

QIAstat-Dx[®] Overzicht van de veiligheid en prestaties van het Meningitis/Encephalitis (ME) Panel



Versie 1



Voor in-vitrodiagnostisch gebruik
Voor gebruik met QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0



691612



QIAGEN, GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, DUITSLAND

R1

Overzicht van de veiligheid en prestaties

Dit Overzicht van de veiligheid en prestaties (SSP) is bedoeld om het publiek toegang te geven tot een actueel overzicht van de belangrijkste aspecten van de veiligheid en prestaties van het hulpmiddel.

Het SSP is niet bedoeld om de gebruiksaanwijzing te vervangen als hoofddocument om het veilige gebruik van het hulpmiddel te waarborgen. Het is ook niet bedoeld om diagnostische of therapeutische suggesties te geven aan beoogde gebruikers.

De volgende informatie is bedoeld voor professionele gebruikers.

Revisie van document: 01

Datum van uitgifte: Juli 2025

Referentienummer van de fabrikant voor het SSP: HB-3697-SPR

1. Identificatie van het hulpmiddel en algemene informatie	
1.1 Handelsnaam hulpmiddel	QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel
1.2 Naam en adres van de fabrikant	QIAGEN GmbH, QIAGEN Strasse 1, 40724 Hilden, Duitsland
1.3 Enkel registratienummer (SRN, Single Registration Number) van de fabrikant	DE-MF-000004949
1. 4 Basis UDI-DI	4053228RMEQSTA000000001ML
1.5 Beschrijving/tekst van de Europese nomenclatuur voor medische hulpmiddelen (EMDN)	W0105070505 Meningitis-/encefalitis-infecties - Multiplex NA-reagentia
1.6 Risicoklasse van het hulpmiddel	Klasse C
1.7 Jaar waarin het eerste certificaat werd uitgegeven onder Verordening (EU) 2017/746 met betrekking tot het hulpmiddel	2025
1.8 Gemachtigde indien van toepassing; naam en SRN	Niet van toepassing
1.9 Aangemelde instantie en enig identificatienummer (SIN, Single Identification Number)	TÜV Rheinland LGA Products GmbH, Tillystrase 2 90431 Nürnberg, DUITSLAND 0197
2. Beoogd doel en overige indicaties	
2.1 Beoogd doel	Het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is een kwalitatieve, multiplexe, op nucleïnezuur real-time PCR gebaseerde, in-vitrodiagnostische test bedoeld voor gebruik met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

	Het QIAstat-Dx ME Panel kan tegelijkertijd meerdere bacteriële, virale en schimmel-nucleïne-zuren detecteren en identificeren in specimens van cerebrospinaal vocht (CSV), verkregen via een lumbaalpunctie bij patiënten die tekenen en symptomen van meningitis en/of encefalitis vertonen. De volgende organismen worden geïdentificeerd en gedifferentieerd* met behulp van het QIAstat-Dx ME Panel: <i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld), <i>Streptococcus agalactiae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, Cutomegalovirus, Herpes simplex virus 1, Herpes simplex virus 2, Humaan herpes virus 6, Enterovirus, Humaan parechovirus, varicellazostervirus en <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>*. Het QIAstat-Dx ME Panel wordt geïndiceerd als hulpmiddel bij de diagnose van specifieke agentia van meningitis en/of encefalitis. Resultaten moeten worden gebruikt in combinatie met andere klinische, epidemiologische en laboratoriumgegevens. Resultaten van het QIAstat-Dx ME Panel zijn niet bedoeld om te worden gebruikt als de enige basis voor de diagnose, behandeling of andere beslissingen over de behandeling van de patiënt. Positieve resultaten sluiten co-infectie met organismen die niet zijn opgenomen in het QIAstat-Dx ME Panel niet uit. Niet alle agentia van een infectie van het centrale zenuwstelsel worden met deze test opgespoord. Het kan zijn dat het gedetecteerde agens/de gedetecteerde agentia niet de definitieve oorzaak van de ziekte is/zijn. Negatieve resultaten sluiten infectie van het centrale zenuwstelsel (CZS) niet uit. Het QIAstat-Dx ME Panel is niet bedoeld voor het testen van monsters die zijn afgenomen van inwendige CZS medische hulpmiddelen. Het QIAstat-Dx ME Panel is bedoeld om te worden gebruikt in combinatie met een standaard van zorgcultuur (bv. voor het ontdekken van organismen, serotypering en antimicrobiële gevoeligheidstests).
--	--

	Het QIAstat-Dx ME Panel is uitsluitend bedoeld voor in-vitrodiagnostisch gebruik door laboratoriumprofessionals. *Tussen <i>Cryptococcus neoformans</i> en <i>Cryptococcus gattii</i> wordt geen onderscheid gemaakt.
2.2 Indicatie(s) en doelpopulatie(s)	Het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is een realtime PCR-test om meerdere bacteriële, virale en schimmel-nucleïnezuuren te detecteren en identificeren in specimens van cerebrospinaal vocht (CSV), verkregen via een lumbaalpunctie bij patiënten die tekenen en symptomen van meningitis en/of encefalitis vertonen. Het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is bedoeld voor in-vitrodiagnostisch gebruik.
2.3 Indicatie of het een hulpmiddel is voor near-patient testen en/of een begeleidend diagnostische test	Het hulpmiddel is niet bedoeld voor near-patient testen. Het hulpmiddel is geen companion diagnostic.
2.4 Beperkingen en/of contra-indicaties	• Resultaten van het QIAstat-Dx ME Panel zijn niet bedoeld om te worden gebruikt als de enige basis voor de diagnose, behandeling of andere beslissingen over de behandeling van de patiënt. • Positieve resultaten sluiten co-infectie met organismen die niet zijn opgenomen in het QIAstat-Dx ME Panel niet uit. Het kan zijn dat het gedetecteerde agens/de gedetecteerde agentia niet de definitieve oorzaak van de ziekte is/zijn. • Met deze test worden niet alle organismen gedetecteerd die een CNS-infectie kunnen veroorzaken en in klinische omstandigheden kan de gevoeligheid afwijken van de gevoeligheid die in de bijsluiter bij het product is aangegeven. • Het QIAstat-Dx ME Panel is niet bedoeld voor het testen van monsters die zijn afgenomen van inwendige CZS medische hulpmiddelen.

	• Een negatief resultaat met het QIAstat-Dx ME Panel sluit de infectieuze aard van het syndroom niet uit. Er zijn verschillende factoren en combinaties van factoren die kunnen zorgen voor negatieve assayresultaten, waaronder fouten bij het hanteren van de monsters, variaties in de nucleotidenvolgorde van de nucleïnezuuren waarop de assay is gericht, infectie door organismen die niet in de assay zijn opgenomen, aanwezigheid van organismen die wel in de assay zijn opgenomen in een concentratie die lager is dan de detectielimiet voor het assay, en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, therapieën of andere middelen. • Het QIAstat-Dx ME Panel is niet bedoeld voor het testen van andere monsters dan die beschreven in deze gebruiksaanwijzing. Prestatiekenmerken van de test zijn enkel vastgesteld met CSV. • Het QIAstat-Dx ME Panel is bedoeld om te worden gebruikt in combinatie met een standaard van zorgcultuur (bv. voor het ontdekken van organismen, serotypering en antimicrobiële gevoeligheidstests). De resultaten van het QIAstat-Dx ME Panel moeten worden geïnterpreteerd door een daartoe getrainde professionele zorgverlener met inachtneming van alle relevante klinische, epidemiologische en laboratoriumbevindingen. • Het QIAstat-Dx ME Panel kan alleen worden gebruikt met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.* * DiagCORE Analyzers met QIAstat-Dx softwareversie 1.4 of 1.5 kunnen worden gebruikt als alternatief voor de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. • Het QIAstat-Dx ME Panel is een kwalitatieve assay en biedt geen kwantitatieve waarde voor gedetecteerde organismen. • Bacteriële, virale en fungale nucleïnezuuren kunnen <i>in vivo</i> aanhouden, zelfs als het organisme niet levensvatbaar of infectieus is. De detectie van een doelmarker betekent niet dat het betreffende organisme de veroorzaker is van de infectie of van de klinische symptomen.
--	---

	• De detectie van bacteriële, virale en fungale nucleïneazuren hangt af van de juiste monsterafname, hantering, transport, opslag en lading in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Onjuiste uitvoering van een van deze processen kan leiden tot onjuiste resultaten, waaronder fout-positieve of fout-negatieve resultaten. • De gevoeligheid en de specificiteit van de assay, voor een specifiek organisme en voor alle organismen samen, zijn intrinsieke prestatiekenmerken van een bepaalde assay en zijn niet afhankelijk van de prevalentie. De positieve en negatieve voorspellende waarden van een testresultaat zijn daarentegen wel afhankelijk van de prevalentie van de ziekte of het organisme. Daarbij geldt dat een hogere prevalentie leidt tot een betere positieve voorspellende waarde van een testresultaat, terwijl een lagere prevalentie leidt tot een betere negatieve voorspellende waarde van een testresultaat. • Accidentele besmetting van het CSV-monster met <i>Propionibacterium acnes</i>, een veelvoorkomend commensaal huidflora-organisme, kan een onverwacht signaal (laag-positief) genereren voor het <i>Mycoplasma pneumoniae</i>-doel in het QIAstat-Dx ME Panel. Standaard CSF-monsterverwerking moet deze mogelijke besmetting voorkomen. • Resultaten die zijn verkregen tijdens de co-infectie-onderzoeken in de analytische verificatie laten een mogelijke remming zien van HSV1-detectie wanneer <i>S. pneumoniae</i> aanwezig is in hetzelfde monster. Aangezien dit effect zelfs werd waargenomen bij lage concentraties <i>S. pneumoniae</i>, moeten negatieve resultaten voor HSV1 in monsters waarin <i>S. pneumoniae</i> aanwezig is, met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het tegenovergestelde effect (remming van <i>S. pneumoniae</i> wanneer HSV1 aanwezig is in hetzelfde monster) werd niet waargenomen bij de hoogste geteste concentratie van HSV1 (1,00E+05 TCID₅₀/ml). • Vanwege de gevoelige aard van de pathogeedetectie van het QIAstat-Dx ME Panel en om verontreiniging van de
--	--

	specimens te voorkomen, is het van cruciaal belang om de standaard werkwijzen voor in het microbiologisch laboratorium te volgen. Klinisch laboratoriumpersoneel kan de bron van pathogenen zijn (bv. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenzae</i>, etc.) die gedetecteerd kunnen worden door het QIAstat-Dx ME Panel. • De specimens kunnen ook verontreinigd raken tijdens het afnemen, transport of testen. U dient zich te houden aan de aanbevolen werkwijzen voor het hanteren van monsters en testprocedures om het risico op verontreiniging dat kan leiden tot fout-positieve resultaten te minimaliseren. Aanvullende voorzorgsmaatregelen kunnen bestaan uit extra PBM, zoals een mondneusmasker, met name als u tekenen vertoont of symptomen heeft van een luchtweginfectie. • Er worden alleen <i>E. coli</i>-stammen gedetecteerd die het capsulaire K1-antigeen bevatten. Alle overige <i>E. coli</i>-stammen/serotypen worden niet gedetecteerd. • Alleen ingekapselde <i>N. meningitidis</i>-stammen worden gedetecteerd. Niet-ingekapselde <i>N. meningitidis</i> wordt niet gedetecteerd.
3. Beschrijving van het hulpmiddel	
3.1 Beschrijving van het hulpmiddel, inclusief de voorwaarden voor het gebruik van het hulpmiddel	a) Algemene beschrijving van het hulpmiddel, inclusief het beoogde doel en de beoogde gebruikers De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is een wegwerpbaar kunststof hulpmiddel waarmee volledig geautomatiseerde moleculaire assays voor de detectie en identificatie van nucleïnezuuren uit meerdere agentia, rechtstreeks vanuit CSV-monsters volledig kunnen worden uitgevoerd. De belangrijkste kenmerken van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge omvatten compatibiliteit met een vloeibaar monstertype, hermetische insluiting van de vooraf geladen reagentia die nodig zijn voor testen en echte walk-away operaties. Alle stappen voor de bereiding van het monster en het uitvoeren van de assaytests vinden plaats in de cartridge.

