

# Aptima™ SARS-CoV-2 assay (Panther™ systeem)

Voor *in-vitro* diagnostiek.

Uitsluitend voor export uit de VS

## INHOUD

<b>Algemene informatie</b> .....	<b>2</b>
Beoogd gebruik .....	2
Samenvatting en uitleg van de test .....	2
Uitgangspunten van de procedure .....	3
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen .....	4
Eisen voor opslag en verwerking van reagentia .....	7
Afname en opslag van specimen .....	8
Vervoer van specimen .....	12
Pooling van specimen - Bepalen van een geschikte strategie voor implementatie en monitoring .....	13
Monsters voorbereiden op pooling .....	13
<b>Panther systeem</b> .....	<b>14</b>
Geleverde reagentia en materialen .....	14
Benodigde en apart geleverde materialen .....	15
Testprocedure voor het Panther systeem .....	16
Procedurele opmerkingen .....	19
<b>Kwaliteitscontrole</b> .....	<b>21</b>
<b>Interpretatie van resultaten</b> .....	<b>22</b>
<b>Beperkingen</b> .....	<b>23</b>
<b>Prestaties Panther SARS-CoV-2 assay</b> .....	<b>24</b>
Analytische sensitiviteit .....	24
Workflow analytische sensitiviteit met de Aptima Specimen Transfer Tube .....	25
Inclusiviteit .....	25
Analytische specificiteit en microbiële interferentie .....	25
<b>Gelijkwaardigheid van hulpmiddel voor monstername</b> .....	<b>27</b>
<b>Klinische prestaties</b> .....	<b>28</b>
Klinische prestaties in nasofaryngeale uitstrijkjes met gebruik van UTM/VTM .....	28
Klinische prestaties in voorste neusuitstrijkje verzameld met de RespDirect Collection Kit .....	28
Klinische prestaties met samengesteld paneel .....	29
<b>Literatuur</b> .....	<b>34</b>
<b>Contactgegevens</b> .....	<b>35</b>

## Algemene informatie

### Beoogd gebruik

De Aptima™ SARS-CoV-2 assay is een test voor *in-vitro* diagnostiek met amplificatie van nucleïnezuur voor de kwalitatieve detectie van RNA uit SARS-CoV-2 dat is geïsoleerd en gezuiverd uit nasofaryngeale (NP, nasopharyngeal), nasale, mid-turbinate en orofaryngeale (OP, oropharyngeal) uitstrijkjes, nasofaryngeale spoeling/aspiraats, nasaal aspiraats of speeksel afgenomen bij personen die voldoen aan de klinische en/of epidemiologische criteria voor COVID-19, inclusief personen zonder symptomen of andere redenen om een COVID-19-infectie te vermoeden.

Deze test is tevens bedoeld voor de kwalitatieve detectie van nucleïnezuur van SARS-CoV-2 in 'pooled samples' (gepoolde of meerdere samengevoegde monsters) die maximaal 5 afzonderlijke uitstrijkjes van de bovenste luchtwegen (d.w.z. nasofaryngeale (NP), nasale, middelste neusschelp- of orofaryngeale (OP) uitstrijkjes), waarbij elk specimen onder observatie of door een zorgverlener wordt afgenomen met behulp van afzonderlijke flacons die transportmedia bevatten. Negatieve resultaten van gepoolde tests mogen niet als definitief worden beschouwd. Als de klinische tekenen en symptomen van een patiënt niet consistent zijn met een negatief resultaat en als resultaten nodig zijn voor het beheer van de patiënt, moet de patiënt in aanmerking komen voor afzonderlijke tests. Specimens in een gepoolde tests met een positief of ongeldig resultaat moeten afzonderlijk worden getest voordat een resultaat kan worden gerapporteerd. Specimens met een lage virale lading worden mogelijk niet in de pools van monsters gedetecteerd als gevolg van de lagere gevoeligheid van gepoolde tests. Voor bepaalde patiënten op wiens specimen(s) pooling werd(en) toegepast, moet bij het rapporteren van de uitslag aan de zorgverlener worden vermeld dat bij het testen gebruik werd gemaakt van pooling.

De resultaten worden gebruikt voor het identificeren van RNA van SARS-CoV-2. Het RNA van SARS-CoV-2 kan doorgaans worden gedetecteerd in specimens van de bovenste luchtwegen tijdens de acute fase van infectie. Positieve resultaten zijn een indicatie van de aanwezigheid van RNA van SARS-CoV-2, klinische correlatie met de voorgeschiedenis van de patiënt en andere diagnose-informatie is nodig om de infectiestatus van de patiënt te bepalen. Positieve resultaten sluiten een bacteriële infectie of co-infectie met andere virussen niet uit.

Negatieve resultaten sluiten infecties met SARS-CoV-2 niet uit en mogen niet worden gebruikt als enige basis voor beslissingen over het patiëntbeheer. Negatieve resultaten moeten worden gecombineerd met klinische waarnemingen, voorgeschiedenis van de patiënt en epidemiologische informatie.

De Aptima SARS-CoV-2 assay voor het Panther™ en Panther Fusion™ systeem is bedoeld voor gebruik door klinisch laboratoriumpersoneel dat opgeleid is in de bediening van het Panther en Panther Fusion systeem en *in-vitro* diagnostische procedures.

### Samenvatting en uitleg van de test

Coronavirussen zijn een grote familie van virussen die kunnen leiden tot ziekte bij dieren en mensen. Bij mensen veroorzaken verscheidene coronavirussen luchtweginfecties, die gaan van een gewone verkoudheid tot ernstigere aandoeningen zoals Middle East Respiratory Syndrome (MERS) en Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Het recent ontdekte coronavirus SARS-CoV-2 veroorzaakt de besmettelijke luchtwegaandoening COVID-19. Dit nieuwe virus en de aandoening waren nog onbekend voor de uitbraak in Wuhan (China) in december 2019.<sup>1</sup>

De meest voorkomende symptomen van COVID-19 zijn koorts, vermoeidheid en een droge hoest. Sommige patiënten hebben spier-, keel- of hoofdpijn, neusverstopping, loopneus, verlies van geur of smaak of diarree. Deze symptomen zijn doorgaans mild en beginnen geleidelijk. Sommige personen raken besmet maar ontwikkelen geen symptomen en voelen zich ook niet ziek. De aandoening kan zich verspreiden via vochtdruppels wanneer een besmette persoon hoest of niest. Deze druppels kunnen in de mond of neus terechtkomen van mensen in de buurt of ingeademd worden in de longen.<sup>2</sup> De druppels kunnen ook landen op voorwerpen en oppervlakken rond de persoon. Andere personen kunnen SARS-CoV-2 opdoen door in contact te komen met deze voorwerpen of oppervlakken en vervolgens hun ogen, neus of mond aan te raken.

Het virus dat COVID-19 veroorzaakt, infecteert mensen en wordt eenvoudig overgedragen van mens op mens.<sup>3</sup> Op 11 maart 2020 werd de COVID-19-uitbraak door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gekarakteriseerd als pandemie.<sup>4,5</sup>

## Uitgangspunten van de procedure

De Aptima SARS-CoV-2 assay combineert de technologieën van target capture, Transcription-Mediated Amplification (TMA) en Dual Kinetic assay (DKA).

Specimens kunnen worden verzameld en vervolgens worden overgebracht in Hologic Panther Fusion lysebuisjes met specimentransportmedia (STM). Specimens kunnen daarnaast ook worden verzameld met de Aptima Multitest Kit met STM of de RespDirect Collection Kit met verhoogde specimentransportmedia (eSTM). Het STM en eSTM lyseren de cellen, geven target-nucleïnezuur vrij en bieden bescherming tegen degradatie tijdens de bewaarperiode. Als de Aptima SARS-CoV-2 assay wordt uitgevoerd in het laboratorium, worden de RNA-doelmoleculen geïsoleerd van specimens door gebruik van capture-oligomeren via target capture die magnetische microdeeltjes gebruikt. De capture-oligomeren bevatten sequenties die complementair zijn aan specifieke gebieden van de targetmoleculen alsook een string van deoxyadenosineresten. Voor elke target wordt een afzonderlijke capture-oligomeer gebruikt. Tijdens de hybridisatiestap binden de sequentie-specifieke gebieden van de capture-oligomeren zich aan specifieke gebieden van de targetmoleculen. De capture-oligomeer targetcomplex wordt uit de oplossing geïsoleerd door de temperatuur van de reactie te verlagen tot kamertemperatuur. Deze temperatuursverlaging zorgt voor hybridisatie tussen het deoxyadenosinegebied op de capture-oligomeer en de poly-deoxythymidinemoleculen die covalent verbonden zijn met de magnetische deeltjes. De microdeeltjes, inclusief de daaraan gebonden capturetargetmoleculen, worden door middel van magneten naar de zijkant van het reactievat getrokken en de bovendrijvende vloeistof wordt afgezogen. De deeltjes worden gewassen om resten van de monstermatrix te verwijderen die amplificatiereactie-inhibitoren kunnen bevatten. Als de targetcapturestappen zijn voltooid, zijn de specimens klaar voor amplificatie.

Targetamplificatieassays zijn gebaseerd op de mogelijkheid van complementaire oligonucleotideprimers om specifiek te binden en te zorgen voor enzymatische amplificatie van de targetnucleïnezuurstrengen. De Aptima SARS-CoV-2 assay repliceert specifieke regio's van de RNA van SARS-CoV-2 virus. Detectie van de RNA-amplificatieproductsequenties (amplicon) wordt bereikt door middel van nucleïnezuurhybridisatie. Chemiluminescerende nucleïnezuurprobes met enkele streng, die uniek en complementair zijn voor een gebied van elke targetamplicon en interne controle (IC) amplicon, zijn gelabeld met verschillende acridinium ester (AE) moleculen. De probes gelabeld met AE worden gecombineerd met amplicon om stabiele hybriden te vormen. Het selectiereagens onderscheidt gehybridiseerde van niet-gehybridiseerde probes, waardoor geen signalen worden gegenereerd door niet-gehybridiseerde probes. Tijdens de detectiestap wordt uitgestraald licht van de gelabelde hybriden gemeten als fotonen in een luminometer en uitgedrukt in relatieve lichteenheden (RLU). Bij DKA maken verschillen in de kinetische

profielen van de gelabelde probes het mogelijk het signaal te onderscheiden; kinetische profielen worden afgeleid van metingen van de foton-output tijdens de detectieafleestijd. De chemiluminescerende detectiereactie voor het IC-signaal heeft een zeer snelle kinetiek en wordt een kinetisch 'flasher'-type genoemd. De chemiluminescerende detectiereactie voor het SARS-CoV-2-signaal heeft een relatief tragere kinetiek en wordt een kinetisch 'glower'-type genoemd. Assayresultaten worden bepaald door een cut-off op basis van de totale RLU en het kinetische curvetype.


De Aptima SARS-CoV-2 assay amplificeert en detecteert twee geconserveerde gebieden van het ORF1ab-gen in dezelfde reactie, met behulp van hetzelfde 'glower' kinetische type. De twee gebieden worden niet onderscheiden en de amplificatie van één of beide gebieden leidt tot RLU-signaal. De assayresultaten worden bepaald door een cut-off op basis van de totale RLU en het kinetische curvetype.

## Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro* diagnostiek. Lees zorgvuldig deze volledige bijsluiter en de *Gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion systeem*.
- B. Alleen personeel dat adequaat is opgeleid in het gebruik van deze assay en in het omgaan met potentieel besmettelijk materiaal, mag deze procedures uitvoeren. Als er materiaal is gemorst, desinfecteer dan onmiddellijk volgens de toepasselijke procedures binnen de instelling.
- C. Behandel en verwerk alle specimens alsof ze besmettelijk en volg daarbij de laboratoriumpraktijken en procedures die de basis vormen voor goede microbiologische praktijken en procedures (GMPP). Zie de richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) inzake bioveiligheid in laboratoria met betrekking tot coronavirusziekte (COVID-19): voorlopige richtlijnen. [https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-(covid-19)).
- D. De specimens kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van deze assay. Het management van het laboratorium moet de juiste hanterings- en verwijderingsmethoden vaststellen. Alleen personeel dat afdoende is getraind in het verwerken van besmettelijke materialen, mag worden toegestaan om deze diagnostische procedure uit te voeren.<sup>6</sup>
- E. Indien het vermoeden van infectie met SARS-CoV-2 bestaat op basis van actuele klinische screeningcriteria aanbevolen door de volksgezondheidsinstanties, moeten de specimens worden afgenomen met de passende voorzorgsmaatregelen voor infectiebeheersing.
- F. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen voor in het laboratorium.
- G. Draag geschikte persoonlijke beschermingsmiddelen wanneer u specimens afneemt en hanteert van personen waarvan wordt vermoed dat ze besmet zijn met SARS-CoV-2, zoals beschreven in de CDC Interim Laboratory Biosafety Guidelines for Handling and Processing Specimens Associated with 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV).
- H. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het verwerken van specimens en reagentia. Was de handen grondig na het verwerken van specimens en reagentia.

- I. Werp alle materialen weg die in contact zijn geweest met specimens en reagentia in overeenstemming met de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving.
- J. De expiratedatums vermeld op de RespDirect Collection Kit, Panther Fusion Specimen Lysis Tubes (SLT), Hologic Specimen Lysis Tubes, Aptima Multitest Collection Kit, Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit, Aptima Specimen Transfer Kit en Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit hebben betrekking op de overdracht van een specimen in het buisje en niet op het testen van het specimen. Specimens die worden verzameld/overgebracht voorafgaand aan deze vervaldata zijn geldig voor tests op voorwaarde dat zij zijn getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de juiste bijsluiters, zelfs als deze vervaldata zijn verstrekt.
- K. Zorg dat de specimens worden verzonden onder de juiste opslagomstandigheden om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de specimens in andere dan de aanbevolen verzendingsomstandigheden is niet geëvalueerd.
- L. Het testen van een speekselspecimen dat niet volgens de gespecificeerde omstandigheden is bewaard, kan leiden tot een hoger risico op een ongeldig resultaat.
- M. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de specimens worden verwerkt. Specimens kunnen een extreem hoog niveau aan virussen of andere organismen bevatten. Zorg ervoor dat specimenhouders niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet af boven open houders. Vervang uw handschoenen als deze met een specimen in contact komen.
- N. Gebruik de reagentia en controles niet na de vervaldatum.
- O. Sla de assaycomponenten op volgens de aanbevolen bewaarcondities. Zie *Eisen voor opslag en verwerking van reagentia* (pagina 7) en *Testprocedure voor het Panther systeem* (pagina 16) voor meer informatie.
- P. Er mogen geen assayreagentia of vloeistoffen worden gecombineerd. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther systeem controleert het niveau van de reagentia.
- Q. Voorkom microbiële en ribonuclease verontreiniging van de reagentia.
- R. Gebruik geen materiaal dat mogelijk guanidiumthiocynaat bevat of enige andere guanidine bevattende materialen op het instrument. Er kunnen zich zeer reactieve en/of toxische verbindingen vormen indien gecombineerd met natriumhypochloriet.
- S. Een reagens in deze kit is gelabeld met gevareninformatie.

**Opmerking:** *Gevarencommunicatie geeft de classificatie van de EU-veiligheidsinformatiebladen (VIB) weer. Informatie over gevarencommunicatie specifiek voor uw regio vindt u in het regiospecifieke VIB in de Safety Data Sheet Library (bibliotheek met veiligheidsinformatiebladen) op [www.hologicsds.com](http://www.hologicsds.com). Raadpleeg voor meer informatie over de symbolen de symboollegenda op [www.hologic.com/package-inserts](http://www.hologic.com/package-inserts).*

<b>Europese gevareninformatie</b>	
—	<p><b>Amplification Reagent</b> <i>HEPES 25-30%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Draag oog-/gelaatsbescherming</p>
—	<p><b>Enzyme Reagent</b> <i>HEPES 1-5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Draag oog-/gelaatsbescherming</p>
—	<p><b>Probe Reagent</b> <i>Laurylsulfaat lithiumzout 35-40%</i> <i>Succinaatzuur 10-15%</i> <i>Lithiumhydroxide, monohydraat 10-15%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Draag oog-/gelaatsbescherming</p>
—	<p><b>Target Capture Reagent</b> <i>HEPES 5-10%</i> <i>EDTA 1-5%</i> <i>LITHIUMHYDROXIDE, MONOHYDRAAT 1-5%</i></p> <p>—</p> <p>H412 – Schadelijk voor in het water levende organismen, met langdurige gevolgen P273 – Voorkom lozing in het milieu P280 – Draag oog-/gelaatsbescherming</p>
	<p><b>Selection Reagent</b> <i>BOORZUUR 1-5%</i></p> <p><b>WAARSCHUWING</b> H315 - Veroorzaakt huidirritatie</p>

**Eisen voor opslag en verwerking van reagentia**

- A. De volgende reagens zijn stabiel als ze worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C (gekoeld):
- Aptima SARS-CoV-2 amplificatiereagens
  - Aptima SARS-CoV-2 enzymreagens
  - Aptima SARS-CoV-2 probereagens
  - Aptima SARS-CoV-2 Interne controle
  - Aptima SARS-CoV-2 positieve controle
  - Aptima SARS-CoV-2 negatieve controle
- B. De volgende reagentia zijn stabiel als ze worden bewaard bij 2 °C tot 30 °C:
- Aptima SARS-CoV-2 amplificatiereconstitutieoplossing
  - Aptima SARS-CoV-2 enzymreconstitutieoplossing
  - Aptima SARS-CoV-2 probereconstitutieoplossing
  - Aptima SARS-CoV-2 selectiereagens
- C. De volgende reagentia zijn stabiel als ze worden bewaard bij 15 °C tot 30 °C (kamertemperatuur):
- Aptima SARS-CoV-2 Target Capture Reagent
  - Aptima wasoplossing
  - Aptima buffer voor deactiveringsvloeistof
  - Aptima oliereagens
- D. Working Target Capture Reagent (wTCR) is stabiel gedurende 30 dagen bij 15 °C tot 30 °C. Niet koelen.
- E. Na reconstitutie zijn het enzymreagens, het amplificatiereagens en het probereagens stabiel gedurende 30 dagen indien bewaard bij 2 °C tot 8 °C.
- F. Gooi ongebruikte gereconstitueerde reagentia en wTCR na 30 dagen weg of, indien eerder, na de uiterste houdbaarheidsdatum van de hoofdpartij.
- G. Controlemiddelen zijn stabiel tot de datum die op de flacons staat aangegeven.
- H. Reagentia opgeslagen binnen het Panther-systeem blijven daarin 120 uur stabiel.
- I. Het probereagens en het gereconstitueerde probereagens zijn lichtgevoelig. Bewaar de reagentia op een donkere plaats. De gespecificeerde gereconstitueerde stabiliteit is gebaseerd op een blootstelling van het gereconstitueerde probereagens aan twee fluorescerende lampen van 60 W gedurende 12 uur, op een afstand van 43 cm en bij een temperatuur lager dan 30 °C. Blootstelling aan licht van het gereconstitueerde probereagens moet overeenkomstig beperkt worden.
- J. Bij opwarming tot kamertemperatuur kunnen een aantal controlebuisjes troebel lijken of precipitaat bevatten. Troebelheid of precipitatie gekoppeld aan controles heeft geen invloed op de prestaties van de controles. De controles kunnen gebruikt worden ongeacht of ze helder of troebel zijn, of precipitaat bevatten. Indien heldere controles gewenst zijn, kan solubilisatie worden versneld door ze te incuberen aan de bovengrens van het bereik van de kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C).
- K. De reagentia mogen niet worden ingevroren.**

## Afname en opslag van specimens

**Specimens** - Klinisch materiaal afgenomen bij een patiënt geplaatst in een geschikt transportsysteem. Voor de Aptima SARS-CoV-2-assay omvat dit NP-, nasale, middelste neusschelp- en OP-uitstrijkjes, of specimens van nasofaryngeale spoeling/aspiraats en nasale aspiraats in viraal transportmedium (VTM/UTM), zoutoplossing, vloeibare Amies, verhoogd specimen transportmedium (eSTM) of specimen transportmedium (STM). Bovendien kan voor gebruik met de test speeksel worden afgenomen.

**Monsters** - een algemenere term om elk materiaal voor testen op het Panther Fusion System te beschrijven, waaronder specimens, en specimens die worden geplaatst in een Panther Fusion Specimen Lysis Tube, Hologic Specimen Lysis Tube met vaste dop, Aptima Specimen Transfer Tube, Aptima Multitest Transport Tube, Hologic Direct Load Capture Cap Tube en controles.

**Opmerking:** *Behandel alle specimens alsof ze potentieel besmettelijke stoffen bevatten. Pas universele voorzorgsmaatregelen toe.*

**Opmerking:** *Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de specimens worden verwerkt. Voer gebruikt materiaal bijvoorbeeld niet over open buizen af.*

## Afnemen van de specimens

Verzamel de specimens van nasale, NP- en OP-uitstrijkjes volgens de standaard techniek met behulp van een polyester-, rayon- of nylonwattenstaafje. Plaats het specimen van het uitstrijkje onmiddellijk in 3 mL VTM of UTM. Specimens van uitstrijkjes kunnen ook geplaatst worden in zoutoplossing, vloeibare Amies of STM. De Aptima Multitest Swab Specimen Collection Kit en de Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit kunnen gebruikt worden voor het afnemen van nasale en OP-uitstrijkjes. De Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit - CLASSIQSwab (set met wattenstaafjes voor afname van monsters) kan worden gebruikt voor het afnemen van nasale en OP-uitstrijkjes. De Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit - FLOQSwab kan gebruikt worden voor het afnemen van midturbinaat- en NP-uitstrijkjes. De Hologic RespDirect afnamekit kan gebruikt worden voor het afnemen van nasale en NP-uitstrijkjes.

Na afname kunnen specimens verzameld in VTM/UTM worden opgeslagen bij 2 °C tot 8 °C tot maximaal 96 uur voordat ze worden overgebracht naar de Specimen Lysis Tube of transportbuisjes zoals beschreven in het hoofdstuk over verwerking hieronder. De resterende specimenvolumes kunnen worden bewaard bij  $\leq -70$  °C.

Na afname kunnen specimens in de Aptima Multitest Tube, de Hologic Direct Load Capture Cap Tube en de Enhanced Direct Load Tube tot 6 dagen worden bewaard bij 2°C tot 30°C.

**Opmerking:** *Het is raadzaam om specimens die zijn afgenomen in de Aptima Multitest Tube, de Hologic Direct Load Capture Cap Tube en de Enhanced Direct Load Tube met dichte dop rechttop in een rek te bewaren.*

## Verzameling van specimens van nasofaryngeale spoeling/aspiraats en nasale aspiraats

Verzamel de specimens van nasofaryngeale spoeling/aspiraats en nasale aspiraats volgens standaardtechnieken.

