: 10.1128/CMR.17.3.571-580.2004.
7. Rimoin AW, Walker CL, Hamza HS, Elminawi N, Ghafar HA, Vince A, Da Cunha AL, Qazi S, Gardovska D, Steinhoff MC. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *Int J Infect Dis*. 2010;14(12):e1048–e1053. doi: 10.1016/j.ijid.2010.02.2269.
8. Slinger R, Goldfarb D, Rajakumar D, Moldovan I, Barrowman N, Tam R, Chan F. Rapid PCR detection of group A streptococcus from flocced throat swabs: a retrospective clinical study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10(1):33. doi: 10.1186/1476-0711-10-33.
9. Uhl JR, Adamson SC, Vetter EA, Schleck CD, Harmsen WS, Iverson LK, Santrach PJ, Henry NK, Cockerill FR. Comparison of LightCycler PCR, rapid antigen immunoassay, and culture for detection of group A streptococci from throat swabs. *J Clin Microbiol*. 2003;41(1):242–249. doi: 10.1128/JCM.41.1.242-249.2003.
10. Wei Ling Lean, Sarah Arnup, Margie Danchin, Andrew C. Steer. Rapid Diagnostic Tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*, October 2014, VOLUME 134 / ISSUE 4.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 6th edition. HHS Publication HHS Publication No. (CDC) 300859, Revised June 2020
12. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline – Fourth Edition. CLSI document M29-A4; May 2014

Verklaring

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH: *Streptococcus pyogenes*, Strain MGAS15186, NR-15373

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, Strain WGLW3, HM-748.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Streptococcus anginosus*, Strain F0211, HM-282.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus*, Strain TX20005, HM-272.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Streptococcus intermedius*, Strain F0413, HM-368.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH: *Burkholderia cepacia*, Strain UCB 717, NR-707.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Streptococcus mitis*, Strain F0392, HM-262.

Het volgende reagens is verkregen via BEI Resources, NIAID, NIH als onderdeel van het Human Microbiome Project: *Parvimonas micra*, Strain CC57A (Deposited as *Peptostreptococcus micros*, Strain CC57A), HM-1052.

HANDELSMERKEN

NeuMoDx™ is een handelsmerk van NeuMoDx Molecular, Inc.

NeuDry™ is een handelsmerk van NeuMoDx Molecular, Inc.

TaqMan® is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Molecular Systems, Inc.

LYFO DISK™ is een handelsmerk van Microbiologics, Inc.

ATCC® is een gedeponeerd handelsmerk van de American Type Culture Collection

Aspirin™ is een handelsmerk van Bayer AG

Altoids™ is een handelsmerk van Callard and Bowser Limited

CEPACOL® is een gedeponeerd handelsmerk van Reckitt Benckiser Limited

Chloraseptic® is een gedeponeerd handelsmerk van Prestige Brands Holdings, Inc.

Dimetapp® is een gedeponeerd handelsmerk van Pfizer, Inc.

Cold-EEZE® is een gedeponeerd handelsmerk van Prophase Labs, Inc.

Crest® Pro-Health is een gedeponeerd handelsmerk van Procter and Gamble Company

Halls™ is een handelsmerk van de Mondelēz International Group

ICE BREAKERS® is een gedeponeerd handelsmerk van Hershey Chocolate & Confectionery Company

LISTERINE® is een gedeponeerd handelsmerk van Johnson & Johnson

Ricola® is een gedeponeerd handelsmerk van Ricola Group AG

Robitussin® is een gedeponeerd handelsmerk van Pfizer, Inc.












Sucrets® is een gedeponeerd handelsmerk van Prestige Brands Holdings, Inc.

Tic Tac® is een gedeponeerd handelsmerk van Ferrero, Inc.

Wal-Tussin® is een gedeponeerd handelsmerk van Walgreens Company

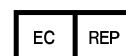
SYMBOLEN

De volgende symbolen kunnen in de gebruikshandleiding of op de verpakking en etiketten zijn weergegeven:

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



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



Emergo Europe B.V.
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

Technische ondersteuning/alertheidsmeldingen: support.giagen.com
Patent: www.neumodx.com/patents