	Alle reagentia die nodig zijn voor de volledige uitvoering van een testrun zijn vooraf geladen en op zichzelf staand in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. De gebruiker hoeft geen reagentia aan te raken en/of te manipuleren. Tijdens de test worden de stappen met reagentia in de cartridge in de Analytical Module van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uitgevoerd met behulp van pneumatisch aangestuurde microfluidische systemen, zodat de reagentia niet in direct contact komen met de aandrijvingsystemen. Een veilige omgeving wordt verder gewaarborgd door middel van luchtfilters voor zowel de inkomende als de uitgaande lucht van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Na de test blijft de cartridge steeds hermetisch afgesloten, waardoor deze veilig kan worden afgevoerd. In de cartridge worden automatisch door middel van pneumatische druk achtereenvolgens verschillende stappen uitgevoerd waarmee monsters en vloeistoffen via de transferkamer op de beoogde plek worden gebracht. Het QIAstat-Dx ME Panel is bestemd voor gebruik met CSV. Alle monsters moeten als mogelijk gevaarlijk worden behandeld. Het CSV-monster moet worden verzameld via een lumbaalpunctie en mag niet worden gecentrifugeerd of verdund. CSV-monsters moeten worden verzameld en gehanteerd volgens de aanbevolen procedures. Het QIAstat-Dx ME Panel is uitsluitend bedoeld voor in-vitrodiagnostisch gebruik door laboratoriumprofessionals. b) Beschrijving van het principe van de assaymethode of de werkingsprincipes van het instrument Nadat de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge met het monster in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0 is geïntroduceerd, vinden de volgende assaystappen automatisch plaats:
--	--

	• Resuspenderen van de interne controle; • Cellysis met behulp van mechanische en chemische middelen; • Op membraan gebaseerde nucleïnezuurzuivering; • Het mengen van het gezuiverde nucleïnezuur met gelyofiliseerde Master Mix reagentia; • Overdracht van gedefinieerde aliquots van eluaat/master mix naar verschillende reactieruimtes; • Prestaties van multiplex, real-time RT-PCR-tests in elke reactieruimte. Opmerking: De detectie van een eventuele toename van de fluorescentie, wat betekent dat de betreffende analyt gedetecteerd wordt, gebeurt rechtstreeks in de reactieruimtes zelf.
3.2 Indien het hulpmiddel een kit betreft, beschrijving van de componenten (inclusief de wettelijke status van de componenten, bijvoorbeeld IVD's, medische hulpmiddelen en eventuele Basic UDI-DI's)	De inhoud van de kit is: • 6 afzonderlijk verpakte cartridges met alle reagentia die nodig zijn voor monstervoorbereiding en multiplex realtime RT-PCR plus interne controle • 6 afzonderlijk verpakte transferpipetten voor het doseren van vloeistofmonsters in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge De inhoud van de kit wordt niet apart verkocht. Het QIAstat-Dx ME Panel voldoet aan de definitie van een in-vitrodiagnostisch hulpmiddel (IVDR artikel 2(2)), omdat het bedoeld is voor de detectie en identificatie van pathogenen die verband houden met meningitis/encefalitis ziekten en daarom informatie verschaft over de fysiologische toestand. Risicoklasse C (Bijlage VIII Regel 3 (c))

3.3 Een verwijzing naar eerdere generatie(s) of varianten, indien deze bestaan, en een beschrijving van de verschillen	Het verschil tussen het betreffende hulpmiddel, QIAstat-Dx ME Panel (IVDR), en de vorige versie: QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) staat vermeld in de onderstaande tabel.			
		QIAstat-Dx ME Panel (IVDR) (cat. nr. 691612)	QIAstat-Dx ME Panel (IVDD) (cat. nr. 691611)	
	Bewaren en hanteren van specimens	Indien onmiddellijk testen niet mogelijk is, zijn de aanbevolen bewaarcondities voor CSV: • Tot 24 uur bij kamertemperatuur (15–25 °C) • Tot 7 dagen gekoeld (2–8 °C)	De aanbevolen opslagtoestand voor CSV is bij kamertemperatuur (15-25 °C) gedurende maximaal 12 uur.	
	Doeldifferentiatie	Het panel detecteert en meldt cytomegalovirus (CMV).	Het panel meldt geen cytomegalovirus (CMV).	
	Inclusiviteit	De inclusiviteit van sommige doelen werd verbeterd om meer genetische variabiliteit te dekken. Alle geteste stammen werden gedetecteerd.	De inclusiviteit van sommige doelen werd beperkt vanwege het kleinere aantal stammen dat werd bestreken. Er zijn vijf stammen gemeld die niet zijn gedetecteerd.	

3.4 Beschrijving van accessoires die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt	Niet van toepassing.
3.5 Beschrijving van andere hulpmiddelen en producten die bedoeld zijn om in combinatie met het hulpmiddel te worden gebruikt	Het QIAstat-Dx ME Panel is ontworpen voor gebruik met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0. De gebruiksaanwijzing van de QIAGEN-kit en het assaydefinitiebestand (ADF) voor het QIAstat-Dx ME Panel zijn beschikbaar op www.qiagen.com.
4. Verwijzing naar eventuele geharmoniseerde normen en toegepaste gemeenschappelijke specificaties (CS)	
4 Toegepaste geharmoniseerde normen en gemeenschappelijke specificaties (CS)	Geharmoniseerde normen: • EN ISO 13485:2016+AC:2018+A11:2021 – Medische hulpmiddelen – Kwaliteitsbeheersystemen – Vereisten op grond van regelgeving (ISO 13485:2016) • EN ISO 14971:2019+A11:2021 – Medische hulpmiddelen – Toepassing van risicomanagement op medische hulpmiddelen • EN ISO 15223-1:2021 – Medische hulpmiddelen – Symbolen die moeten worden gebruikt op labels voor medische hulpmiddelen, etikettering en te verstrekken informatie – Deel 1: Algemene vereisten • EN ISO 20916:2024 – <i>In-vitro</i>diagnostische medische hulpmiddelen – Klinische prestatie-onderzoeken met behulp van monsters van menselijke proefpersonen – Gebruikelijke onderzoeksprocedures (ISO 20916:2019) De Europese Commissie heeft geen gemeenschappelijke specificaties vastgesteld die van toepassing zijn op het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel.

5. Risico's en waarschuwingen	
5.1 Restrisico's en ongewenste effecten	De risico's zijn zoveel mogelijk beperkt en zijn als aanvaardbaar beschouwd. Het gebruik van het hulpmiddel wordt als veilig beschouwd. Er zijn geen ongewenste effecten.
5.2 Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	Onthoud dat u volgens de plaatselijke voorschriften verplicht kunt zijn om ernstige incidenten die hebben plaatsgevonden in verband met gebruik van het hulpmiddel te melden bij de fabrikant en de regelgevende instantie van de locatie waar de gebruiker en/of de patiënt zich bevindt. • Het QIAstat-Dx ME Panel is bedoeld voor in-vitrodiagnostisch gebruik. • Het QIAstat-Dx ME Panel moet worden gebruikt door laboratoriumprofessionals die zijn opgeleid in het gebruik van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Veiligheidsinformatie • Draag bij het werken met chemicaliën altijd een geschikte laboratoriumjas, wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril. Raadpleeg voor meer informatie de desbetreffende veiligheidsinformatiebladen (VIB). Deze zijn online beschikbaar in handig en compact pdf-formaat via www.qiagen.com/safety. Hier kunt u de VIB van alle kits en kitcomponenten van QIAGEN vinden, bekijken en afdrucken. • Volg standaard laboratoriumwerkwijzen om de werkomgeving schoon en vrij van contaminatie te houden. Richtlijnen zijn te vinden in publicaties zoals bijvoorbeeld <i>Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories</i> van het European Center for Disease Control and Prevention. (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety). • Specimens en monsters zijn potentieel besmettelijk. Hanteer biologische monsters conform de veiligheidsprocedures van uw instelling. Gooi afval van het monster en de assay weg conform uw lokale veiligheidsprocedures.

	• Gebruik altijd apparatuur voor persoonlijke veiligheid en hanteer biologische monsters conform de veiligheidsprocedures van uw instelling. Ga bij het hanteren van alle monsters, gebruikte cartridges en transferpipetten te werk alsof ze infectieuze organismen kunnen overdragen. • Ga bij het hanteren van alle monsters, gebruikte cartridges en transferpipetten te werk alsof ze infectieuze organismen kunnen overdragen. Neem altijd de veiligheidsmaatregelen in acht die in de betreffende richtlijnen staan, zoals goedgekeurde richtlijn M29 betreffende bescherming tegen beroepsmatig opgelopen infecties (<i>Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections, Approved Guidelines</i>) van het Amerikaanse Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI), of andere relevante documenten verstrekt door lokale autoriteiten. • De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is een gesloten apparaat voor eenmalig gebruik dat alle reagentia bevat die nodig zijn voor monsterbereiding en multiplex realtime RT-PCR in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en de QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Gebruik een QIAstat-Dx ME Panel Cartridge niet als de uiterste gebruiksdatum verstreken is, als er beschadigingen aanwezig lijken te zijn, of als er vloeistof uit lekt. • Voer monsters, gebruikte en beschadigde cartridges en transferpipetten af in overeenstemming met alle landelijke, regionale en plaatselijke voorschriften en wetten met betrekking tot gezondheid en veiligheid. Informatie voor noodgevallen CHEMTREC Buiten de VS en Canada +1 703-527-3887 De volgende gevarenaanduidingen en voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op de onderdelen van het QIAstat-Dx ME Panel.
--	---



Bevat: ethanol; guanidinehydrochloride; guanidinethiocynaat; isopropanol; proteïnase K; t-octylfenoxypolyethoxyethanol. Gevaar! Licht ontvlambare vloeistof en damp. Schadelijk bij inslikken en bij inademing. Kan schadelijk zijn bij huidcontact. Veroorzaakt ernstige brandwonden op de huid en schade aan het oog. Kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken. Kan slaperigheid of duizeligheid veroorzaken. Schadelijk voor het waterleven, met effecten op de lange termijn. Bij contact met zuren komt zeer giftig gas vrij. Corrosief voor de luchtwegen. Uit de buurt houden van warmte/vonken/open vuur/hete oppervlakken. Niet roken. Vermijd het inademen van stof/rook/gas/damp/nevel/spray. Draag beschermende handschoenen/ beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming. Draag ademhalingsbescherming. BIJ CONTACT MET DE OGEN: Voorzichtig spoelen met water gedurende een aantal minuten. Contactlenzen verwijderen, indien mogelijk. Blijf spoelen. NA (mogelijke) blootstelling: Onmiddellijk een arts of GIFCENTRUM raadplegen. De mond spoelen. Wek GEEN braken op. Breng de persoon in de frisse lucht, in een houding die het ademen vergemakkelijkt. Was verontreinigde kleding voordat u deze opnieuw gebruikt. Bewaar in een goed geventileerde ruimte. Houd de container goed gesloten. Voer de inhoud/verpakking af naar een erkende afvalverwerker, conform de plaatselijke, regionale, nationale en internationale voorschriften.