## Afname van speeksel specimen

Verzamel 1 mL +/- 0,2 mL speeksel in een standaard afnamebuisje met een markering van 1 mL. Instrueer de proefpersonen om het speeksel in de mond te verzamelen en het speeksel



ten minste 30 seconden in hun mond te laten ronddraaien alvorens het in de afnamebuisje te spugen. Afgenomen speeksel kan maximaal 12 uur worden bewaard bij 15 °C tot 30 °C voordat 4 mL +/- 0,4 mL Minimum Essential Media (MEM) wordt toegevoegd om het speekselmonster te verdunnen en te mengen. Monsters die zijn verdund in MEM kunnen maximaal 2 uur worden bewaard bij 15 °C tot 30 °C voordat 500 µl verdund speeksel wordt overgebracht naar de Specimen Lysis Tube of transportbuisjes zoals beschreven in het hoofdstuk over de verwerking van specimen hieronder. Verwerkte specimen kunnen maximaal 6 dagen worden bewaard bij een temperatuur van 2 °C tot 30 °C.

## Verwerking van het specimen

### Workflow voor buisjes met dop met behulp van Aptima SARS-CoV-2 assaysoftware

#### **Verwerking van specimen met de Panther Fusion Specimen Lysis Tube**

- A. Voorafgaand aan het testen op het Panther System, brengt u 500 µl van het verzamelde specimen\* over naar een Panther Fusion Specimen Lysis Tube.

*\*Opmerking: Laat bij het testen van ingevroren specimen, de specimen voorafgaand aan de verwerking op kamertemperatuur komen.*

#### **Verwerking van specimen met de Aptima Specimen Transfer Tube**

- A. Voorafgaand aan het testen op het Panther System, brengt u 1 mL van het verzamelde specimen\* over naar een Aptima Specimen Transfer Tube\*\*.

*\*Opmerking: Laat bij het testen van ingevroren specimen, de specimen voorafgaand aan de verwerking op kamertemperatuur komen.*

*\*\*Opmerking: Als alternatief kan ook een ongebruikte Aptima Multitest Tube of Aptima Unisex Tube worden gebruikt.*

- B. Draai de Aptima Specimen Transfer Tube stevig vast.

- C. Keer de buis 2 tot 3 keer om het volledige mengsel van het monster te verzekeren.

#### **Verwerking van specimen verzameld met de Aptima Multitest Collection Kit**

- A. Nadat het verzamelde specimen\* in de Aptima Multitest Tube is geplaatst met behulp van de Aptima Multitest Collection Kit, is geen verdere verwerking vereist.

*\*Opmerking: Laat bij het testen van ingevroren specimen, de specimen voorafgaand aan de verwerking op kamertemperatuur komen.*

#### **Specimenverwerking met de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit)**

- A. Na het verzamelen van de specimen in de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit), kan de specimen in het instrument worden geplaatst.

*Opmerking: Als in de specimen CLT- of geïsoleerde p-markeringen te zien zijn, kunnen specimen gedurende 5-10 minuten gevortext worden bij 1.800 rpm op een vortex voor meerdere buisjes (of stand 5 op Cat. Nr. 102160G).*

*Individuele buisjes kunnen ook handmatig gevortext worden gedurende 15 seconden op de max. snelheid van een standaard tafelmodel vortex.*

*Als de buisjes eerder zijn doorboord, moet u ze opnieuw afdoppen met een nieuwe doorboorbare dop voordat u gaat vortexen.*

*Als opnieuw testen ook resulteert in CLT, neem dan een nieuw specimen af.*

**Opmerking:** *Laat bij het testen van ingevroren specimens, de specimens voorafgaand aan de verwerking in het instrument op kamertemperatuur komen.*

**Opmerking:** *Als het lab een Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit) ontvangt zonder uitstrijkje of met twee uitstrijkjes, dan moet dit specimen worden geweigerd.*

### **Workflow voor buisjes zonder dop met behulp van Aptima SARS-CoV-2 assaysoftware**

#### **Verwerking van specimens met de Panther Fusion Specimen Lysis Tube**

- A. Haal de dop van de Panther Fusion Specimen Lysis Tube met doorprikbare dop. De doorprikbare dop kan worden bewaard of kan bij de volgende stap worden vervangen door een vaste dop.
- B. Voorafgaand aan het testen op het Panther System, brengt u 500 µl van het specimen over naar een Panther Fusion Specimen Lysis Tube, met doorprikbare of vervangende vaste dop.
- C. Om contact met de bovenzijde van het buisje te voorkomen, draait u de dop los en plaatst u het monsterbuisje in het monsterrek.
- D. Verwijder de dop en gooi deze weg. Houd de dop niet boven andere monsterrekken of monsterbuizen om vervuiling te voorkomen. Inspecteer het monsterbuisje. Als er luchtbellen aanwezig zijn, verwijdert u deze voorzichtig uit het monsterbuisje (gebruik bijvoorbeeld het uiteinde van een steriel wattenstaafje of een vergelijkbare methode).

**Opmerking:** *Als de luchtbellen niet worden verwijderd, kan dit de verwerking van de assay beïnvloeden en tot ongeldige resultaten leiden.*

- E. Plaats de rekhouter op het monsterrek en plaats het rek in het instrument.

#### **Verwerking van specimens met de Hologic Specimen Lysis Tube met vaste dop**

- A. Verwijder de vaste dop van de Hologic Specimen Lysis Tube en bewaar deze.
- B. Voorafgaand aan het testen op het Panther System, brengt u 500 µl van het specimen over naar de Hologic Specimen Lysis Tube met vaste dop.
- C. Het wordt aanbevolen de dop terug te plaatsen op het buisje en het drie keer voorzichtig te kantelen om virale inactivatie en homogene menging te verzekeren.
- D. Om contact met de bovenzijde van het buisje te voorkomen, draait u de dop los en plaatst u het monsterbuisje in het monsterrek.
- E. Verwijder de dop en gooi deze weg. Houd de dop niet boven andere monsterrekken of monsterbuizen om vervuiling te voorkomen. Inspecteer het monsterbuisje. Als er luchtbellen aanwezig zijn, verwijdert u deze voorzichtig uit het monsterbuisje (gebruik bijvoorbeeld het uiteinde van een steriel wattenstaafje of een vergelijkbare methode).

**Opmerking:** *Als de luchtbellen niet worden verwijderd, kan dit de verwerking van de assay beïnvloeden en tot ongeldige resultaten leiden.*

- F. Plaats de rekhouter op het monsterrek en plaats het rek in het instrument.

**Verwerking van specimens verzameld met de Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit**

- A. Nadat het verzamelde specimen\* in de Hologic Direct Load Capture Cap Tube is geplaatst, is geen verdere verwerking vereist.

**\*Opmerking:** Laat bij het testen van ingevroren specimens, de specimens voorafgaand aan de verwerking op kamertemperatuur komen.

- B. Om contact met de bovenzijde van het buisje te voorkomen, draait u de dop los en plaatst u het monsterbuisje in het monsterrek.

- C. Verwijder de dop en het wattenstaafje en gooi ze weg. Houd de dop niet boven andere monsterrekken of monsterbuizen om vervuiling te voorkomen. Inspecteer het monsterbuisje. Als er luchtbellens aanwezig zijn, verwijdert u deze voorzichtig uit het monsterbuisje (gebruik bijvoorbeeld het uiteinde van een steriel wattenstaafje of een vergelijkbare methode).

**Opmerking:** Als het wattenstaafje niet door de dop is opgevangen, doe dan de dop op de buis om ervoor te zorgen dat het wattenstaafje wordt opgevangen en uit de buis wordt verwijderd. Direct Load Capture Cap tubes met een wattenstaafje mogen in het Panther System worden geladen.

**Opmerking:** Als de luchtbellens niet worden verwijderd, kan dit de verwerking van de assay beïnvloeden en tot ongeldige resultaten leiden.

- D. Plaats de rekhouter op het monsterrek en plaats het rek in het instrument.

**Verwerking van specimens verzameld met de Aptima Multitest Collection Kit**

- A. Verkrijg en volg de instructies voor Panther Fusion Specimen Lysis Tube (Stap A) of Hologic Specimen Lysis Tube met Solid Cap (Stap A).

- B. Breng vóór de test op het Panther System 500 µl van het verzamelde specimen van de Aptima Multitest Tube over naar een Panther Fusion Specimen Lysis Tube of Hologic Specimen Lysis Tube zoals beschreven in de bovenstaande secties voor de verwerking van specimens.

## Opslag van monsters

- A. Monsters in het Panther systeem kunnen voor aanvullend testen op een later tijdstip worden gearhiveerd.
- B. Bewaren van specimens in STM vóór of na het testen
1. Specimens in de Aptima Multitest Tube, Aptima Specimen Tube en Hologic Direct Load Capture Cap Tube moeten rechtop in het rek en onder de volgende omstandigheden worden bewaard:
    - 2 °C tot 30 °C, maximaal 6 dagen
  2. Specimens in de Specimen Lysis Tubes kunnen worden bewaard onder de volgende omstandigheden:
    - 15°C tot 30°C tot maximaal 6 dagen of
    - 2 C tot 8 C, -20 C en -70 C tot maximaal 1 maand.
  3. De specimens moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plastic folie of foliebescherming.
  4. Als geteste specimens moeten worden ingevroren of vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en moet een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimenbuisjes worden geplaatst. Als specimens moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de doppen van de specimentransportbuisjes worden verwijderd, moeten de busjes gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van de bus te brengen. Vermijd opspatten en kruisbesmetting.
- C. Specimens bewaren met de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit)
1. Specimens kunnen worden bewaard onder de volgende omstandigheden:
    - 2°C tot 30°C tot maximaal 6 dagen of
    - 2 C tot 8 C, -20 C en -70 C tot maximaal 1 maand. Vries-dooicycli moeten tot een minimum worden beperkt vanwege de kans op afbraak van het specimen.
  2. Eerder geteste specimens moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plastic folie of foliebarrière.
  3. Als geteste specimens moeten worden ingevroren of vervoerd, moet de doorprikbare dop worden verwijderd en moet een nieuwe niet-doorprikbare dop op de specimenbuisjes worden geplaatst. Als specimens moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de dop van busjes met eerder geteste en opnieuw afgesloten specimens wordt verwijderd, kunnen specimenbuisjes 5 minuten worden gecentrifugeerd bij 420 RCF om alle vloeistof naar de bodem van het busje te brengen. Vermijd opspatten en kruisbesmetting.

## Vervoer van specimens

Handhaaf de voorwaarden voor de opslag van specimens zoals beschreven in het hoofdstuk *Afname en opslag van specimens* op pagina 8.

**Opmerking:** *Specimens moeten worden vervoerd volgens de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving voor transport.*

## Pooling van specimens - Bepalen van een geschikte strategie voor implementatie en monitoring

Als pooling van specimens wordt overwogen, moeten laboratoria de geschiktheid van een pooling-strategie evalueren op basis van het positiviteitspercentage in de testpopulatie en de efficiëntie van de pooling-workflow.

### Monsters voorbereiden op pooling

De volgende specimens van de bovenste luchtwegen zijn gevalideerd voor gebruik met de Aptima SARS-CoV-2 assay en kunnen worden getest met monsterpooling: nasofaryngeale, middelste neusschelp-, en nasale uitstrijkjes verzameld in specimentransportmedia (STM). Elke monsterpool moet bestaan uit zuivere, met STM bereide specimens. De aanbevolen workflow voor de pooling van monsters wordt hieronder weergegeven.