Veiligheidsmaatregelen laboratorium

Ter bescherming tegen mogelijke verontreiniging van het monster en het werkgedeelte, dienen standaard veiligheids- en reinigingsprocedures voor het laboratorium te worden gevolgd, waaronder de volgende voorzorgsmaatregelen:

	• Monsters moeten worden verwerkt in een bioveiligheidskast of een vergelijkbaar schoon oppervlak waarmee de veiligheid van de gebruiker wordt gewaarborgd. Wanneer er geen bioveiligheidskast wordt gebruikt, moet er gebruik worden gemaakt van een dode luchtbox (bv. een AirClean PCR-werkstation), een spatscherm (bv. spatschermen van Bel-Art Scienceware) of gezichtsbescherming tijdens de monstervoorbereiding. • Een bioveiligheidskast die wordt gebruikt voor het uitvoeren van pathogeen tests (bv. cultuur) mag niet worden gebruikt voor monsterbereiding of het laden van cartridges. • Voorafgaand aan het verwerken van monsters, dient het werkgedeelte grondig te zijn gereinigd met een geschikt schoonmaakmiddel zoals een nieuw geprepareerde 10% bleek of een vergelijkbaar desinfectiemiddel. Om ophoping van residu en mogelijke schade aan het monster of interferentie van desinfectiemiddelen te voorkomen, neemt u gedesinfecteerde oppervlakken af met een vochtige doek. • Monsters en cartridges dienen per 1 te worden verwerkt. • Gebruik schone handschoenen om materialen uit grootverpakkingszakken te verwijderen en sluit de verpakkingszakken opnieuw wanneer u deze niet gebruikt. • Na elk monster dient u de handschoenen te vervangen en het werkgedeelte te reinigen. • Gooi gebruikte cartridges weg in de juiste container voor biologisch gevaarlijk afval nadat de run is voltooid. • Voorkom dat u veel handelingen uitvoert met de cartridges na testruns.
--	--

	• Voorkom dat u de cartridge beschadigt (zie Veiligheidsinformatie voor het verwerken van beschadigde cartridges). • Gebruik schone handschoenen om materialen uit grootverpakkingen te verwijderen en sluit de verpakking opnieuw wanneer u deze niet gebruikt. Vanwege de gevoelige aard van de pathogeendetectie van het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel en om verontreiniging van de specimens te voorkomen, is het belangrijk om de standaard werkwijzen voor in het microbiologisch laboratorium te volgen. Klinisch laboratoriumpersoneel kan de bron zijn van pathogenen (bv. <i>S. pneumoniae</i>, <i>H. influenza</i>, HSV-1, etc.) die gedetecteerd kunnen worden door het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel. De specimens kunnen ook verontreinigd raken tijdens het afnemen, transport of testen. U dient zich te houden aan de aanbevolen werkwijzen voor het hanteren van monsters en testprocedures om het risico op verontreiniging dat kan leiden tot fout-positieve resultaten te minimaliseren. Aanvullende voorzorgsmaatregelen kunnen bestaan uit extra PBM, zoals een mondneusmasker, met name als u tekenen vertoont of symptomen heeft van een luchtweginfectie of last heeft van een actieve herpeszweer/koortsblaar. Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot rapportage over de volksgezondheid De gezondheidsautoriteiten op staats- en lokaal niveau hebben richtlijnen gepubliceerd voor het melden van meldplichtige ziekten in hun rechtsgebieden (volgens het Publicatieblad van de Europese Unie van 6 juli 2018 L 170/1 omvat de lijst bijvoorbeeld de ziekte <i>Listeriose</i>, evenals invasieve ziekten veroorzaakt door <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i> en <i>Streptococcus pneumoniae</i>) om de nodige maatregelen te bepalen voor om resultaten te verifiëren, uitbraken te identificeren en traceren en voor epidemiologisch onderzoek. Laboratoria zijn verantwoordelijk voor het opvolgen van de voorschriften in hun staat of plaats voor het indienen van klinisch materiaal of isolaten van positieve specimens bij hun volksgezondheidslaboratoria.
--	--

5.3 Overige relevante aspecten van veiligheid, inclusief een samenvatting van eventuele corrigerende maatregelen op het gebied van veiligheid in het veld (FSCA inclusief FSN), indien van toepassing	Niet van toepassing.
6. Overzicht van de prestatiebeoordeling en follow-up van de prestaties na het op de markt brengen (post)	
6.1 Samenvatting van de wetenschappelijke geldigheid van het hulpmiddel	Infecties van het centrale zenuwstelsel (CZS), die zich manifesteren als meningitis of encefalitis, zijn ernstige medische aandoeningen met potentieel ernstige gevolgen. Bij meningitis is er sprake van een ontsteking van de hersenvliezen rondom de hersenen en het ruggenmerg, terwijl bij encefalitis sprake is van een ontsteking van het hersenparenchym, wat vaak gepaard gaat met een verandering van de geestelijke gesteldheid en andere neurologische symptomen. Infectieuze meningitis gaat gepaard met een hoge sterfte en complicaties op de lange termijn, waaronder neurologische uitvalsverschijnselen en cognitieve stoornissen. Hoewel parasitaire en niet-infectieuze meningitis kunnen voorkomen, zijn bacteriën, virussen en schimmels de meest voorkomende oorzaken van meningitis. <i>N. meningitidis</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i> en <i>S. agalactiae</i> zijn de belangrijkste bacteriële etiologieën. Bij pasgeborenen worden ook vaak <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. agalactiae</i> en <i>E. coli</i> waargenomen. Virale meningitis heeft een vergelijkbaar klinisch beeld als bacteriële meningitis, met als meest voorkomende symptomen koorts, stijve nek, hoofdpijn, fotofobie en een veranderde mentale toestand. Virale meningitis kent echter een aanzienlijk lagere mortaliteit vergeleken met andere vormen van meningitis, en er zijn geen gevolgen bij immuuncompetente patiënten. In de meeste gevallen beperkt de behandeling zich tot ondersteunende maatregelen. De meest voorkomende oorzaken van virale meningitis zijn enterovirussen, HSV-1, HSV-2 en VZV. Andere virale oorzaken van meningitis zijn onder meer het

	bofvirus, het Westnijlvirus, CMV en HIV. De belangrijkste onderliggende oorzaak van fungale meningitis is <i>Cryptococcus</i>, gevolgd door <i>Coccidioides</i>, <i>Histoplasma</i> en <i>Candida</i>. <i>C. neoformans</i>. Infecties van het centrale zenuwstelsel (CZS) komen vooral voor bij personen met een verzwakt immuunsysteem, terwijl een <i>C. gattii</i>-infectie ook voorkomt bij personen met een ogenschijnlijk goed immuunsysteem. Meningitis kan worden geclassificeerd als acuut (< 5 dagen), subacuut (5-30 dagen) of chronisch (> 30 dagen). Bacteriële meningitis manifesteert zich vaak acuut en snel, waardoor dringende medische hulp noodzakelijk is. Subacute of chronische meningitis wordt meestal veroorzaakt door virussen, schimmels of mycobacteriën. Wat betreft encefalitis, zijn virussen de meest voorkomende oorzaak, hoewel de aandoening ook gepaard kan gaan met bacteriële of fungale meningitis met secundaire encefalitische kenmerken of met niet-infectieuze oorzaken (bijvoorbeeld een auto-immuunziekte, encefalitis van onbekende oorsprong). Van de meer dan 40 virussen die verband houden met encefalitis, zijn HSV (HSV-1 en HSV-2), VZV, enterovirus en tekenencefalitis de meest voorkomende oorzaken. Andere herpesvirussen die verantwoordelijk kunnen zijn voor encefalitis zijn HHV-6, CMV, EBV en, zelden, HHV-7 of HHV-8. Zeldzame pathogenen die encefalitis veroorzaken, zijn bepaalde schimmels (bijv. <i>C. neoformans</i>, <i>Candida</i> spp.) en parasieten (bijv. <i>Plasmodium</i> spp.). Omdat bepaalde vormen van meningitis en encefalitis een hoge mortaliteit veroorzaken, is het belangrijk om de behandeling te starten en de diagnostische stappen gelijktijdig te doorlopen. Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen bacteriële, virale of andere oorzaken. Zo kunnen we de juiste behandeling aanpassen en onnodig antibioticagebruik voorkomen. De diagnose van een arts moet gebaseerd zijn op historische informatie (bijvoorbeeld de duur van de symptomen, gemaakte reizen en het land van herkomst). Ook moet er inzicht zijn in de geschikte diagnostische tests op basis van de waarschijnlijke onderliggende oorzaak.
--	---

	Hersenvocht afnemen via een lumbaalpunctie speelt een belangrijke rol bij de diagnose van meningitis en kan worden gebruikt om fysieke, cytologische, biochemische, microbiologische en immunologische parameters te beoordelen. Basissenmerken van het hersenvocht, zoals het uiterlijk, de openingsdruk, het aantal witte bloedcellen en de eiwit- en glucosespiegels, geven informatie over de vraag of de meningitis van de patiënt een bacteriële, virale of schimmelgerelateerde oorzaak heeft. Een nauwkeurigere etiologie kan worden vastgesteld met behulp van een CSV-kweek, Gramkleuring (voor bacteriën), antigeentests of met moleculaire hulpmiddelen en specifiekere tests (bijvoorbeeld de Oost-Indische inktkleuring of de Burgdorferi-antilichaamtest). Moleculaire hulpmiddelen die gericht genetisch materiaal van pathogenen detecteren, zoals de PCR, zijn bewezen snel, goedkoop en efficiënt bij het identificeren van verschillende oorzaken van infectieuze meningitis, zoals bacteriën, virussen of schimmels. CSV-PCR is de beste keuze voor bepaalde virussen, zoals HSV-2, enterovirussen, HPeV, VZV en CMV, terwijl CSV-serologie de beste optie is voor overige virussen (bijvoorbeeld het Westnijlvirus, het La Crosse-encefalitisvirus en het bofvirus). Net als bij meningitis is moleculaire evaluatie van CSV-monsters een belangrijk hulpmiddel bij de etiologische diagnose van encefalitis. PCR-analyse voor de detectie van HSV, VZV en enterovirus is verplicht en aanvullende virologische onderzoeken kunnen noodzakelijk zijn, afhankelijk van epidemische context, geografische regio, seizoen en patiëntkenmerken (bijv. immunosuppressie). Bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem wordt mogelijk slechts minimale CSV-pleocytose waargenomen, waardoor andere diagnostische methoden, waaronder PCR, bijzonder belangrijk zijn. Syndromale tests (dat wil zeggen, tests op meerdere pathogenen tegelijk) worden mogelijk door de introductie van multiplex PCR-panels, die op de markt zijn gebracht en veelvoorkomende bronnen van infecties van het centrale zenuwstelsel (CZS) op kunnen sporen. Het QIAstat-Dx ME Panel, het aan dit rapport gekoppelde hulpmiddel, kan 16 pathogenen detecteren: 7 virussen (CMV, HSV [HSV-1 en HSV-2], HHV-6, enterovirus, HPeV en VZV), 8 bacteriën (<i>E. coli</i> K1, <i>H. influenzae</i>,
--	---

	<i>L. monocytogenes</i>, <i>N. meningitidis</i>, <i>S. agalactiae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>M. pneumoniae</i>, <i>S. pyogenes</i>) en 1 schimmel (<i>C. neoformans/gattii</i>). Ze hebben allemaal een duidelijk vastgestelde rol als agentia van infecties in het centrale zenuwstelsel en behoren tot de meest voorkomende oorzaken van meningitis en encefalitis. Concluderend kunnen we stellen dat infectieuze meningitis en encefalitis ernstige aandoeningen zijn. Vaak is het nodig om de onderliggende oorzaak te achterhalen, zodat de patiënt de juiste behandeling krijgt. Het QIAstat-Dx ME Panel richt zich op 16 pathogenen die elk meningitis of encefalitis kunnen veroorzaken.
6.2 Samenvatting van de prestatiegegevens van het equivalente hulpmiddel, indien van toepassing	Niet van toepassing
6.3 Samenvatting van prestatiegegevens uit uitgevoerde onderzoeken van het hulpmiddel voorafgaand aan CE-markering	Zie Bijlage 01 (Analytisch), Bijlage 02 (Klinisch): overgenomen uit de Gebruiksaanwijzing
6.4 Samenvatting van prestatiegegevens uit andere bronnen, indien van toepassing	Niet van toepassing
6.5 Een algemeen overzicht van de prestaties en veiligheid	De algehele prestaties en veiligheid van het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel zijn gebaseerd op: Wetenschappelijke validiteit Beoordeling van de wetenschappelijke validiteit op basis van een systematisch literatuuronderzoek en beoordeling van beschikbare/verzamelde/nieuwe gegevens die relevant zijn voor het QIAstat-Dx ME Panel en het beoogde doel, heeft de wetenschappelijke validiteit van het QIAstat-Dx ME Panel voor het beoogde gebruik aangetoond.

	Analytische prestaties Uit de beoordeling van deze onderzoeken is gebleken dat de analytische prestaties van het QIAstat-Dx ME Panel toereikend zijn voor het beoogde gebruik. Klinische prestaties De klinische prestaties werden aangetoond op basis van een onderzoek met klinische prestatie-indicatoren [percentage positieve overeenstemming (PPA), percentage negatieve overeenstemming (NPA)]. Er werd een literatuuronderzoek uitgevoerd om publicaties te identificeren waarin de klinische prestaties van het hulpmiddel werden beoordeeld. De publicaties bevestigden dat de prestaties van het QIAstat-Dx ME Panel acceptabel waren voor het beoogde gebruik ten opzichte van de huidige ontwikkelingen in de geneeskunde. De beoordeling van wetenschappelijke validiteit, analytische prestaties en klinische prestaties is het klinische bewijs voor het QIAstat-Dx ME Panel. De baten-risicobeoordeling op basis van systematisch literatuur- en databaseonderzoek, risicobeoordelingsactiviteiten (medische risicobeoordeling, risicobeoordeling van product- en productieprocessen), uitgevoerde waakzaamheidsactiviteiten en de ervaring die is opgedaan met regelmatige diagnostische tests, ondersteunden een gunstige baten-risicoverhouding voor het QIAstat-Dx ME Panel.
6.6 Doorlopende of geplande follow-up van de prestaties na het op de markt brengen	Op basis van het verzamelde bewijsmateriaal werd geconcludeerd dat het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel veilig en effectief is voor het beoogde gebruik en dat er geen onaanvaardbare restrisiko's overblijven. Er zal echter een aanvullend houdbaarheidsonderzoek worden uitgevoerd om de bovengrens (25 ± 2 °C) van de beoogde opslagclaim bij kamertemperatuur (15–25 °C) te testen en de huidige houdbaarheidsclaim van 9 maanden te ondersteunen.

7. Metrologische traceerbaarheid van toegewezen waarden	
7.1 Toelichting op de meeteenheid, indien van toepassing	Niet van toepassing.
7.2 Identificatie van toegepaste referentiematerialen en/of referentiemeet-procedures van hogere orde die door de fabrikant worden gebruikt voor de kalibratie van het hulpmiddel	Niet van toepassing.
8. Aanbevolen profiel en training voor gebruikers	
8.1 Aanbevolen profiel en training voor gebruikers	Het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is een kwalitatieve, multiplexe, op nucleïnezuur realtime PCR gebaseerde, in-vitrodiagnostische test bedoeld voor gebruik met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Het QIAstat-Dx ME Panel kan tegelijkertijd meerdere bacteriële, virale en schimmel-nucleïnezuren detecteren en identificeren in specimens van cerebrospinaal vocht (CSV), verkregen via een lumbaalpunctie bij patiënten die tekenen en symptomen van meningitis en/of encefalitis vertonen. Het QIAstat-Dx ME Panel is uitsluitend bedoeld voor <i>in-vitrodiagnostisch</i> gebruik door laboratoriumprofessionals.

Revisiegeschiedenis

SSP-revisienummer	Datum van uitgifte	Beschrijving van wijziging	Herziening gevalideerd door de aangemelde instantie
01	Juli 2025	1 ^e herziening	☐ Ja Validatietaal: Nederlands ☒ Nee (alleen van toepassing op klasse C (IVDR, artikel 48 (7)) waarvoor het SSP nog niet is gevalideerd door de NB)

Bijlage

Bijlage 1: Analytische prestaties

De hieronder getoonde analytische prestaties zijn aangetoond met behulp van QIAstat-Dx Analyzer 1.0. De QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gebruikt dezelfde Analytical Module als QIAstat-Dx Analyzer 1.0, daarom worden dezelfde prestaties verwacht voor QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Detectielimiet

De detectielimiet (LoD) is gedefinieerd als de laagste concentratie waarbij bij $\geq 95\%$ van de geteste monsters een positief resultaat wordt gevonden.

De LoD voor elke pathogeen van het QIAstat-Dx ME Panel werd beoordeeld door verdunning van analysemonsters te analyseren die waren bereid uit voorraden van commerciële leveranciers (ZeptoMetrix® en ATCC®).

De LoD-concentratie werd bepaald voor in totaal 40 pathogeenstammen. De LoD van het QIAstat-Dx ME Panel werd bepaald per analyt met behulp van geselecteerde stammen die afzonderlijke pathogenen vertegenwoordigen die mogelijk te detecteren zijn met het QIAstat-Dx ME Panel. Alle monsterverdunningen werden bereid met behulp van kunstmatige CSV. Het vereiste detectiepercentage van alle replicaten was $\geq 95\%$ om de vastgelegde LoD-concentratie te bevestigen. Er werden aanvullende tests uitgevoerd op monsters die waren bereid met behulp van negatief klinisch CSV om de equivalentie te beoordelen.

Tenminste vier verschillende cartridgepartijen en tenminste drie verschillende QIAstat-Dx Analyzers werden gebruikt voor LoD-bepaling voor elk pathogeen.

De afzonderlijke waarden van de LoD voor elk doelorganisme van het QIAstat-Dx ME Panel worden vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Resultaten van detectielimiet

Pathogeen	Stam	Leverancier	LoD-concentratie*	Eenheden	Detectiepercentage
HSV1	HF	ATCC	2,81E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV1	Macintyre	ZeptoMetrix	3,38E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	G	ATCC	2,81E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
HSV2	HSV-2. (Stam: MS)	ZeptoMetrix	1,26E+01	TCID ₅₀ /ml	29/30
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	3,48E+02	CFU/ml	30/30
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	7,86E+02	CFU/ml	30/30
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type b (dop)	ATCC	3,16E+02	CFU/ml	32/32
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stam AMC 36-A-7]	ATCC	2,54E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2b	ZeptoMetrix	1,86E+03	CFU/ml	30/30
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stam Li 2	ATCC	2,10E+04**	CFU/ml	20/20
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype B. M2092	ATCC	8,28E-02	CFU/ml	31/32
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	1,33E+01	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	1,75E+03	CFU/ml	31/31
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 groep B	ATCC	3,38E+03	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	7,14E+02	CFU/ml	29/30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	6,22E-01	CFU/ml	29/29
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix	1,80E+03	CFU/ml	30/30
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	9,10E+01	CFU/ml	31/31

Pathoogeen	Stam	Leverancier	LoD-concentratie*	Eenheden	Detectiepercentage
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	9,48E+01	CFU/ml	31/31
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	9,99E+01	CCU/ml	30/30
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	2,45E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Cytomegalovirus	Davis	ATCC	1,00E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus A	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	3,79E+00	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus A	A6, species A. Stam Gdula	ATCC	1,60E+02	TCID ₅₀ /ml	31/31
Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	8,91E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus B	Coxsackievirus A9, species B	ZeptoMetrix	4,36E+01	TCID ₅₀ /ml	28/29
Enterovirus C	Coxsackievirus A17, species C. Stam G-12	ATCC	1,58E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus C	Coxsackievirus A24. Stam DN-19	ATCC	4,99E+00	TCID ₅₀ /ml	30/30
Enterovirus D	EV 70, species D, stam J670/71	ATCC	4,99E+01	TCID ₅₀ /ml	30/31
Enterovirus D	Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947	ATCC	5,06E+02	TCID ₅₀ /ml	30/30
HHV-6	HHV-6A. (Stam: GS) Lysaat	ZeptoMetrix	3,13E+04	cp/ml	32/32
HHV-6	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix	7,29E+04	cp/ml	30/30
HPeV	Serotype 1. Stam Harris	ZeptoMetrix	1,07E+03	TCID ₅₀ /ml	31/31
HPeV	Serotype 3	ZeptoMetrix	3,38E+01	TCID ₅₀ /ml	30/30
VZV	Ellen	ZeptoMetrix	1,71E+03	cp/ml	30/30
VZV	Oka	ATCC	5,00E-02	TCID ₅₀ /ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype D stam WM629, type VNIV	ATCC	2,21E+03	CFU/ml	31/31
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>C. neoformans</i> H99	ATCC	1,64E+02	CFU/ml	31/31

Pathogeen	Stam	Leverancier	LoD-concentratie*	Eenheden	Detectiepercentage
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stam R272, type VGIIb	ATCC	1,32E+04	CFU/ml	30/30
<i>Cryptococcus gattii</i>	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	2,60E+03	CFU/ml	29/29

* De hoogste LoD wordt gerapporteerd.

** De hoogste LoD werd bereikt in kunstmatig CSV.

Inclusiviteit (analytische reactiviteit)

Het inclusiviteitsonderzoek (analytische reactiviteit) heeft de lijst met pathogeenstammen die werden getest tijdens het detectielimiet-onderzoek (Limit of Detection, LoD) van het QIAstat-Dx ME Panel uitgebreid om de reactiviteit van het detectiesysteem in aanwezigheid van verschillende stammen van hetzelfde organisme bij een concentratie dicht bij of hoger dan de respectievelijke detectielimiet te bevestigen.

Er zijn verschillende klinisch relevante stammen van ieder doelorganisme van het QIAstat-Dx ME Panel (inclusiviteitsstammen) die subtypen van organismen, stammen en serotypen vertegenwoordigen van verschillende tijdelijke en geografische diversiteit van ieder analyt gebruikt voor dit onderzoek. Analytische reactiviteit (inclusiviteit) werd in twee stappen uitgevoerd:

- In-vitro tests: analytische monsters van elk doel dat was opgenomen in het QIAstat-Dx ME Panel werden getest om de reactiviteit van het assay te evalueren. In het onderzoek werden 187 monsters opgenomen die representatief waren van de relevante stammen, subtypen, serotypen en genotypen voor de verschillende organismen (bv. een bereik van verschillende meningitis-/encefalitisstammen wereldwijd geïsoleerd en van verschillende kalenderjaren) (Tabel 2). Alle inclusiviteitsstammen die als onderdeel van het onderzoek werden getest, zijn door het panel gedetecteerd.
- In-silico-analyse: om te voorspellen hoe een assay reageert op alle primers-probe oligonucleotidesequenties in het panel vergeleken met openbaar beschikbare sequentiedatabases om iedere mogelijke kruisreactie of onverwachte detectie van een primerset te detecteren, is er een in-silico-analyse uitgevoerd. Verder werden

stammen die niet beschikbaar waren voor in vitrotests meegenomen in een in-silico-analyse om de voorspelde inclusiviteit te voorspellen van de verschillende stammen van hetzelfde organisme (Tabel 3). In-silico-analyse bevestigde inclusiviteit (geen kritieke patronen met een negatieve impact) voor alle bestaande stammen van doel van het QIAstat-Dx ME Panel, met inbegrip van alle relevante subtypen gedefinieerd door het organisme op het panel.

Op basis van in-vitro- en in-silico-analyse zijn de primers en sondes van het QIAstat-Dx ME panel inclusief voor klinisch prevalente en relevante stammen van elke pathogeen. Alle inclusiviteitsstammen die als onderdeel van het onderzoek werden getest, zijn door het panel gedetecteerd. Inclusiviteit werd bevestigd door in-silico-analyse (geen kritische patronen met een negatieve impact) voor alle bestaande stammen van de doelen van het QIAstat-Dx ME Panel.