### Specimens die moeten worden verzameld in Collection Tubes die 2,9 mL STM bevatten

#### ***Instructies voor specimenvoorbereiding voor monsters die rechtstreeks in een Generic Tube worden gepoold***

Voer de volgende procedure uit bij pooling van specimens die zijn verzameld in 2,9 mL STM door afzonderlijke specimens rechtstreeks over te brengen in een leeg buisje volgens de specificaties in de *Panther or Panther Fusion System Operators Manual* [Gebruikershandleiding].

- A. Zorg voor een leeg buisje dat compatibel is met het Panther System.
- B. Bepaal het vereiste volume van elk afzonderlijk specimen op basis van de grootte van de pool die wordt geïmplementeerd. Bij specimens die worden afgenomen in 2,9 mL STM is geen extra verdunning met STM nodig voor het testen.

***Opmerking:*** *Het aanbevolen gecombineerde volume van elk afzonderlijk specimen is afhankelijk van de afmetingen van het buisje dat wordt gebruikt. Een vertegenwoordiger van Hologic kan aanbevelingen doen voor het minimumvolume dat vereist is voor verwerking op het Panther Systeem.*

- C. Breng vóór de test met het Panther systeem het vastgestelde volume van elk afzonderlijk specimen uit de buisjes met 2,9 mL STM voorzichtig over in het lege buisje.
- D. Zorg voor een homogene vermenging van elke bereide pool van monsters.
- E. Bewaar de afzonderlijke specimens voor aanvullende tests, indien nodig.

## Panther systeem

Hieronder staan reagentia voor de Aptima SARS-CoV-2 assay voor het Panther systeem vermeld. Naast de naam van het reagens worden tevens de identificatiesymbolen weergegeven.

### Geleverde reagentia en materialen

#### Aptima SARS-CoV-2 assaykit PRD-06419

250 tests (2 dozen)

**Aptima SARS-CoV-2 gekoelde doos (doos 1 van 2)**  
(bewaren op 2 °C tot 8 °C na ontvangst)

Symbol	Component	Hoeveelheid 250 testsets
<b>A</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 amplificatiereagens</b> <i>Niet-besmettelijke nucleïnezuren gedroogd in gebufferde oplossing &lt; 5% opvulmiddel.</i>	1 flacon
<b>E</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 enzymreagens</b> <i>Reverse-transcriptase en RNA-polymerase gedroogd in met HEPES gebufferde oplossing met &lt; 10% opvulmiddel.</i>	1 flacon
<b>P</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 probereagens</b> <i>Niet-besmettelijke chemiluminescente DNA-probes gedroogd in met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergent.</i>	1 flacon
<b>IC</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 Interne controle</b>	1 flacon

**Aptima SARS-CoV-2 doos op kamertemperatuur (doos 2 van 2)**  
(bewaren op 15 °C tot 30 °C na ontvangst)

Symbol	Component	Hoeveelheid 250 testsets
<b>AR</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 amplificatiereconstitutieoplossing</b> <i>Waterige oplossing met conserveringsmiddelen.</i>	1 x 27,7 mL
<b>ER</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 enzymreconstitutieoplossing</b> <i>Met HEPES gebufferde oplossing met een surfactans en glycerol.</i>	1 x 11,1 mL
<b>PR</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 probereconstitutieoplossing</b> <i>Met succinaat gebufferde oplossing met &lt; 5% detergent.</i>	1 x 35,4 mL
<b>S</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 selectiereagens</b> <i>600 mM in boraat gebufferde oplossing met surfactans.</i>	1 x 108 mL
<b>TCR</b>	<b>Aptima SARS-CoV-2 Target Capture Reagent</b> <i>Gebufferde zoutoplossing met vaste en capture-oligomeren.</i>	1 x 54 mL
	<b>Reconstitutiekragen</b>	3
	<b>Streepjescodeblad hoofdpartij</b>	1 blad

**Benodigde en apart geleverde materialen**

**Opmerking:** Voor materialen die bij Hologic verkrijgbaar zijn, is het catalogusnummer vermeld, tenzij ze op andere wijze zijn gespecificeerd.

	<u>Cat. nr.</u>
Panther systeem	303095
Aptima Assay Fluids Kit (vloeistoffenpakket voor de Aptima assay) <i>(bevat Aptima-wasoplossing, Aptima-buffer voor deactiveringsvloeistof en Aptima-oliereagens)</i>	303014 (1000 tests)
Aptima auto detect kit	303013 (1000 tests)
Uit meerdere buisjes bestaande eenheden (MTU's)	104772-02
Panther-afvalzakpakket	902731
Panther-afvalbakdeksel	504405
Of Panther-runkit <i>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, assayvloeistof en auto detect</i>	303096 (5000 tests)
Tips, 1000 µL, gefilterd, vloeibaargevoelig, geleidend en voor eenmalig gebruik	901121 (10612513 Tecan)
Sommige producten zijn niet in alle regio's verkrijgbaar. Neem contact op met uw vertegenwoordiger voor specifieke informatie over de verkrijgbaarheid in uw regio.	903031 (10612513 Tecan) MME-04134 (30180117 Tecan) MME-04128
Aptima SARS-CoV-2 controlekit <i>PC - Aptima SARS-CoV-2 positieve controle. Niet-besmettelijke nucleïnezuren in gebufferde oplossing &lt; 5% detergent. Hoeveelheid 5 x 1,7 mL</i> <i>NC - Aptima SARS-CoV-2 negatieve controle. Een gebufferde oplossing met &lt; 5% detergent. Hoeveelheid 5 x 1,7 mL</i>	PRD-06420
Aptima-multitestmonsterafnamekit	PRD-03546
Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit - CLASSIQSwabs	PRD-06951
Hologic Direct Load Capture Cap Collection Kit - FLOQSwabs	PRD-06952
Hologic RespDirect Collection Kit	PRD-07403
Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit)	301154C
Aptima Specimen Transfer Kit – afdrukbaar	PRD-05110
Aptima unisex monsterafnamekit voor endocervicale en mannelijke urethrale monsters	301041
Panther Fusion Specimen Lysis Tubes, 100 per zak <i>tube bevat 0,71 mL STM met een doorprikbare dop</i>	PRD-04339
Hologic Specimen Lysis Tubes, 100 stuks <i>tube bevat 0,71 mL STM met een vaste dop</i>	PRD-06554
Bleekmiddel, 5% tot 8,25% (0,7 M tot 1,16 M) natriumhypochlorietoplossing	—
Poederloze wegwerphandschoenen	—
Vervangende niet-doorprikbare doppen	504415

	<u>Cat. nr.</u>
Hologic Solid Cap (vaste dop) voor gebruik met PRD-06951* en PRD-06952*, 100 doppen per zak <i>*een dop voor eenmalig gebruik voor de Hologic Direct Load Capture Cap (PRD-06951 en PRD-06952) na het testen als deel van de workflow zonder dop</i>	PRD-07028
Vervangende doppen voor de 250 testsets	—
Reconstitutieoplossingen voor amplificatie- en probereagens	CL0041 (100 doppen)
Reconstitutieoplossing voor enzymreagens	501616 (100 doppen)
TCR en selectiereagens	CL0040 (100 doppen)

## Optionele materialen

	<u>Cat. nr.</u>
Hologic Bleach Enhancer for Cleaning <i>voor routinematige reiniging van oppervlakken en apparatuur</i>	302101
Schudmachine	—
Vortex voor meerdere buisjes	102160G
Tafelmodel vortex	—

## Testprocedure voor het Panther systeem

**Opmerking:** Raadpleeg de gebruikershandleiding van het Panther/Panther systeem voor aanvullende informatie over procedures.

### A. Voorbereiding werkgebied

Reinig de werkoppervlakken waar reagentia en monsters worden bereid. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken vervolgens af met water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het bankoppervlak waarop de reagentia en monsters worden bereid met schone, plastic-houdende absorberende laboratorium bankhoezen.

### B. Reconstitutie van de reagens/bereiding van een nieuwe kit

**Opmerking:** Reagentia moeten voorafgaand aan gebruik met het Panther systeem worden gereconstitueerd.

1. Om amplificatie-, enzym- en probereagentia te reconstituëren, mengt u de flessen gevriesdroogde reagens met de reconstitutieoplossing. Als de reconstitutieoplossingen in de koelkast zijn bewaard, moeten ze vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
  - a. Voeg elke reconstitutieoplossing toe aan het bijbehorende gevriesdroogde reagens. Controleer of de reconstitutieoplossing en het reagens dezelfde labelkleuren hebben voordat de reconstitutiekraag wordt bevestigd.
  - b. Controleer de lotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd.
  - c. Open de gevriesdroogde glazen reagensflacon en steek het ingekeepte einde van de reconstitutiekraag in de glazen flaconopening (Afbeelding 1, Stap 1).

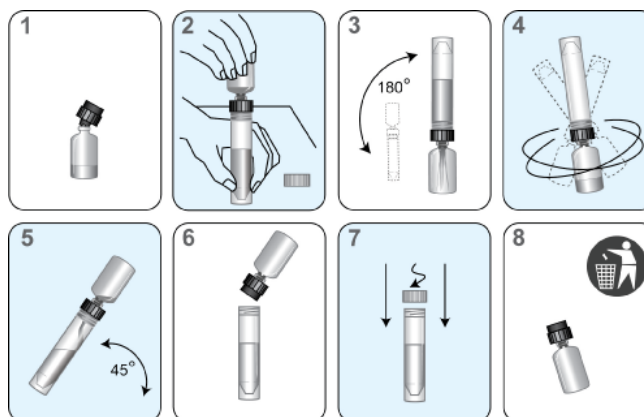


- d. Open de bijbehorende reconstitutieoplossing en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
- e. Terwijl u de reconstructie-oplossingfles op de bank houdt, steekt u de andere kant van de reconstructiekraag in de flesopening (afbeelding 1, Stap 2).
- f. Keer langzaam de verzamelde flessen. Laat de oplossing uit de fles afvloeien in de glazen flacon (afbeelding 1, stap 3).
- g. Meng de oplossing grondig in het glazen flesje door het rond te draaien (Afbeelding 1, stap 4).
- h. Wacht tot het gevriesdroogde reagens in oplossing gaat, keer de verzamelde flessen opnieuw en kantel ze naar een hoek van 45° om schuimen te minimaliseren (Afbeelding 1, Stap 5). Laat alle vloeistof terugvloeien in de fles met reconstitutieoplossing.
- i. Verwijder de reconstitutie kraag en de glazen flacon (Afbeelding 1, Stap 6).
- j. Zet de dop weer op de fles. Noteer de initialen van de gebruiker en de datum van reconstitutie op het label (afbeelding 1, stap 7).
- k. Gooi de reconstitutie kraag en het glazen flesje weg (afbeelding 1, stap 8).

**Optie:** De amplificatie-, enzym- of probereagentia mogen extra gemengd worden met een schudmachine. De reagentia kunnen gemengd worden door de plastic fles met dop op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 RPM (of vergelijkbaar) voor minimaal 5 minuten.

**Waarschuwing:** Voorkom schuimvorming bij reconstitutie van reagentia. Schuim verstoort detectie van het vloeistofpeil in het Panther systeem.

**Waarschuwing:** Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.



**Afbeelding 1. Reconstitutieproces Panther systeem**

2. Voorbereiding Working Target Capture Reagent (wTCR)
  - a. Combineer de juiste flessen met TCR en IC.
  - b. Controleer de reagensslotnummers op het streepjescodeblad van de hoofdpartij om u ervan te verzekeren dat de juiste reagentia met elkaar worden gecombineerd in de kit.
  - c. Open de fles met TCR en leg de dop op een schoon, afgedekt werkoppervlak.
  - d. Open de fles met intern controlereagens en giet de hele inhoud in de fles met TCR. Er zal een kleine hoeveelheid vloeistof overblijven in de fles met interne controlereagens.

- e. Plaats de dop op de fles met TCR en draai de oplossing voorzichtig rond om de inhoud te mengen. Vermijd schuimvorming tijdens deze stap.
  - f. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.
  - g. Gooi de IC-fles en de dop weg.
3. Selectiereagens bereiden
- a. Controleer of het partijnummer op de reagensfles overeenkomt met het partijnummer op het streepjescodeblad van de hoofdpartij.
  - b. Noteer de initialen van de gebruiker en de actuele datum op het label.

**Opmerking:** Meng grondig door alle reagentia voorzichtig om te keren voordat u het op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia.

C. Bereiding van reagentia voor eerder gereconstitueerde reagentia

1. Eerder gereconstitueerde amplificatie-, enzym- en probereagentia moeten op kamertemperatuur (15 °C tot 30 °C) worden gebracht voorafgaand aan de aanvang van de assay.

**Optie:** De reagentia kunnen op kamertemperatuur gebracht worden door de gereconstitueerde amplificatie-, enzym- en probereagentia op een schudmachine te plaatsen die is ingesteld op 20 RPM (of vergelijkbaar) voor minimaal 25 minuten.

2. Als gereconstitueerde probereagens precipitaat bevat die niet terugkeert naar oplossing op kamertemperatuur, verwarm de fles met dop dan gedurende 1 tot 2 minuten bij een temperatuur die niet hoger is dan 62 °C. Na deze verwarmingsstap kan het probereagens worden gebruikt zelfs als er precipitaat achterblijft. Meng probereagentia door om te keren voorafgaand aan plaatsing op het systeem, zorg er hierbij voor dat er geen schuimvorming optreedt.
3. Meng grondig alle reagentia voorzichtig door omkering, voordat u het op het systeem plaatst. Vermijd schuimvorming tijdens het omkeren van reagentia. Deze stap is niet vereist als reagentia direct na mengen met de schudmachine op het systeem worden geplaatst.
4. Flessen met reagentia mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther systeem herkent flessen die te vol zijn gemaakt en verworpt deze.
5. *Goed mengen van de reagentia is noodzakelijk om verwachte assayresultaten te verkrijgen.*

D. Verwerking van specimens met de Panther Fusion Specimen Lysis Tube of Aptima Spec Transfer Tube

**Opmerking:** *Prepareer de specimens volgens de instructies voor Verwerking van specimens in het hoofdstuk Afname en opslag van specimens voordat u de specimens op het Panther systeem plaatst.*

1. Inspecteer monsterbuizen voordat u deze in het monsterrek plaatst. Indien een monsterbuis bellen bevat of een lager volume dan normaal gesproken waargenomen wordt, tik dan voorzichtig op de onderkant van de buis om de inhoud naar de bodem te brengen.

**Opmerking:** *Voor monsters overgebracht naar de Panther Fusion Specimen Lysis Tube of Aptima Specimen Transfer Tube dient een geschikt specimenvolume te worden toegevoegd aan de buis om een verwerkingsfout te vermijden. Wanneer een geschikt afgenomen specimen wordt toegevoegd aan de buis, is er voldoende volume om 3 nucleïnezuurextracties uit te voeren.*

E. Gebruik van Hologic Specimen Lysis Tube

1. Prepareer de specimens volgens de instructies voor verwerking van specimens in het hoofdstuk *Specimenafname en -opslag*.

**Opmerking:** Voor monsters overgebracht naar de Hologic Specimen Lysis Tube dient een geschikt specimenvolume te worden toegevoegd aan de buis om een verwerkingsfout te vermijden.

**Opmerking:** Wanneer een geschikt afgenomen specimen aan de Hologic Specimen Lysis Tube (PRD-06554) wordt toegevoegd, is er voldoende volume om 2 nucleïnezuurextractie uit te voeren.

**Opmerking:** Bij gebruik van de Aptima SARS-CoV-2 assaysoftware voor buizen zonder dop, moet de dop verwijderd worden van de positieve en negatieve controle voor ze in het Panther systeem geladen worden.

**Opmerking:** Voor de Enhanced Direct Load Tube (RespDirect Collection Kit) is er voldoende volume om 4 nucleïnezuurextracties uit te voeren.

#### F. Voorbereiding van het systeem

1. Stel het systeem in volgens de instructies in de *gebruikershandleiding bij het Panther/Panther systeem* en *Procedurele opmerkingen*. Zorg ervoor dat u reagensrekken en TCR-adapters van het juiste formaat gebruikt.
2. Monsters laden

## Procedurele opmerkingen

### A. Controles

1. Om de Aptima assaysoftware voor het Panther systeem goed te gebruiken, is één paar controles vereist. De Aptima SARS-CoV-2 positieve en negatieve controlebuizen kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het monstercompartiment op het Panther systeem worden geplaatst. Patiëntmonsters worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
  - a. Een paar controles wordt momenteel verwerkt door het systeem.
  - b. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor een specifieke reagenskit worden verwerkt, kunnen patiëntmonsters tot maximaal 24 uur met de bijbehorende kit worden getest, behalve in de volgende gevallen:
  - a. Controleresultaten zijn niet geldig.
  - b. de bijbehorende assay-reagenskit is uit het systeem verwijderd.
  - c. De bijbehorende assay-reagenskit heeft de stabiliteitsgrenzen overschreden.
3. Elk Aptima-controlebuisje kan slechts één keer worden getest. Als vaker dan één keer wordt geprobeerd uit de monsterbuis te pipetteren, dan kan dit leiden tot verwerkingsfouten.
4. Specimens van patiënten kunnen worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden is voldaan:
  - a. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
  - b. Op het systeem worden op dit moment een paar controles verwerkt.

### B. Temperatuur

Kamertemperatuur wordt gedefinieerd als 15 °C tot 30 °C.

C. Handschoenpoeder

Net als bij elk reagenssysteem kan overmatig poeder van sommige handschoenen geopende buizen vervuilen. Poederloze handschoenen worden daarom aanbevolen.

D. Protocol verontreinigingscontrole laboratorium voor het Panther systeem

Er zijn veel laboratoriumspecifieke factoren die kunnen bijdragen aan verontreiniging, waaronder testvolume, workflow, ziekteprevalentie en andere laboratoriumactiviteiten. Bij het vaststellen van de frequentie van verontreinigingscontrole dient rekening te worden gehouden met deze factoren. Intervallen voor verontreinigingscontroles moeten vastgesteld worden op basis van de praktijken en procedures van het laboratorium.

Om verontreiniging van het laboratorium te controleren, kan de volgende procedure uitgevoerd worden met de Aptima-unisex monsterafnamekit voor endocervicale en plasbuisuitstrijkjes:

1. Label transportbuizen met nummers die overeenkomen met de gebieden die getest moeten worden.
2. Verwijder het staafje (blauw wattenstaafje met groene bedrukking) uit de verpakking, maak het nat in het monstertransportmiddel (STM) en neem met een draaiende beweging een uitstrijkje van het gebied.
3. Plaats het uitstrijkje onmiddellijk in de transportbuis.
4. Breek het stokje van het wattenstaafje af bij de lijn; wees voorzichtig om te zorgen dat de inhoud niet opspat.
5. Zet de dop stevig terug op de transportbuis.
6. Herhaal stap 2 tot 5 voor alle gebieden.

E. Raadpleeg *Interpretatie van resultaten* als de resultaten positief zijn. Neem contact op met de technische ondersteuning van Hologic voor aanvullende verontreinigingscontrole-informatie die specifiek is voor het Panther systeem.

## Kwaliteitscontrole

Een run of specimenresultaat kan door het Panther systeem ongeldig verklaard worden als er zich problemen voordoen tijdens het uitvoeren van de assay. Specimens die in eerste instantie ongeldig zijn, moeten opnieuw worden getest.

### Negatieve en positieve controles

Voor geldige resultaten moet een set assaycontroles worden getest. Een herhaling van de negatieve assaycontrole en positieve assaycontrole moet worden getest elke keer dat een nieuwe set in het Panther systeem wordt geladen of wanneer de vervaldatum van de huidige set van geldige controles is verstreken.

Het Panther systeem is geconfigureerd om assaycontroles uit te voeren op een door de beheerder gespecificeerde interval met een maximum van 24 uur. De software op het Panther systeem waarschuwt de gebruiker wanneer er assaycontroles nodig zijn en start geen nieuwe tests voordat de assaycontroles geladen zijn en de verwerking ervan is begonnen.

Bij verwerking worden criteria voor het accepteren van assaycontroles automatisch geverifieerd door de software op het Panther systeem. Voor het genereren van geldige resultaten, moeten de assaycontroles een aantal geldigheidscontroles doorstaan die door het Panther systeem worden uitgevoerd.

Als de assaycontroles alle geldigheidscontroles doorstaan, worden deze geldig beschouwd voor het door de beheerder opgegeven tijdsinterval. Wanneer het tijdsinterval is verstreken, worden de assaycontroles door het Panther systeem als verlopen verklaard en vraagt het systeem om het testen van een nieuwe set assaycontroles voorafgaand aan het starten van nieuwe monsters.

Als een van de assaycontroles niet voor de geldigheidscontroles slaagt, verklaart het Panther systeem automatisch de aangetaste monsters ongeldig en vereist het systeem het testen van een nieuwe set assaycontroles voorafgaand aan het starten van nieuwe monsters.

### Interne controle

Aan elk monster met de wTCR wordt een interne controle toegevoegd. Tijdens de verwerking worden de acceptatiecriteria voor interne controle automatisch door de software van het Panther systeem gecontroleerd. Detectie van de interne controle is voor monsters die positief zijn voor SARS-CoV-2 geen vereiste. De interne controle moet in alle monsters worden gedetecteerd die negatief zijn voor SARS-CoV-2-targets; monsters die niet aan deze criteria voldoen zullen als ongeldig gerapporteerd worden. Elk monster met een ongeldig resultaat moet opnieuw worden getest.

Het Panther systeem is ontworpen om processen nauwkeurig te verifiëren wanneer procedures worden uitgevoerd volgens de instructies in de bijsluiters en de *Gebruikershandleiding bij het Panther/Panther Fusion systeem*.

## Interpretatie van resultaten

Het Panther systeem bepaalt automatisch de testresultaten voor specimens en controles. Een testresultaat kan negatief, positief of ongeldig zijn.

Tabel 1 toont de mogelijke resultaten gerapporteerd in een geldige run en de interpretatie van resultaten.

*Tabel 1: Interpretatie van resultaten*

Resultaat SARS-CoV-2	IC-resultaat	Interpretatie
Neg	Geldig	SARS-CoV-2 niet gedetecteerd.
POS	Geldig	SARS-CoV-2 gedetecteerd.
Ongeldig	Ongeldig	Ongeldig. Er is een fout opgetreden bij het genereren van het resultaat; test het monster nogmaals.

Opmerking: Detectie van de interne controle is voor monsters die positief zijn voor SARS-CoV-2 geen vereiste.