Tabel 2. Resultaten van in-vitro-inclusietests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel-assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken

Pathogeen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC	700973	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCTC 9001. Serovar O1:K1:H7	ATCC	11775	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Sc15 O2:K1:H6	ATCC	11101	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-16, F1119-41. Serotype O15:K1:H-	BEI Resources	NR-17674	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O-2, U9-41	BEI Resources	NR-17666	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam Bi 7509/41; O7:K1:H-	NCTC	9007	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	Stam H61; O45:K1:H10	NCTC	9045	0,3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O.1285; O18:H7:K1	ZeptoMetrix	0804140	1x
<i>Escherichia coli</i> K1	NCDC F 11119-41	ATCC	23511	3x
<i>Escherichia coli</i> K1	O7:K1:H-	CCUG	28	3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stam AMC 36-A-7]	ATCC	8142	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type b (dop)	ATCC	10211	1x

Pathogeen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Niet-typeerbaar [stam Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Niet-typeerbaar [stam 180-a]	ATCC	11116	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type a [stam AMC 36-A-3]	ATCC	9006	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type d [stam AMC 36-A-6]	ATCC	9008	0,3x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type f [stam GA-1264]	ATCC	700223	1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type c [stam C 9007]	ATCC	49699	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Rab-stam	ATCC	31512	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stam Li 2	ATCC	19115	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type ½b	ZeptoMetrix	0801534	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b	ZeptoMetrix	0804339	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	FSL J2-064	BEI Resources	NR-13237	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Gibson	ATCC	7644	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	1071/53. Serotype 4b	ATCC	13932	3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 1/2a. Stam 2011L-2676	ATCC	BAA-2659	0,3x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotype 4a	ZeptoMetrix	0801508	1x
<i>Listeria monocytogenes</i>	Serotype 1/2a	ATCC	19111	0,3x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Listeria monocytogenes</i>	Li 23. Serotype 4a	ATCC	19114	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC	35561	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype B. M2092	ATCC	13090	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	79 Eur. Serogroep B	ATCC	23255	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serogroep C, M1628	ATCC	13102	0,3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	sequentie met variant-ctrA-gen	IDT	gBlock	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype B. M997 [S-3250-L]	ATCC	13092	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serotype D. M158 [37A]	ATCC	13113	1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	W135	ATCC	43744	0,1x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Serogroep A, M1027 [NCTC10025]	ATCC	13077	3x
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	MC58	ATCC	BAA-335	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	G19 groep B	ATCC	13813	1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	ZeptoMetrix	0801545	1x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Streptococcus agalactiae</i>	MNZ929	BEI Resources	NR-43898	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z023	ZeptoMetrix	0801556	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	M-732. Serotype III	ATCC	31475	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2603 V/R. Serotype V	ATCC	BAA-611	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Serotype III. Typerende stam D136C(3) [3 Cole 106, CIP 82.45]	ATCC	12403	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3139 [CNCTC 1/82] Serotype IV	ATCC	49446	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Typerende stam H36B - type Ib	ATCC	12401	0,1x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	D136C(3). Lancefield's groep B Type III	CCUG	29782	0,3x
<i>Streptococcus agalactiae</i>	CDC SS700 [A909; 5541], type 1c	ATCC	27591	0,1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix	0801439	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 1. NCTC 7465	ATCC	33400	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	DCC1476 [Zweden 15A-25]	ATCC	BAA-661	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Diplococcus pneumoniae</i> ; Type 3. Stam [CIP 104225]	ATCC	6303	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 19A. Hongarije 19A-6 [HUN663]	ATCC	700673	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 11A. Type 43	ATCC	10343	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Z319; Serotype 12F	ZeptoMetrix	0804016	0,3x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 14. VH14	ATCC	700672	1x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Serotype 5. SPN1439-106 [Colombia 5-19]	ATCC	BAA-341	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix	0804351	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bruno [CIP 104226]	ATCC	19615	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203 -Type 3	ATCC	12384	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Groep a, type 14	ATCC	12972	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Groep a, type 23	ATCC	8133	0,3x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z018; Serotype M58	ZeptoMetrix	0801512	10x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Lancefield's groep A / C203 S	ATCC	14289	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Groep a, type 12. Typerende stam T12 [F. Griffith SF 42]	ATCC	12353	1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NCTC 8709 (Type 6 glossy)	ATCC	12203	0,1x
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Serotype M1. MGAS 5005	ATCC	BAA-947	100x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix	0801579	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	PI 1428	ATCC	29085	1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	FH-stam van Eaton Agent [NCTC 10119]	ATCC	15531	0,1x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	UTMB-10P	ATCC	49894	0,3x
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x

Pathogeen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
Enterovirus	A6, species A. Stam Gdula	ATCC	VR-1801	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A16	ZeptoMetrix	0810107CF	1x
Enterovirus	A10. M.K. (Kowalik)	ATCC	VR-168	0,1x
Enterovirus	A2 Fl [Fleetwood]	ATCC	VR-1550	0,3x
Enterovirus	A12 - Texas 12	ATCC	VR-170	1x
Enterovirus	Species A, BrCr	ATCC	VR-1775	0,1x
Enterovirus	Species A, Serotype EV-A71 (2003 isolaat)	ZeptoMetrix	0810236CF	1x
Enterovirus	Tainan/4643/1998	BEI Resources	NR-471	0,1x
Enterovirus	Enterovirus 71. Stam H	ATCC	VR-1432	0,3x
Enterovirus	A7 - 275/58	ATCC	VR-673	0,3x
Enterovirus	Coxsackievirus A9, species B	ZeptoMetrix	0810017CF	1x
Enterovirus	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix	0810019CF	1x
Enterovirus	Species B, Echovirus 6	ZeptoMetrix	0810076CF	0,3x
Enterovirus	Species B, Serotype CV-B1, Stam Conn-5	ATCC	VR-28	1x
Enterovirus	Species B, Echovirus 9	ZeptoMetrix	0810077CF	0,3x
Enterovirus	Species B, Coxsackievirus B3	ZeptoMetrix	0810074CF	3x
Enterovirus	Echovirus 18. Stam H07218 472	NCTC	0901047v	3x
Enterovirus	Coxsackievirus B4	ZeptoMetrix	0810075CF	1x
Enterovirus	Species B, Serotype E-11	ATCC	VR-41	3x
Enterovirus	Species B, Serotype CV-B2. Stam Ohio-1	ATCC	VR-29	1x
Enterovirus	Coxsackievirus A17, species C. Stam G-12	ATCC	VR-1023	1x
Enterovirus	Species C, Coxsackievirus A24. Stam DN-19	ATCC	VR-583	1x
Enterovirus	Species C, Coxsackievirus A21. Stam Kuykendall [V-024-001-012]	ATCC	VR-850	0,3x
Enterovirus	Species C, A11-Belgium-1	ATCC	VR-169	0,1x
Enterovirus	Species C, A13 – Flores	ATCC	VR-1488	10x

Pathogeen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
Enterovirus	Species C, A22 – Chulman	ATCC	VR-182	0,1x
Enterovirus	Species C, A18 – G-13	ATCC	VR-176	0,3x
Enterovirus	Species C, CV-A21. Stam H06452 472	NCTC	0812075v	0,3x
Enterovirus	Species C, CV-A21. Stam H06418 508	NCTC	0812074v	0,3x
Enterovirus	Species C, A20 IH35	IDT	gBlock	1x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947	ATCC	VR-1823	1x
Enterovirus	EV 70, species D, stam J670/71	ATCC	VR-836	1x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. USA/2018-23089	BEI Resources	NR-51998	1x
Enterovirus	Species D, D68. Stam F02-3607 Corn	ATCC	VR-1197	0,3x
Enterovirus	Species D, Type 68. 2007 isolaat	ZeptoMetrix	0810237CF	1x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. Stam US/KY/14-18953	ATCC	VR-1825	0,3x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. Stam Fermon	ATCC	VR-1826	1x
Enterovirus	Species D, type 68 hoofdgroep (09/2014 isolaat 2)	ZeptoMetrix	0810302CF	1x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. US/MO/14-18949	BEI Resources	NR-49130	0,3x
Enterovirus	Species D, Enterovirus D68. Stam US/IL/14-18952	ATCC	VR-1824	1x
Cryptococcus gattii	Serotype B stam R272, type VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
Cryptococcus gattii	A6MR38 [CBS 11545]	ATCC	MYA-4877	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	A1M R265	ATCC	MYA-4138	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	R265	BEI Resources	NR-50184	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg166	BEI Resources	NR-50195	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Alg254	BEI Resources	NR-50198	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype C stam WM779, type VGIV	ATCC	MYA-4563	0,3x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maat LoD
<i>Cryptococcus gattii</i>	110 [CBS 883]	ATCC	14248	0,01x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stam WM161, type VGIII	ATCC	MYA-4562	0,1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stam WM179, type VGI	ATCC	MYA-4560	0,01x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype D stam WM629, type VNIV	ATCC	MYA-4567	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	C. neoformans H99	ATCC	208821	1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	var. Grubii. Stam D	ATCC	13690	3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH9hi90	BEI Resources	NR-50335	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99α	BEI Resources	NR-48776	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype AD stam WM628, type VNIII	ATCC	MYA-4566	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype A	ZeptoMetrix	0801803	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	NIH306	BEI Resources	NR-50332	0,1x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Stam, CBS 132	ATCC	32045	0,3x
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Serotype A stam WM148, type VNI	ATCC	MYA-4564	0,1x
Herpes simplex virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix	0810005CF	1x
Herpes simplex virus 1	HF	ATCC	VR-260	1x
Herpes simplex virus 1	ATCC-2011-1	ATCC	VR-1778	0,3x
Herpes simplex virus 1	KOS	ATCC	VR-1493	1x

Pathogeen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
Herpes simplex virus 1	Isolaat 20	ZeptoMetrix	0810201CF	0,3x
Herpes simplex virus 1	F	ATCC	VR-733	1x
Herpes simplex virus 1	ATCC-2011-9	ATCC	VR-1789	0,1x
Herpes simplex virus 1	P6	NCTC	1806147v	3x
Herpes simplex virus 1	17+	NCTC	0104151v	1x
Herpes simplex virus 1	P5A	NCTC	1806145v	1x
Herpes simplex virus 2	HSV-2. (Stam: MS)	ZeptoMetrix	0810006CF	1x
Herpes simplex virus 2	G	ATCC	VR-734	1x
Herpes simplex virus 2	Isolaat 11	ZeptoMetrix	0810212CF	0,1x
Herpes simplex virus 2	ATCC-2011-2	ATCC	VR-1779	0,1x
Herpes simplex virus 2	Isolaat 15	ZeptoMetrix	0810216CF	3x
Herpes simplex virus 2	HG52	NCTC	0104152v	0,1x
Herpes simplex virus 2	132349 ACV-res	NCTC	0406273v	1x
Herpes simplex virus 2	Isolaat 20	ZeptoMetrix	0810221CF	0,3x
Herpes simplex virus 2	131596	NCTC	0406272v	0,3x
Herpes simplex virus 2	Isolaat 1	ZeptoMetrix	0810006CFN	0,3x
Cytomegalovirus	Davis	ATCC	VR-807	1x
Cytomegalovirus	AD-169	ZeptoMetrix	0810003CF	1x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
Cytomegalovirus	Towne	ATCC	VR-977	0,1x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-8	ATCC	VR-1788	0,3x
Cytomegalovirus	ATCC-2011-3	ATCC	VR-1780	0,1x
Cytomegalovirus	Toledo	NCTC	0302162v	0,3x
Cytomegalovirus	Merlin	ATCC	VR-1590	0,1x
Humaan herpesvirus 6	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix	0810072CF	1x
Humaan herpesvirus 6	HHV-6A. (Stam: GS) lyaat	ZeptoMetrix	0810529CF	1x
Humaan herpesvirus 6	6a. Stam U1102	NCTC	0003121v	0,3x
Humaan herpesvirus 6	6B - stam SF	ATCC	VR-1480	0,3x
Humaan herpesvirus 6	6B - stam HST	NCTC	0006111v	1x
Humaan herpesvirus 6	Humaan β -lymfotropische virusstam GS	ATCC	VR-2225	0,3x
Humaan parechovirus	Serotype 1. Stam Harris	ZeptoMetrix	0810145CF	1x
Humaan parechovirus	Serotype 3	ZeptoMetrix	0810147CF	1x
Humaan parechovirus	Serotype 5	ZeptoMetrix	0810149CF	0,1x
Humaan parechovirus	Serotype 6	ZeptoMetrix	0810150CF	1x
Humaan parechovirus	type 3. Stam US/MO-KC/2014/001	ATCC	VR-1887	0,3x
Humaan parechovirus	Parechovirus A3. Stam US/MO-KC/2012/006	ATCC	VR-1886	1x
Humaan parechovirus	Serotype 2. Stam Williamson	ZeptoMetrix	0810146CF	1x
Humaan parechovirus	Serotype 4	ZeptoMetrix	0810148CF	0,1x

Pathofoon	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
Varicellazostervirus	Ellen	ZeptoMetrix	0810171CF	1x
Varicellazostervirus	Oka	ATCC	VR-1832	1x
Varicellazostervirus	Webster	ATCC	VR-916	10x
Varicellazostervirus	Isolaat A	ZeptoMetrix	0810172CF	10x
Varicellazostervirus	Isolaat B	ZeptoMetrix	0810173CF	1x
Varicellazostervirus	Stam 1700	ZeptoMetrix	0810169CF	10x
Varicellazostervirus	Stam 275	ZeptoMetrix	0810168CF	1x
Varicellazostervirus	Stam 82	ZeptoMetrix	0810167CF	1x
Varicellazostervirus	Stam 9939	ZeptoMetrix	0810170CF	1x
Varicellazostervirus	Isolaat D	ZeptoMetrix	0810175CF	1x

Tabel 3. Resultaten van in-silico-tests inclusiviteit.

Pathofoon	Klinisch relevante stammen/subtypen gedetecteerd
<i>S. pneumoniae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
HSV1	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
<i>M. pneumoniae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
<i>N. meningitidis</i>	Ingekapselde serotypen (A, B, C, D, E, H, I, K, L, NG, W, W135, X, Y, Z, 29E)
<i>C. neoformans/gattii</i>	Serotype A (<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>), serotype D (<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>), serotypen B en C (<i>C. gattii</i> inclusief alle VGI, VGII, VGIII, VGIV molecuultypen)
<i>S. agalactiae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
CMV	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
HPeV	Alle stammen Humaan parechovirus A met beschikbare 5'-UTR-sequentie (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 16, 17, 18 en 19), inclusief echovirus 22 (HPeV-1) en echovirus 23 (HPeV-2). Hoewel er polyproteïnesequenties aanwezig waren voor HPeV-A-stammen 9, 10, 11, 12, 13 en 15, was er geen beschikbare 5'-UTR-sequentie.
<i>L. monocytogenes</i>	Serotypen 1/2a,1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 7

Pathogeen	Klinisch relevante stammen/subtypen gedetecteerd
HHV-6	HHV-6a en HHV-6b
<i>H. influenzae</i>	Alle ingekapselde serotypen (a, b, c, d, e, f) en niet ingekapselde stammen (niet-typeerbaar, NTHi) inclusief var. <i>H. aegyptius</i>
HSV2	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
HEV	Coxsackievirus A (CV-A1 tot en met CV-A24), coxsackievirus B (CV-B1 tot en met CV-B6), Echovirus (E-1 tot en met E-33), Enterovirus A (EV-A71, EV-A76, EV-A89 tot en met EV-A92, EV-A119, EV-A120), Enterovirus B (EV-B69, EV-B73 tot en met EV-B75, EV-B79, EV-B80 tot en met EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107, EV-B111), Enterovirus C (EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116 tot en met EV-C118), Enterovirus D (EV-D68, EV-D70, EV-D94), Poliovirus (PV-1 tot en met PV-3)
<i>S. pyogenes</i>	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
<i>E. coli</i> K1	K1-stammen
VZV	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd
	Geen biologische subclassificatie - alle in databases beschikbare genomische sequenties gedetecteerd

Exclusiviteit (analytische specificiteit)

Het onderzoek voor analytische specificiteit werd uitgevoerd door in-vitro-test en in-silico-analyse ter beoordeling van de potentiële kruisreactiviteit en exclusiviteit van het QIAstat-Dx ME Panel. Er werden organismen binnen het panel getest om de kans op kruisreactiviteit tussen panels te beoordelen en er werden organismen buiten het panel getest om de kruisreactiviteit te beoordelen met organismen die niet worden gedekt door de panelinhoud (exclusiviteit panel). De organismen buiten het panel zijn geselecteerd omdat ze klinisch relevant zijn (ze koloniseren het centrale zenuwstelsel of veroorzaken symptomen van meningitis en/of encefalitis), veelvoorkomende huidflora of laboratoriumverontreinigingen zijn, genetisch vergelijkbaar zijn met analyten of micro-organismen binnen het paneel waarmee een groot deel van de populatie mogelijk is geïnfecteerd.

Resultaten van in-silicotests

Het resultaat van de in-silico-analyse die is uitgevoerd voor alle primer/probe-opstellingen die zijn opgenomen in het QIAstat-Dx ME Panel, verwees naar 6 potentiële kruisreacties met targets buiten het panel (vermeld in Tabel 4).

Tabel 4. Mogelijke kruisreacties bij in-silico-analyse.

Organisme buiten het panel	Signaal in het panel
<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> *	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Listeria innocua</i> *	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Cryptococcus amylo lentus</i>	<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>
<i>Cryptococcus depauperatus</i> *	
<i>Cryptococcus wingfieldii</i>	

*Het risico op in-silico-kruisreacties werd niet bevestigd middels in-vitro-tests.

Resultaten van in-vitro-tests

Om de analytische specificiteitsprestaties van het QIAstat-Dx ME Panel aan te tonen voor pathogenen die aanwezig kunnen zijn in het klinische monster, maar niet worden gedekt door de panelinhoud, werd een selectie van potentiële kruisreactieve pathogenen getest (tests buiten het panel). Verder is de specificiteit en afwezigheid van kruisreactiviteit met pathogenen die onderdeel zijn van het QIAstat-Dx ME Panel geëvalueerd op hoge titers (tests in het panel).

Voor het bereiden van de monsters (20 stammen in het panel en 109 buiten het panel) zijn organismen die mogelijk een kruisreactie zouden kunnen geven, toegevoegd aan een kunstmatige CSV-matrix. De organismen zijn toegevoegd in de hoogst mogelijke concentratie uitgaande van de voorraadoplossing van het organisme ten minste 10⁵ TCID₅₀/ml voor virussen en 10⁵ CFU/ml voor schimmels en 10⁶ CFU/ml voor bacteriën.

Alle stammen die op exclusiviteit werden getest, staan vermeld in Tabel 5a en Tabel 5b.

Tabel 5a. Lijst met geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) in het panel

Type	Pathogeen	Stam	Bron
Bacteriën	<i>Escherichia coli</i> K1	Stam C5 [Bort]; O18ac:K1:H7	ATCC 700973
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Type e [stam AMC 36-A-7]	ATCC 8142
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Type 4b. Stam Li 2	ATCC 19115
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	M129	ZeptoMetrix 0801579
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Serotype Y. M-112 [BO-6]	ATCC 35561
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	19F	ZeptoMetrix 0801439
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Z019	Zeptomatrix 0801545
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Z472; Serotype M1	ZeptoMetrix 0804351
Virus	Cytomegalovirus	Davis	ATCC VR-807
	Enterovirus A	A6, species A. Stam Gdula	ATCC VR-1801
	Enterovirus B	Coxsackievirus B5	ZeptoMetrix 0810019CF
	Enterovirus C	Coxsackievirus A17, species C. Stam G-12	ATCC VR-1023
	Enterovirus D	Enterovirus D68. Stam US/MO/14-18947	ATCC VR-1823
	Herpes simplex virus 1	Macintyre	ZeptoMetrix 0810005CF
	Herpes simplex virus 2	HSV-2. (Stam: MS)	ZeptoMetrix 0810006CF
	Humaan herpesvirus 6	HHV-6B. (Stam: Z29)	ZeptoMetrix 0810072CF
	Humaan parechovirus	Serotype 3	ZeptoMetrix 0810147CF
	Varicella-zoster virus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF
Schimmels (gist)	<i>Cryptococcus neoformans</i>	WM629 [CBS 10079]	ATCC MYA-4567
	<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stam R272, type VGIIb	ATCC MYA-4094

Tabel 5b. Lijst met geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel

Type	Pathoogeen	Stam	Bron
Bacteriën	<i>Bacillus cereus</i>	Z091	ZeptoMetrix 0801823
	<i>Citrobacter freundii</i>	[ATCC 13316, NCTC 9750]	ATCC 8090
	<i>Corynebacterium striatum</i>	CDC F6683	ATCC 43751
	<i>Corynebacterium urealyticus</i>	3 [Garcia-stam]	ATCC 43044
	<i>Cronobacter (Enterobacter) sakazakii</i>	CDC 4562-70	ATCC 29544
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	Z052	ZeptoMetrix 0801518
	<i>Enterobacter cloacae</i>	CDC 442-68	ATCC 13047
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	2003-3055	ATCC BAA-2212
	<i>Escherichia fergusonii</i>	Z302	ZeptoMetrix 0804113
	<i>Escherichia hermannii</i>	CDC 980-72	ZeptoMetrix 0804068
	<i>Escherichia vulneris</i>	CDC 875-72	ATCC 33821
	<i>Haemophilus ducreyi</i> **	DCC1476 [Zweden 15A-25]	ATCC BAA-661
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	NCTC 10659	ATCC 33390
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	536 [NCTC 8479]	ATCC 10014
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	NCTC 7857	ATCC 33392
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC 9633 [NCDC 298-53, NCDC 410-68]	ATCC 13883
	<i>Listeria innocua</i>	SLCC 3379	ATCC 33090
	<i>Listeria ivanovii</i>	Li 1979	ATCC 19119
	<i>Morganella morganii</i>	AM-15	ATCC 25830
	<i>Streptococcus salivarius</i>	C699	ATCC 13419
	<i>Streptococcus sanguinis</i>	DSS-10	ATCC 10556
	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i>	CDC-SS-1757	ATCC BAA-960
	<i>Mycoplasma genitalium</i>	M30	ATCC 49895

Type	Pathogeen	Stam	Bron
	<i>Neisseria lactamica</i>	NCDC A7515	ATCC 23970
	<i>Neisseria mucosa</i>	AmMS 138	ATCC 49233
	<i>Neisseria sicca</i>	AMC 14-D-1	ATCC 9913
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Z017	ZeptoMetrix 0801482
	<i>Pantoea agglomerans</i> = <i>Enterobacter agglomerans</i>	Beijerinck	ATCC 27155
	<i>Propionibacterium acnes</i>	NCTC 737	ATCC 6919
	<i>Proteus mirabilis</i>	LRA 08 01 73 [API SA, DSM 6674]	ATCC 7002
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PRD-10 [CIP 103467, NCIB 10421, PCI 812]	ATCC 15442
	<i>Salmonella bongori</i>	CIP 82.33	ATCC 43975
	<i>Salmonella enterica</i>	CDC K-1891 [ATCC 25928]	ATCC 13076
	<i>Serratia marcescens</i>	PCI 1107	ATCC 14756
	<i>Shigella boydii</i>	CDC C-123	ATCC 12033
	<i>Shigella flexneri</i>	Z046	ZeptoMetrix 0801757
	<i>Shigella sonnei</i>	AMC 43-GG9	ATCC 9290
	<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209	ATCC CRM6538
	<i>Staphylococcus capitis</i>	PRA 360 677	ATCC 35661
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	FDA stam PCI 1200	ATCC 12228
	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	SM 131	ATCC 29970
	<i>Staphylococcus hominis</i>	Z031	ZeptoMetrix 0801727
	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	LRA 260.05.79	ATCC 49576
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	NCTC 7292	ATCC 15305
	<i>Streptococcus anginosus</i>	NCTC 10713	ATCC 33397
	<i>Streptococcus bovis</i>	Z167	ZeptoMetrix 0804015
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Groeperingsstam C74	ATCC 12388
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Z126	ZeptoMetrix 0801895