### Interpretatie van resultaten voor gepoolde monsters

**Negatief:** Negatieve resultaten van gepoolde monstertests mogen niet als definitief worden beschouwd. Als de klinische tekenen en symptomen van een patiënt niet consistent zijn met een negatief resultaat en als resultaten nodig zijn voor het beheer van de patiënt, moet de patiënt in aanmerking komen voor afzonderlijke tests. Voor specimens met gerapporteerde negatieve resultaten moet het gebruik van monsterpooling worden aangegeven.

**Positief:** Specimens met een positief monsterpool-resultaat moeten afzonderlijk worden getest voordat er een resultaat kan worden gerapporteerd. Specimens met een lage virale lading worden mogelijk niet in de pools van monsters gedetecteerd als gevolg van de lagere gevoeligheid van gepoolde testen.

**Ongeldig:** Specimens met een ongeldig resultaat moeten afzonderlijk worden getest voordat er een resultaat kan worden gerapporteerd. In geval van een ongeldige testrun kunnen herhaaltesten van gepoolde specimens echter passend zijn, afhankelijk van de workflow van het laboratorium en de vereiste tijd voor het rapporteren van de resultaten.

## Beperkingen

- A. Deze assay mag alleen gebruikt worden door getraind personeel in de procedure. Het niet naleven van deze instructies kan tot foutieve resultaten leiden.
- B. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname, transport, opslag en verwerking van specimen.
- C. Vervuiling kan worden voorkomen door naleving van goede laboratoriumpraktijken en de procedures die in deze bijsluiters staan aangegeven.
- D. Een positief resultaat geeft de detectie van nucleïnezuur van het betreffende virus aan. Er kan nucleïnezuur aanwezig blijven zelfs nadat het virus niet langer levensvatbaar is.
- E. Het gebruik van de Aptima SARS-CoV-2 assay in een algemene, asymptomatische screeningspopulatie is bedoeld als onderdeel van een infectiebestrijdingsplan, dat aanvullende preventieve maatregelen kan omvatten, zoals een vooraf vastgesteld serieel testplan of gericht testen van personen met een hoog risico. Negatieve resultaten moeten als vermoedelijk worden beschouwd en sluiten een huidige of toekomstige infectie door overdracht via de gemeenschap of andere blootstellingen niet uit. Negatieve resultaten moeten worden gezien in de context van de recente blootstelling van een persoon, diens voorgeschiedenis en de aanwezigheid van klinische tekenen en symptomen die met COVID-19 overeenkomen.
- F. Het is mogelijk dat asymptomatische personen die met COVID-19 besmet zijn, onvoldoende virus uitscheiden om de detectielimiet (LoD) van de test te bereiken, wat een vals-negatief resultaat geeft.
- G. Als er geen symptomen zijn, is het moeilijk te bepalen of asymptomatische personen te laat of te vroeg zijn getest. Daarom kunnen de negatieve resultaten bij asymptomatische personen, personen omvatten die te vroeg zijn getest en later positief kunnen worden, personen die te laat zijn getest en serologische aanwijzingen van infectie kunnen hebben, of personen die nooit besmet zijn geweest.
- H. De volgende soorten VTM/UTM zijn voor gebruik gevalideerd.
  - Remel MicroTest M4-, M4RT-, M5- of M6-samenstellingen
  - Copan Universal Transport Medium (universeel transportmedium)
  - BD Universal Viral Transport Medium (universeel transportmedium)

**Opmerking:** Gebruik geen middel dat mogelijk guanidiumthiocynaat bevat of enige andere guanidine bevattende materialen.

## Prestaties Panther SARS-CoV-2 assay

### Analytische sensitiviteit

De analytische sensitiviteit (detectielimiet of LoD) van de Aptima SARS-CoV-2-assay werd bepaald door het testen van seriële verdunningen van verwerkte negatieve klinische nasofaryngeale UTM/VTM-uitstrijkjes verrijkt met geïnactiveerd gekweekt SARS-CoV-2 virus (USA-WA1/2020; BEI Resources; NR-52281) en de WHO Internationale standaard voor SARS-CoV-2 (NIBSC 20/146). Voor het gekweekte virus. Tien herhalingen van elke seriële verdunning werden geëvalueerd met behulp van twee partijen van assayreagentia in twee Panther-systemen. De LoD werd vastgesteld op 0,01 TCID<sub>50</sub>/mL in het testspecimen en geverifieerd door nog eens 20 herhalingen te testen met één partij assayreagens. De LoD werd ook bevestigd met media voor monsternamen met zoutoplossing, vloeibare Amies en specimentransportmedium (STM). Voor de WHO Internationale standaard zijn een minimum van 24 herhalingen getest met elk van de drie reagenspartijen met Probit-analyse voor iedere partij. Dit werd bevestigd met 24 extra herhalingen die gebruik maakten van één partij. De laagste concentratie waarbij ≥95% detectie is geobserveerd was 87,5 IE/mL (224 IE/mL in het onbewerkte specimen). LoD-bevestiging werd ook uitgevoerd met de RespDirect Collection Kit bij vierentwintig herhalingen met één reagenspartij en ≥95% detectie werd geobserveerd bij 27,7 - 87,5 IE/mL.

Een soortgelijk onderzoek werd uitgevoerd om de analytische sensitiviteit van de Aptima SARS-CoV-2 assay met speekselspecimen te bepalen. De matrix van gepoolde negatieve klinische speekselspecimens werd gespiked met gedeactiveerd gekweekt SARS-CoV-2-virus (USA-WA1/2020; BEI Resources): NR-52281). De LoD werd bepaald op 0,01 TCID<sub>50</sub>/mL in het testmonster, wat overeenkomt met een concentratie van 0,13 TCID<sub>50</sub>/mL in het afgenomen speekselspecimen.

De analytische sensitiviteit van de Aptima SARS-CoV-2 assay is verder beoordeeld met referentiemateriaal van drie commerciële leveranciers. Seriële verdunningen van het referentiemateriaal werden uitgevoerd voor STM en 20 of meer replica's op elk niveau werden getest met elk van de twee assayreagenslots op twee Panther systemen. Het referentiemateriaal en de laagste verdunningsniveaus die leiden tot een detectie van ≥ 95%, worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Beoordeling analytische sensitiviteit van commercieel referentiemateriaal

Leverancier	Naam	Referentienummer	Lotnummer	Analytische sensitiviteit
ZeptoMetrix	SARS-CoV-2 controle externe run	NATSARS(COV2)-ERC	324332	83 kopieën/mL
SeraCare	AccuPlex SARS-Cov-2 referentiemateriaal	0505-0126	10483977	83 kopieën/mL
Exact Diagnostic	SARS-CoV-2 standaard	COV019	20033001	83 kopieën/mL



## Workflow analytische sensitiviteit met de Aptima Specimen Transfer Tube

De op 0,01 TCID<sub>50</sub>/mL vastgelegde analytische sensitiviteit (detectielimiet) van de Aptima SARS-CoV-2 assay werd bevestigd met behulp van de workflow voor specimenvoorbereiding met de Aptima Specimen Transfer Tube. De bevestiging werd uitgevoerd met geïnactiveerd gekweekt SARS-CoV-2 virus (USA-QA1/2020; BEI Resources; NR-52281) in media voor monsterafname met negatief klinisch nasofaryngeaal (NP) uitstrijkje, zoutoplossing, vloeibare Amies en monstertransportmiddel (STM) door 20 herhalingen met één reagenspartij te testen (tabel 3).

Tabel 3: Workflow bevestiging LoD met Aptima Specimen Transfer

Target	Matrix	N-Geldig	N-Positief	% positief	Avg kRLU	StdDev kRLU	%CV
Geïnactiveerd SARS-CoV-2 virus	NP-uitstrijkje	20	20	100%	1063	61	5,8%
	STM	20	20	100%	1064	116	10,9%
	Zoutoplossing	20	20	100%	1102	60	5,4%
	Vloeibare Amies	20	20	100%	1101	51	4,7%

## Inclusiviteit

De inclusiviteit van de Aptima SARS-CoV-2 assay werd geëvalueerd met behulp van *in-silico*analyse van de capture-oligomeren van de assaytarget, amplificatieprimers en detectieprobes met betrekking tot 9.896 SARS-CoV-2 sequenties beschikbaar in NCBI- en GISAID-gendatabanken. Sequenties met ontbrekende of dubbelzinnige sequentie-informatie werden verwijderd uit de analyse, wat resulteerde in 9.879 sequenties die werden geëvalueerd voor het eerste targetgebied van de assay en 9.880 voor het tweede. De *in-silico*analyse toonde 100% homologie met de assay-oligomeren van beide targetsystemen voor 9.749 (98,5%) van de geëvalueerde sequenties en 100% homologie met de assay-oligomeren van minstens één targetsysteem voor alle 9.896 sequenties. Er waren geen geëvalueerde sequenties met geïdentificeerde discrepanties waarvan wordt voorspeld dat ze de binding of prestaties van beide targetsystemen beïnvloeden.

## Analytische specificiteit en microbiële interferentie

De analytische specificiteit van de Aptima SARS-CoV-2 assay werd geëvalueerd door het testen van 30 micro-organismen die vaak voorkomende respiratoire pathogenen of nauw verwante soorten voorstellen (tabel 4). Bacteriën werden getest bij 10<sup>6</sup> CFU/mL en virussen werden getest bij 10<sup>5</sup> TCID<sub>50</sub>/mL, tenzij anders vermeld. Micro-organismen werden getest met en zonder aanwezigheid van geïnactiveerd SARS-CoV-2 virus bij 3x LoD. De analytische specificiteit van de Aptima SARS-CoV-2 assay was 100% zonder bewijs van microbiële interferentie.

Naast het testen van micro-organismen werd ook *in-silico*analyse uitgevoerd om de specificiteit van de assay met betrekking tot de micro-organismen vermeld in tabel 4 te beoordelen. De *in-silico*analyse toonde geen waarschijnlijke kruisreactiviteit met een van de 112 geëvalueerde GenBank-sequenties.

Tabel 4: Micro-organismen analytische specificiteit en microbiële interferentie Aptima SARS-CoV-2

Micro-organisme	Concentratie	Micro-organisme	Concentratie
Humaan coronavirus 229E	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL	Parainfluenza virus 1	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL
Humaan coronavirus OC43	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL	Parainfluenza virus 2	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL
Humaan coronavirus HKU1 <sup>1</sup>	1E+6 kopieën/mL	Parainfluenza virus 3	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL
Humaan coronavirus NL63	1E+4 TCID <sub>50</sub> /mL	Parainfluenza virus 4	1E+3 TCID <sub>50</sub> /mL
SARS-coronavirus <sup>1</sup>	1E+6 kopieën/mL	Influenza A	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL
MERS-coronavirus	1E+4 TCID <sub>50</sub> /mL	Influenza B	2E+3 TCID <sub>50</sub> /mL
Adenovirus (bijv. C1 Ad. 71)	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL	Enterovirus (bijv. EV68)	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL
Humaan metapneumovirus (hMPV)	1E+6 TCID <sub>50</sub> /mL	Rhinovirus	1E+4 TCID <sub>50</sub> /mL
Respiratoir syncytieel virus	1E+5 TCID <sub>50</sub> /mL	<i>Legionella pneumophila</i>	1E+6 CFU/mL
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1E+6 IFU/mL	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1E+6 TCID <sub>50</sub> /mL
<i>Haemophilus influenzae</i>	1E+6 CFU/mL	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1E+6 CFU/mL
<i>Bordetella pertussis</i>	1E+6 CFU/mL	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1E+6 CFU/mL
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP)	1E+6 nuc/mL	<i>Streptococcus salivarius</i>	1E+6 CFU/mL
<i>Candida albicans</i>	1E+6 CFU/mL	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1E+6 CFU/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1E+6 CFU/mL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1E+6 CFU/mL
Samengevoegde humane neusspoeling <sup>2</sup> - ter voorstelling van diverse microbiële flora in de luchtwegen van de mens	N.v.t.		