Type	Pathogeen	Stam	Bron
Virus	<i>Streptococcus oralis</i>	Z307	ZeptoMetrix 0804293
	<i>Streptococcus mitis (tigurinus)</i>	Klinisch isolaat	ZeptoMetrix 0801695
	<i>Streptococcus mutans</i>	LRA 28 02 81	ATCC 35668
	Adenovirus A12	Huie	ATCC VR-863
	Adenovirus C2	Adenoid 6 (NIAID 202-001-014)	ATCC VR-846
	Adenovirus D20	A.A	ATCC VR-1090
	Adenovirus E4	RI-67	ATCC VR-1572
	Adenovirus F41	Tak	ZeptoMetrix 0810085CF
	BK polyoma-virus	N.v.t.	ATCC VR-837
	Coronavirus 229E	229E	ATCC VR-740
	Coronavirus NL63	NL63 (Amsterdam I)	BEI Resources NR-470
	Coronavirus OC43	OC43	ATCC VR-1558
	Denguevirus (Type 2)*	Nieuw-Guinea C	ZeptoMetrix 0810089CFHI
	Epstein-barrvirus	B95-8	ZeptoMetrix 0810008CF
	Hepatitis B-virus (HBV)*	N.v.t	ZeptoMetrix 0810031C
	Hepatitis C-virus (HCV)*	N.v.t	ZeptoMetrix 0810032C
	Humaan herpesvirus 7	SB	ZeptoMetrix 0810071CF
	Humaan herpesvirus 8	N.v.t	ZeptoMetrix 0810104CF
	Humaan immunodeficiëntievirus*	Kwantitatief synthetisch humaan immunodeficiëntievirus 1 (HIV-1) RNA	ATCC VR-3245SD
	Humaan rhinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humaan rhinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humaan rhinovirus B3	FEB	ATCC VR-483

Type	Pathogeen	Stam	Bron
	Humaan rhinovirus B83	Baylor 7 [V-190-001-021]	ATCC VR-1193
	Influenza A H1N1	A/Florida/3/2006	ATCC VR-1893
	Influenza A H1N1-2009	A/California/08/2009 (H1N1pdm)	ATCC VR-1895
	Influenza A H3N2	A/Port Chalmers/1/73	ATCC VR-810
	Influenza B	B/Virginia/ATCC4/2009	ATCC VR-1784
	JC polyoma-virus	MAD-4	ATCC VR-1583
	Mazelenvirus	Edmonston	ATCC VR-24
	Bofvirus	Jones	ATCC VR-1438
	Westnijlvirus*	1986	ATCC VR-3274SD
	Para-influenzavirus 2	Greer	ATCC VR-92
	Para-influenzavirus 4	N.v.t	ZeptoMetrix 0810060CF
	Parvovirus B19	B19	ZeptoMetrix 0810064C
	Respiratoir syncytieel virus	A2	ATCC VR-1540
	Rotavirus	RRV (rhesus-rotavirus)	ZeptoMetrix 0810530CF
	Rubellavirus	N.v.t	ZeptoMetrix 0810048CF
	St.-Louis-encefalitisvirus*	Parton	ZeptoMetrix 0810080CFHI
Schimmels (gist)	<i>Candida albicans</i>	CBS 562	ATCC 18804
	<i>Candida dubliniensis</i>	Z145	ZeptoMetrix 0801915
	<i>Candida glabrata</i>	CBS 138	ATCC 2001
	<i>Candida krusei</i>	N.v.t.	ATCC 14243
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010	ZeptoMetrix 0801603
	<i>Candida metapsilosis</i>	MCO429	ATCC 96143
	<i>Candida orthopsilosis</i>	MCO471	ATCC 96140
	<i>Candida viswanathii</i>	PK 233 [NCYC 997, pK233]	ATCC 20336
	<i>Candida parapsilosis</i>	CBS 604	ATCC 22019

Type	Pathogeen	Stam	Bron
	<i>Candida tropicalis</i>	Vitek #8935	ATCC 750
	<i>Cryptococcus albidus</i>	AmMS 228	ATCC 66030
	<i>Cryptococcus amyloletus</i>	NRRY Y-7784	ATCC 56469
	<i>Cryptococcus laurentii</i>	CBS 139	ATCC 18803
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	AmMS 234	ATCC 66033
	<i>Cryptococcus adeliensis</i> = <i>Cryptococcus adeliae</i> = <i>Naganishia adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. fl avescens (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea wingfieldii</i>	OTU 26	Collectie Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
Schimmels	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Z014	ZeptoMetrix 0801716
	<i>Cryptococcus depauperatus</i> = <i>Aspergillus depauperatus</i> = <i>Filobasidiella depauperata</i>	K [ARSEF 2058, CBS 7842]	ATCC 64866
Parasiet	<i>Naegleria fowleri</i> *	Genomisch DNA van <i>Naegleria fowleri</i>	ATCC 30174D
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Haplogroep 2	ATCC 50611

* Kwantitatief synthetisch DNA of geïnactiveerd materiaal gebruikt vanwege classificatie van de pathogeen in risicogroep III.

** Hoogst mogelijke concentratie vanwege voorraadbepalingen.

Alle pathogenen in het panel resulteerden in specifieke detectie, en alle geteste pathogenen buiten het panel lieten een negatief resultaat zien en er werd geen kruisreactiviteit waargenomen in het QIAstat-Dx ME Panel, met uitzondering van de pathogenen in onderstaande tabel (Tabel 6). Pathogenen die kruisreactiviteit met het panel vertoonden en de laagste concentratie waarbij kruisreactiviteit werd gedetecteerd, staan vermeld in Tabel 6.

Tabel 6. Monsters die kruisreactiviteit vertonen met het QIAstat-Dx ME Panel

QIAstat-Dx ME Panel doel	Mogelijk kruisreagerend organisme	Geclaimde kruisreactieve concentratie in de gebruiksaanwijzing
Mycoplasma pneumoniae	Propionibacterium acnes	≥ 1,00E+04 cfu/ml
	Mycoplasma genitalium	≥ 1,00E+06 ccu/ml
Haemophilus influenzae	Haemophilus haemolyticus	≥ 1,00E+03 cfu/ml
Cryptococcus neoformans/gattii	Cryptococcus wingfieldii = Tsuchiyaea wingfieldii	≥ 1,00E+01 cfu/ml
	Cryptococcus flavescens = Papiliotrema flavescens	≥ 4,00E+03 cfu/ml
	Cryptococcus amyloletus	≥ 1,00E+01 cfu/ml

Co-infecties

Er zijn gecombineerde monsters getest die een mengsel van twee verschillende doel, verrijkt bij lage en hoge concentraties, bevatten in kunstmatig CSV. De selectie van de bacteriën, virussen en gistpathogenen en combinaties van geteste doelen was gebaseerd op klinische relevantie. Er werden drie replicaten getest per monster.

Co-infectietests toonden aan dat wanneer er ten minste twee pathogenen van het QIAstat-Dx ME Panel van verschillende concentraties tegelijk aanwezig zijn in één monster, alle monsters gedetecteerd kunnen worden door het assay. Een samenvatting van de uiteindelijke co-infectiemengsels waarbij de hoog-positieve analyt de laag-positieve analyt niet remt, wordt weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7. Co-infectiemengsels getest waarbij de concentratie van de hoog-positieve analyt de laag-positieve analyt niet remt.

Laag-positief analyt		Hoog-positief analyt	
Pathogeen	Concentratie	Pathogeen	Concentratie
Escherichia coli K1	3,30E+02 cfu/ml	Haemophilus influenzae	1,00E+06 cfu/ml
Haemophilus influenzae	9,48E+02 cfu/ml	Escherichia coli K1	1,00E+06 cfu/ml
Mycoplasma pneumoniae	2,84E+02 cfu/ml	HSV1	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml

Laag-positief analyt		Hoog-positief analyt	
Pathoogeen	Concentratie	Pathoogeen	Concentratie
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,00E+03 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	HSV2	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+02 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	Cytomegalovirus	1,00E+04 TCID ₅₀ /ml
Cytomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Listeria monocytogenes</i>	5,58E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Listeria monocytogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Cryptococcus neoformans</i>	6,63E+03 cfu/ml	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6,78E+02 cfu/mL	<i>Cryptococcus neoformans</i>	1,00E+05 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	<i>Haemophilus influenzae</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Haemophilus influenzae</i>	9,48E+02 cfu/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
VZV	1,62E+02 cp/ml	<i>Neisseria meningitidis</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Neisseria meningitidis</i>	3,99E+01 cfu/ml	VZV	1,00E+06 cp/ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,00E+06 cfu/ml
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1,71E+03 cfu/ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Cytomegalovirus	1,00E+02 TCID ₅₀ /ml

Laag-positief analyt		Hoog-positief analyt	
Pathogeen	Concentratie	Pathogeen	Concentratie
Cytomegalovirus	3,00E+01 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HPeV	1,01E+02 TCID ₅₀ /ml	Enterovirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
Enterovirus	4,80E+02 TCID ₅₀ /ml	HPeV	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HHV-6	9,39E+04 TCID ₅₀ /ml	HSV1	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV1	2,67E+02 TCID ₅₀ /ml	HHV-6	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5,25E+03 cfu/ml	HSV2	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml
HSV2	3,78E+01 TCID ₅₀ /ml	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1,00E+06 cfu/ml

Reproduceerbaarheid

Voor de reproduceerbaarheidsevaluatie werd een schema op meerdere locaties gevolgd door zowel negatieve als positieve monsters op drie verschillende onderzoekslocaties te testen met verschillende workflow-variabelen, zoals locaties, dagen, instrumenten, gebruikers en cartridgepartijen die een impact zouden kunnen hebben op de nauwkeurigheid van het systeem. Negatieve monsters bestonden uit kunstmatig CSV. Positieve gecombineerde monsters waren opgebouwd uit kunstmatig CSV, verrijkt met een representatief panel van pathogenen dat alle types organismen dekte waarop het QIAstat-Dx ME Panel zich richtte (d.w.z. RNA-virus, gram (+)-bacteriën, gram (-)-bacteriën en gist) bij de detectielimiet (1 x LoD) en bij 3 x LoD. Bij elke locatie werden tests uitgevoerd gedurende 5 achtereenvolgende dagen per mengsel met 6 replicaten per dag (wat leidde tot een totaal van 90 replicaten per doel, concentratie en locatie), minimaal 9 verschillende QIAstat-Dx Analyzers per locatie, en ten minste 3 gebruikers op elke testdag.

De reproduceerbaarheidstest is opgezet om de kritieke waarden te evalueren die van invloed kunnen zijn op de prestaties van het QIAstat-Dx ME Panel in de context van de routine en het beoogde gebruik.

Tabel 8 vat de resultaten samen voor 3x LoD- en 1x LoD-concentraties, waarbij is waargenomen dat het detectiepercentage voor alle doelen respectievelijk 100% en ≥98% was. Alle negatieve monsters leverden in 100% van de gevallen een negatieve uitkomst op.

Tabel 8. Percentage echte positieve reproduceerbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD.