<sup>1</sup> Gekweekt virus en met volledig genoom gezuiverd nucleïnezuur voor humaan coronavirus HKU1 en SARS-coronavirus zijn niet onmiddellijk beschikbaar. IVT's van HKU1 en SARS-coronavirus overeenkomstig de gebieden van het ORF1ab-gen die de assay als target heeft werden gebruikt om de kruisreactiviteit en microbiële interferentie te evalueren.

<sup>2</sup> In plaats van samengevoegde humane neusspoeling te evalueren, werden 30 individuele negatieve klinische NP-uitstrijkjes getest om diverse microbiële flora in de luchtwegen van de mens voor te stellen.

## Gelijkwaardigheid van hulpmiddel voor monstername

De gelijkwaardigheid tussen NP-specimens verzameld met VTM/UTM en NP- en NS-specimens verzameld met RespDirect (eSTM) is geëvalueerd middels het testen van individuele negatieve specimens en samengestelde positieve panelen bereid uit gepaarde negatieve klinische NP- en NS-uitstrijkjes afgenomen bij patiënten met symptomen van luchtweginfectie. Geïsoleerde panelen werden bereid door individuele gepaarde NP- en NS-specimens van donors te bespuiten met de WHO Internationale standaard voor SARS-CoV-2 bij 2X en 5X LoD.

De resultaten van de negatieve en geconstrueerde panelen lieten een vergelijkbare overeenkomst zien tussen de twee hulpmiddelen voor monstername en typen specimens (Tabel 5).

*Tabel 5: Resultaten van de negatieve en geconstrueerde panelen samengesteld uit gepaarde individuele klinische specimens, verzameld met elk hulpmiddel voor monstername dat besmet is met SARS-CoV-2*

Analyt	Specimenconcentratie	N per hulpmiddel voor monstername	VTM/UTM % overeenkomst	RespDirect-NP % overeenkomst	RespDirect-NS % overeenkomst
<b>Geen (Negatief specimen)</b>	0	150	99,3	97,3	100
<b>SARS-CoV-2</b>	2X LoD	50	100	100	100
	5X LoD	50	100	100	100

## Klinische prestaties

### Klinische prestaties in nasofaryngeale uitstrijkjes met gebruik van UTM/VTM

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay werden geëvalueerd in vergelijking met de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay (Hologic, Inc.), met behulp van een paneel van resterende klinische specimens. Voor de studie werden resterende klinische nasofaryngeale specimens afgenomen bij patiënten in de VS met tekenen en symptomen van luchtweginfectie.

De positieve procentuele overeenstemming (PPA) en negatieve procentuele overeenstemming (NPA) werden berekend in verhouding tot de Panther Fusion assay als het referentieresultaat, zoals getoond in tabel 6. De Aptima SARS-CoV-2 assay toonde positieve en negatieve overeenstemmingen van respectievelijk 100% en 98,2%.

Nasofaryngeale spoeling/aspiraats, nasale aspiraten, nasale uitstrijkjes en uitstrijkjes van de middelste neusschelp zijn aanvaardbare specimens om te testen op virale luchtweginfecties. De prestaties met deze specimentypen zijn echter niet specifiek geëvalueerd met de Aptima SARS-CoV-2 assay.

Tabel 6: Klinische overeenstemming Aptima SARS-CoV-2

		Panther Fusion SARS-CoV-2 assay	
		Positief	Negatief
Aptima SARS-CoV-2 assay	Positief	50	1
	Negatief	0	54

Positieve procentuele overeenstemming: (95% BI): 100% (92,9% – 100%)

Negatieve procentuele overeenstemming: (95% BI): 98,2% (90,4% – 99,7%)

Totale overeenstemming: (95% BI): 99,0% (94,8% – 99,8%)

### Klinische prestaties in voorste neusuitstrijkje verzameld met de RespDirect Collection Kit

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2-assay bij voorste neusuitstrijkjes (ANS,) die zijn verzameld met het nieuwe RespDirect uitstrijkje in verhoogd specimentransportmedium (eSTM) van individuen die symptomen van een luchtweginfectie meldden die overeenkwamen met COVID-19, werden geëvalueerd in dit onderzoek dat in meerdere centra werd uitgevoerd. Van iedere proefpersoon werden prospectief twee specimens afgenomen, één specimen in een viraal transportmedium (VTM) verzameld door een gekwalificeerde zorgverlener met behulp van een standaard gevlokt uitstrijkje en één specimen in RespDirect eSTM verzameld door de zorgverlener of de patiënt (onder toezicht van de zorgverlener) met behulp van het RespDirect-afnamestaafje. Alle ANS-uitstrijkjes die in dit onderzoek worden onderzocht zijn tussen januari en februari 2023 afgenomen.

Alle ANS-specimens in RespDirect eSTM zijn getest met de Aptima SARS-CoV-2-assay op drie klinische testlocaties in de VS. Alle ANS-specimens in VTM zijn getest met twee EUA NAAT's om de SARS-CoV-2-infectiestatus vast te stellen, gebaseerd op een samengesteld vergelijkingsalgoritme. Elk monster dat volgens een van beide vergelijkingstests positief was, leverde een positieve SARS-CoV-2-geïnfecteerde status op; de resultaten van beide vergelijkingstesten moesten negatief zijn om een negatieve SARS-CoV-2-geïnfecteerde status op te leveren. Positieve (PPA) en negatieve (NPA) percentages overeenkomst werden berekend met betrekking tot de SARS-CoV-2 infectiestatus.

De algehele PPA en NPA waren respectievelijk 96,1% en 97,1% voor de Aptima SARS-CoV-2-assay voor ANS-specimens in RespDirect eSTM bij symptomatische personen, zoals weergegeven in Tabel 7. Ct-waarden voor de ANS-uitstrijkjes met een positieve SARS-CoV-2-infectiestatus lagen tussen de 18,18 en 35,71 (gemiddeld: 27,14) voor NAAT 1 en 15,3 en 44,5 (gemiddelde 26,50) voor NAAT 2. De vijf ANS-specimens met vals-positieve resultaten zijn niet opnieuw getest met een andere NAAT.

Tabel 7: Klinische prestaties van ANS-specimens in RespDirect eSTM

		SARS-CoV-2-infectiestatus	
		Positief	Negatief
Totaal	Positief	49	5
	Negatief	2	169
		PPA: 96,1% (86,8% - 98,9%)	
		NPA: 97,1% (93,5% - 98,8%)	

### Klinische prestaties met samengesteld paneel

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay met behulp van de workflow voor specimenvoorbereiding met de Aptima Specimen Transfer Tube werden geëvalueerd in vergelijking met een paneel van samengestelde specimens. Voor de studie werd een paneel van 115 resterende klinische nasofaryngeale specimens getest met de workflows van Panther Fusion Specimen Lysis Tube (Specimen Lysis Tube) en Aptima Specimen Transfer Tube. Alle specimens werden afgenomen bij patiënten in de VS met tekenen en symptomen van luchtweginfectie. Het paneel bestond uit 65 SARS-CoV-2 positieve en 50 SARS-CoV-2 negatieve specimens. Van de 65 positieve specimens waren er 40 bij concentraties van 0,5-2x LoD en 25 bij concentraties van 3-5x LoD met behulp van geïnactiveerd gekweekt SARS-CoV-2 virus (USA-QA1/2020; BEI Resources; NR-52281) als target.

De positieve procentuele overeenstemming (PPA) en negatieve procentuele overeenstemming (NPA) voor beide workflows van specimenvoorbereiding werden berekend in verhouding tot het verwachte resultaat van het paneel met samengestelde specimens, zoals getoond in tabel 8 voor de Aptima Specimen Transfer Tube en tabel 9 voor de Specimen Lysis Tube. De detectiekenmerken voor de samengestelde specimens werden berekend via targetconcentratie, zoals getoond in tabel 10. Beide workflows van specimenvoorbereiding toonden 100% overeenstemming voor de geëvalueerde panelen.

Tabel 8: Prestaties van de Aptima Specimen Transfer Tube-workflow ten opzichte van verwachte resultaten

		Verwacht resultaat		Totaal
		Positief	Negatief	
Resultaat Aptima Specimen Transfer	Positief	65	0	65
	Negatief	0	50	50
	Totaal	65	50	115

Totale overeenstemming: 100% (96,8% – 100%)  
 Positieve overeenstemming: 100% (94,4% – 100%)  
 Negatieve overeenstemming: 100% (92,9% – 100%)

Tabel 9: Prestaties van de Specimen Lysis Tube-workflow ten opzichte van verwachte resultaten

		Verwacht resultaat		
		Positief	Negatief	Totaal
<b>Resultaat Specimen Lysis Tube</b>	Positief	65	0	65
	Negatief	0	50	50
	Totaal	65	50	115

Totale overeenstemming: 100% (96,8% – 100%)

Positieve overeenstemming: 100% (94,4% – 100%)

Negatieve overeenstemming: 100% (92,9% – 100%)

Tabel 10: Detectiekenmerken voor samengestelde nasofaryngeale uitstrijkjes

Targetconc.	Workflow monsters Aptima Specimen Transfer						Workflow monsters Specimen Lysis Tube					
	n Geldig	n Positief	% Positief	Gemiddeld kRLU	St Dev kRLU	%CV	n Geldig	n Positief	% Positief	Gemiddeld kRLU	St Dev kRLU	%CV
Neg	50	0	0	299	9,7	3,2	50	0	0	300	9,3	3,1
0,5x LoD	10	10	100	1050	208,5	19,9	10	10	100	1153	113,0	9,8
1,0x LoD	10	10	100	1176	102,1	8,7	10	10	100	1205	24,3	2,0
1,5x LoD	10	10	100	1222	31,6	2,6	10	10	100	1223	21,9	1,8
2,0x LoD	10	10	100	1225	22,6	1,8	10	10	100	1237	26,0	2,1
3,0x LoD	10	10	100	1228	13,6	1,1	10	10	100	1215	25,5	2,1
4,0x LoD	5	5	100	1238	16,7	1,4	5	5	100	1212	12,5	1,0
5,0x LoD	10	10	100	1237	18,2	1,5	10	10	100	1246	28,3	2,3

### Klinische prestaties met natuurlijk besmette positieve specimens

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay met behulp van de workflow voor specimenvoorbereiding met de Aptima Specimen Transfer Tube werden geëvalueerd in vergelijking met de workflow van Specimen Lysis Tube getest met zowel de Aptima als de Panther Fusion SARS-CoV-2 assays. Voor de studie werden drie verdunningen van 15 unieke SARS-CoV-2 positieve nasofaryngeale uitstrijkjes voorbereid en verwerkt met beide workflows. SARS-CoV-2 monsters werden vooraf bepaald als positief met behulp van een moleculaire assay die niet tot Hologic behoort.

De positieve procentuele overeenstemming tussen de Aptima SARS-CoV-2 assay met behulp van de Aptima Specimen Transfer Tube- en Specimen Lysis Tube-workflows bedroeg respectievelijk 97,5% (87,1% – 99,6%) en 100% (91,0% – 100%), vergeleken met de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay met de Specimen Lysis Tube-workflow als referentie. De positieve procentuele overeenstemming van de Aptima Specimen Transfer Tube-workflow bedroeg 95,0% (83,5% – 98,6%), vergeleken met de Specimen Lysis Tube-workflow als referentie.

### Klinische prestaties met speekselspecimen

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay met speekselspecimens werden geëvalueerd in vergelijking met de NP-uitstrijkjes onder 303 personen die tegelijkertijd werden getest. Onder de 303 proefpersonen bevonden zich 160 personen (52,8%) met lichte

symptomen en 143 personen (47,2%) die asymptomatisch waren op het ogenblik van de test. De positieve procentuele overeenstemming (PPA) en negatieve procentuele overeenstemming (NPA) voor speeksel-specimens werden berekend in verhouding tot de NP-uitstrijkjes als het referentieresultaat, zoals getoond in tabel 11. De Aptima SARS-CoV-2 assay toonde positieve en negatieve overeenstemmingen van respectievelijk 87,0% en 99,2% tussen de specimentypes.

Tabel 11: Aptima SARS-CoV-2 Klinische overeenkomst tussen speeksel en NP-uitstrijkjes

		NP-uitstrijkje	
		Positief	Negatief
Speeksel	Positief	47	2
	Negatief	7	245

Opmerking: 2 specimens gaven een ongeldig resultaat.

Positieve procentuele overeenstemming: (95% BI): 87,0% (83,0% – 96,0%)

Negatieve procentuele overeenstemming: (95% BI): 99,2% (97,1% – 99,9%)

### Klinische prestaties bij asymptomatische personen

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay bij personen zonder tekenen en symptomen van infectie van de luchtwegen (asymptomatische personen) werden geëvalueerd in vergelijking met een moleculaire EUA-test. Prospectief afgenomen nasofaryngeale specimens van patiënten uit de VS werden beoordeeld, waaronder 45 monsters die positief waren voor SARS-CoV-2 en 315 monsters die negatief waren voor SARS-CoV-2 met de EUA-vergelijkende test. De PPA en NPA werden berekend in relatie tot de EUA-testresultaten van het vergelijkingsonderzoek. De PPA en NPA waren respectievelijk 100% en 96,5% voor de Aptima SARS-CoV-2 assay bij asymptomatische personen, zoals weergegeven in tabel 12.

Tabel 12: Klinische overeenkomst in NP-uitstrijkjes van asymptomatische personen

		EUA-test	
		Positief	Negatief
Aptima SARS-CoV-2 Assay	Positief	45	11
	Negatief	0	304

Percentage positieve overeenstemming (PPA): 100% (92,1% – 100%)

Percentage negatieve overeenstemming (NPA): 96,5% (93,9% – 98,0%)

Zes (6) van de 11 NP-uitstrijkjes met vals-positieve resultaten werden positief bevestigd na het hertesten met de vergelijkende EUA-test. Ct-waarden voor deze 6 monsters varieerden tussen 35,5 en 38,9, hetgeen wijst op een lage virale belasting.

### Klinische prestaties van de pooling maximaal 5 specimens voorafgaand aan het testen

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay werd geëvalueerd in pools van maximaal 5 specimens. Voor de studie werd een pool-grootte van 5 specimens geëvalueerd met positieve en negatieve specimenpools. Elke pool van positieve specimens bestond uit één positief specimen en de overige specimens waren negatief, terwijl de negatieve specimentools uitsluitend uit negatieve specimens bestonden. Voor de studie werden 50 positieve en 20 negatieve

specimenpools geëvalueerd. De in het onderzoek gebruikte positieve specimens, bestreken het detecteerbare bereik van de assay en omvatten 20% laag-positieve specimens. Specimens die werden opgenomen in de klinische resultaten van het poolingonderzoek, werden gekozen op basis van de Ct-resultaten die met de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay werden verkregen. De Panther Fusion SARS-CoV-2 assay werd voor dit doeleinde gebruikt omdat de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay en SARS-CoV-2 assays dezelfde LoD hebben bij evaluatie met het FDA-referentiepaneel (d.w.z. 600 NDU/mL). Laag-positieve specimens die in het onderzoek werden opgenomen, werden gedefinieerd als specimens met een Ct-waarde binnen 1-2 Ct van de LoD van de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay. Zowel de gepoolde als de afzonderlijke specimens werden met de Aptima SARS-CoV-2 assay geëvalueerd.

De positieve procentuele overeenstemming (PPA) en negatieve procentuele overeenstemming (NPA) werden berekend in verhouding tot het verwachte (individuele) resultaat, zoals getoond in tabel Tabel 13. Alle beoordeelde positieve specimens leverden een positief resultaat op in de pool. Aangezien de kRLU-waarden voor de Aptima-assay niet overeenkomen met de target-concentratie, werd er geen signaal- en in silico-gevoeligheidsanalyse uitgevoerd.

Tabel 13: Overeenkomst betreft afzonderlijke en gepoolde specimens met een poolgrootte van 5

		Resultaat afzonderlijk specimen		
		Positief	Negatief	Totaal
Resultaat 'pool' van 5	Positief	50	0	50
	Negatief	0	20	20
	Totaal	50	20	70

Totale overeenkomst: 100% (94,8% – 100,0%)

Positieve overeenkomst: 100% (92,9% – 100,0%)

Negatieve overeenkomst: 100% (83,9% – 100,0%)

### Klinische prestaties van de pooling van maximaal 5 specimens van asymptomatische patiënten voorafgaand aan het testen

De klinische prestaties van de Aptima SARS-CoV-2 assay werd geëvalueerd in specimenpools met specimens die zijn afgenomen bij asymptomatische patiënten. De poolgroottes van maximaal 5 specimens werden geëvalueerd met specimens van zowel positieve als negatieve asymptomatische patiënten. Elke pool van positieve specimens bestond uit één positief specimen en de overige specimens waren negatief, terwijl de negatieve specimentools uitsluitend uit negatieve specimens bestonden. Voor een poolgrootte van drie, werden 32 positieve en 32 negatieve specimenpools geëvalueerd. Voor een poolgrootte van vier, werden 36 positieve en 31 negatieve specimenpools geëvalueerd. Voor een poolgrootte van vijf, werden 36 positieve en 30 negatieve specimenpools geëvalueerd. De in het onderzoek gebruikte positieve specimens, bestreken het detecteerbare bereik van de assay en elke poolgrootte omvatte 25% laag-positieve specimens. Specimens die werden opgenomen in de klinische resultaten van het onderzoek, werden gekozen op basis van de Ct-resultaten die met de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay werden verkregen. De Panther Fusion SARS-CoV-2 assay werd voor dit doeleinde gebruikt omdat de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay en SARS-CoV-2 assays dezelfde LoD hebben bij evaluatie met het FDA-referentiepaneel (d.w.z. 600 NDU/mL). Laag-positieve specimens die in het onderzoek werden opgenomen, werden gedefinieerd als specimens met een Ct-waarde binnen 1-2 Ct van de LoD van de Panther Fusion SARS-CoV-2 assay. Zowel de gepoolde als de afzonderlijke specimens werden met de Aptima SARS-CoV-2 assay geëvalueerd.



De positieve procentuele overeenstemming (PPA) en negatieve procentuele overeenstemming (NPA) werden berekend ten opzichte van het verwachte (afzonderlijke) resultaat voor elke geëvalueerde poolgrootte, zoals getoond in tabel 14, tabel 15 en tabel 16. Met een poolgrootte van drie leverde één van de acht beoordeelde specimens met een target-concentratie op of nabij de LoD van de test een individueel positief resultaat op, maar werd niet gedetecteerd als onderdeel van een specimenpool. Met een poolgrootte van vier leverden alle beoordeelde positieve specimens een positief resultaat op als ze in een pool werden getest. Met een poolgrootte van vijf leverden vijf van de negen beoordeelde specimens met een target-concentratie op of nabij de LoD van de test een individueel positief resultaat op, maar werden niet gedetecteerd als onderdeel van een specimenpool. Aangezien de kRLU-waarden voor de Aptima-assay niet overeenkomen met de target-concentraties, werd er geen signaal- en in silico-gevoeligheidsanalyse uitgevoerd.

Tabel 14: Overeenkomst betreft asymptomatische afzonderlijke en gepoolde specimens met een poolgrootte van 3

		Resultaat afzonderlijk specimen		
		Positief	Negatief	Totaal
Resultaat 'pool' van 3	Positief	31	0	31
	Negatief	1	32	33
	Totaal	32	32	64

Totale overeenkomst: 98,4% (91,7% – 99,7%)

Positieve overeenkomst: 96,9% (84,3% – 99,4%)

Negatieve overeenkomst: 100% (89,3% – 100%)

Tabel 15: Overeenkomst betreft asymptomatische afzonderlijke en gepoolde specimens met een poolgrootte van 4

		Resultaat afzonderlijk specimen		
		Positief	Negatief	Totaal
Resultaat 'pool' van 4	Positief	36	0	36
	Negatief	0	31	31
	Totaal	36	31	67

Totale overeenkomst: 100% (94,6% – 100%)

Positieve overeenkomst: 100% (90,4% – 100%)

Negatieve overeenkomst: 100% (89,0% – 100%)

Tabel 16: Overeenkomst betreft asymptomatische afzonderlijke en gepoolde specimens met een poolgrootte van 5

		Resultaat afzonderlijk specimen		
		Positief	Negatief	Totaal
Resultaat 'pool' van 5	Positief	31	0	31
	Negatief	5	30	35
	Totaal	36	30	66

Totale overeenkomst: 92,4% (83,5% - 96,7%)

Positieve overeenkomst: 86,1% (71,3% - 93,9%)

Negatieve overeenkomst: 100% (88,6% - 100%)

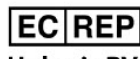
## Literatuur

1. **Wereldgezondheidsorganisatie.** Q&A on coronaviruses (COVID-19). 9 maart 2020. Website Wereldgezondheidsorganisatie <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses>. Bezocht op 10 maart 2020.
2. **Centers for Disease Control and Prevention.** <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>. Accessed June 17, 2020.
3. **Centers for Disease Control and Prevention.** Coronavirus Disease 2019-(COVID-19) in the U.S. Bijgewerkt op 10 maart 2020. Website Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html>. Bezocht op 10 maart 2020.
4. **Centers for Disease Control and Prevention.** Coronavirus Disease 2019 Information for Travel. Pagina laatst herzien op 8 maart 2020. Website Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html>. Bezocht op 10 maart 2020.
5. **Centers for Disease Control and Prevention.** Coronavirus Disease 2019-(COVID-19) Situation Summary. Bijgewerkt op 9 maart 2020. Website Centers for Disease Control and Prevention <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>. Bezocht op 10 maart 2020.
6. **Clinical & Laboratory Standards Institute.** Document M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. Website CLSI <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m29/>. Bezocht in september 2017.

## Contactgegevens



Hologic, Inc.  
10210 Genetic Center Drive  
San Diego, CA 92121 USA



**Hologic BV**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

Voor landspecifieke e-mailadressen en telefoonnummers van de technische ondersteuning en klantenservice, gaat u naar [www.hologic.com/support](http://www.hologic.com/support).

Hologic, Aptima en Panther en Panther Fusion zijn handelsmerken en/of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of haar dochterondernemingen in de Verenigde Staten en/of andere landen.

Alle andere handelsmerken in deze bijsluiter zijn eigendom van hun respectieve eigenaars.

Dit product is mogelijk beschermd door een of meer Amerikaanse octrooien vermeld op [www.hologic.com/patents](http://www.hologic.com/patents).

©2022-2023 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-22752-1501 Rev. 005  
2023-06