Groepvariabele(n)		Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
Enterovirus	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Escherichia coli</i> K1	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Groepvariabele(n)			Proportie		Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
Herpes simplex virus 2	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	1	29/30	96,67%	82,78%	99,92%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	89/90	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Groepvariabele(n)		Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
	3x LoD	1	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		2	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		3	30/30	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	90/90	100,00%	95,98%	100,00%

Herhaalbaarheid

Voor het herhaalbaarheidsonderzoek werd hetzelfde monsterpanel getest op basis van een schema voor één locatie. De herhaalbaarheidstest is opgezet om de nauwkeurigheid van een QIAstat-Dx ME Panel Cartridge te evalueren onder vergelijkbare (intra-laboratorium) omstandigheden. Het herhaalbaarheidsonderzoek werd met dezelfde monsters geëvalueerd die ook gebruikt werden voor de reproduceerbaarheidstests op locatie 1.

Tabel 9 vat de resultaten samen voor 3x LoD- en 1x LoD-concentraties, waarbij werd waargenomen dat het detectiepercentage voor alle doelen respectievelijk ≥98% en ≥93% was. Alle negatieve monsters leverden in 100% van de gevallen een negatieve uitkomst op.

Tabel 9. Percentage echte positieve herhaalbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD.

Groepvariabele(n)		Proportie		Tweedelige betrouw- baarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
Cryptococcus neoformans/gattii	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovirus	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Escherichia coli K1	1x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Herpes simplex virus 2	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%

Groepvariabele(n)	Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
	Concentratie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
Target <i>Listeria monocytogenes</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%

Carry-over

Er is een 'carry-over'-onderzoek uitgevoerd om te kijken naar eventuele kruisbesmetting tussen opeenvolgende tests bij gebruik van het QIAstat-Dx ME Panel op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Pathogene CSV-monsters met afwisselend hoog-positieve (104–106 organisme/ml) en negatieve monsters, werden geanalyseerd op twee QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenten. Er werd geen carry-over in het QIAstat-Dx ME Panel geobserveerd, wat aantoont dat de systeemopstelling en de aanbevolen monsterhantering en testpraktijken effectief zijn in het voorkomen van onverwachte resultaten vanwege carry-over of kruisbesmetting tussen monsters.

Interfererende stoffen (analytische specificiteit)

Het effect van potentieel interfererende stoffen op de detecteerbaarheid van organismes in het QIAstat-Dx ME Panel werd beoordeeld. Tot de stoffen die in het onderzoek werden getest, behoorden zowel endogene als exogene stoffen die veelal worden aangetroffen en/of geïntroduceerd in CSV-specimens tijdens specimenafname.

Elk QIAstat-Dx ME Panel doelorganisme werd getest op 3x LoD in een kunstmatige CSV-matrix en de tests werden in drievoud uitgevoerd. Potentieel interfererende stoffen werden aan monsters toegevoegd in een concentratie hoger dan de voorspelde concentratie waarin de stof naar verwachting in is in een CSV-monster.

Alle potentieel interfererende endogene en exogene stoffen zijn geëvalueerd en hiervan is bevestigd dat ze geen verstoring hebben met een of meerdere van de paneldoelassays bij concentraties die potentieel kunnen worden aangetroffen in klinische monsters. Dit is met uitzondering van bleek en gDNA, waarbij interferentie werd geobserveerd en waarbij als gevolg de laagste concentratie van de stof die interferentie veroorzaakte is vastgesteld.

De resultaten van interfererende stoffen worden weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10. Samenvatting van de testresultaten voor interfererende stoffen.

Geteste stof	Geteste concentratie	Resultaat
Endogene stoffen		
Menselijk bloed	10 % (v/v)	Geen verstoring
gDNA	20 µg/ml	Interferentie
	2,0 µg/ml	Geen verstoring
D(+)-Glucose	10 mg/ml	Geen verstoring
L-lactaat (Na)	2,2 mg/ml	Geen verstoring
Immunoglobuline G (humaan)	20 mg/ml	Geen verstoring
Albumine (humaan)	30 mg/ml	Geen verstoring
Mononucleaire cellen van perifere bloed	10.000 cellen/µL	Geen verstoring
Exogene stoffen		
Chlorhexidine	0,4 % (w/v)	Geen verstoring
Ethanol	7 % (v/v)	Geen verstoring
	1 % (v/v)	Interferentie
Bleek	0,1 % (v/v)	Interferentie
	0,01 % (v/v)	Geen verstoring
Aciclovir	69 µg/ml	Geen verstoring
Amfotericine B	5,1 µg/ml	Geen verstoring
Ampicilline	210 µg/ml	Geen verstoring
Ceftriaxon	840 µg/ml	Geen verstoring
Cefotaxim	645 µg/ml	Geen verstoring

Geteste stof	Geteste concentratie	Resultaat
Ganciclovir	25 µg/ml	Geen verstoring
Gentamicine	30 µg/ml	Geen verstoring
Meropenem	339 µg/ml	Geen verstoring
Vancomycine	180 µg/ml	Geen verstoring
Voriconazol	11 µg/ml	Geen verstoring
Oseltamivir	0,399 µg/ml	Geen verstoring

Niet-doel micro-organismen

Epstein-barrvirus	1,00E+05 cp/ml	Geen verstoring
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05 CEID ₅₀ /ml	Geen verstoring
<i>Cutibacterium acnes</i>	1,00E+06 CFU/ml	Geen verstoring
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1,00E+06 CFU/ml	Geen verstoring
<i>Escherichia coli</i> (non-K1)	1,00E+06 CFU/ml	Geen verstoring
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,00E+06 CFU/ml	Geen verstoring
Mazelenvirus	1,00E+05 TCID ₅₀ /ml	Geen verstoring

Opmerking: Oplosmiddelen of buffers die bij de voorbereiding van interfererende stoffen zijn gebruikt, zijn ook getest op mogelijke interfererende werking. Dit is niet geconstateerd.

Bijlage 2: Klinische prestaties

De hieronder getoonde klinische prestaties zijn aangetoond met behulp van QIAstat-Dx Analyzer 1.0. De QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gebruikt dezelfde analytische modules als de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Daarom worden de prestaties niet beïnvloed door de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

De prestatiekenmerken van het QIAstat-Dx ME Panel werden beoordeeld in een multicenter, observationeel, prospectief en retrospectief, klinisch prestatieonderzoek, waarbij verse en bevroren restmonsters van hersenvocht (CSV) werden getest, verkregen door middel van een lumbaalpunctie van patiënten met tekenen en symptomen van meningitis en/of encefalitis. Het onderzoek werd uitgevoerd op 13 geografisch verschillende onderzoekslocaties: tien (10) Amerikaanse locaties en drie (3) Europese locaties.

Tussen maart 2022 en maart 2023 werden in totaal 1737 prospectieve rest-CSV-monsters opgenomen in het klinische onderzoek. Daarvan zijn er 205 ingetrokken. De meest voorkomende reden om monsters af te nemen was niet-geschiktheid. Bovendien konden sommige prospectieve monsters niet worden opgenomen in de overeenkomstanalyse vanwege ontbrekende gegevens. De uiteindelijke dataset bestond uit 1526 prospectieve monsters waarvan 553 (36,2%) vóór het testen waren ingevroren en 973 (63,8%) vers werden getest (Tabel 11).

Tabel 11. Demografische samenvatting voor prospectieve monsters voor klinische evaluatie van het QIAstat-Dx ME Panel

Voorbeeldgroep	Variabel	Subgroep	N	%
Prospectief vers	Leeftijdsclassificatie	< 1 jaar	136	14,0
		1-17 jaar	87	8,9
		18-44 jaar	284	29,2
		45-64 jaar	267	27,4
		65-84 jaar	187	19,2
		≥ 85 jaar	11	1,1
		Onbekend	1	0,1
	Geslacht	Vrouwen	498	51,2
		Mannen	475	48,8
Prospectief ingevroren	Leeftijdsclassificatie	< 1 jaar	27	4,9
		1-17 jaar	41	7,4
		18-44 jaar	133	24,1
		45-64 jaar	175	31,6
		65-84 jaar	156	28,2
		≥ 85 jaar	20	3,6
		Onbekend	1	0,2
	Geslacht	Vrouwen	271	49,0
		Mannen	281	50,8
		Niet beschikbaar	1	0,2

Resterende CSV-monsters werden getest met het QIAstat-Dx ME Panel en twee verschillende vergelijkmethode(n) (een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire vergelijker en twee gevalideerde eindpunt-PCR's gevolgd door bidirectionele sequentie (BDS) voor geselecteerde doelen). Alle doelen werden vergeleken met de door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methode, behalve *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* en *Mycoplasma pneumoniae*, die werden vergeleken met twee gevalideerde eindpunt-PCR's, gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde doelen (Tabel 12). De standaardzorg van de tests varieerde op alle locaties, maar omvatte bacteriekweek, PCR, door de FDA goedgekeurde moleculaire/CE-gemarkeerde methoden en *Cryptococcus*-antigeenscreening en -kweek. Resultaten van de standaardzorgcultuur werden verzameld om de klinische gevoeligheid en specificiteit te kunnen beoordelen. Deze werden onderzocht bij afwijkende resultaten. Er werd ook een discordantietest uitgevoerd met behulp van in het laboratorium ontwikkelde enkelvoudige PCR-tests, gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde doelen.

Alle monsters werden getest met de door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire vergelijker. Het aantal monsters dat werd getest met elke set van twee gevalideerde eindpunt-PCR's gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde doelen, was echter lager vanwege beperkingen in het CSV-volume. In totaal werden 1524 prospectief verzamelde monsters vergeleken met een door de FDA goedgekeurde moleculaire vergelijker. In totaal werden 1372 prospectief verzamelde monsters vergeleken met gevalideerd eindpunt x 2 PCR voor *Mycoplasma pneumoniae* gevolgd door BDS. In totaal werden 1373 prospectief verzamelde monsters vergeleken met gevalideerd eindpunt x 2 PCR voor *Streptococcus pneumoniae* gevolgd door BDS. In totaal werden 1291 prospectief verzamelde monsters vergeleken met gevalideerd eindpunt x 2 PCR voor *Streptococcus pyogenes* gevolgd door BDS.

Tabel 12. Vergelijkingsmethoden voor de klinische evaluatie van QIAstat-Dx ME Panel

Doelen	Vergelijkingsmethode
<i>Escherichia coli</i> K1	FDA-goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gevalideerd eindpunt x2 PCR gevolgd door BDS
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
Humaan herpesvirus 6	FDA-goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test
Enterovirus	
Humaan parechovirus	
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	
Cytomegalovirus	
Herpes simplex virus 1	
Herpes simplex virus 2	
Varicellazostervirus	

Verschillende analyten in het QIAstat-Dx ME-panel hadden een lage prevalentie en werden tijdens het prospectieve onderzoek in onvoldoende aantallen aangetroffen om de klinische prestaties adequaat aan te tonen. Ter aanvulling van de resultaten van het prospectieve klinische onderzoek werd een evaluatie van bevroren gearchiveerde positieve retrospectieve monsters uitgevoerd. De voor de test geselecteerde monsters testten eerder positief op een van de QIAstat-Dx ME Panel-doelen op basis van de standaardzorgmethode voor klinische laboratoria. Het gearchiveerde monsteronderzoek werd gecombineerd met het prospectieve monsteronderzoek op de klinische locaties om blinding te garanderen. In totaal werden 195 retrospectieve gearchiveerde monsters aan het onderzoek toegevoegd. Vijfenvijftig (55) gearchiveerde monsters werden uitgesloten van de analyse. In totaal werden 140 evalueerbare gearchiveerde monsters gebruikt in de analyse ter ondersteuning van de prestatie-evaluatie van het QIAstat-Dx ME Panel en Tabel 13 geeft een overzicht van demografische informatie over de gearchiveerde exemplaren.

Tabel 13. Demografisch overzicht van evalueerbare gearchiveerde monsters voor klinische evaluatie van het QIAstat-Dx ME Panel

Voorbeeldgroep	Variabel	Subgroep	N	%
Gearchiveerd	Leeftijdsclassificatie	< 1 jaar	13	9,3
		1-17 jaar	14	10,0
		18-44 jaar	34	24,3
		45-64 jaar	32	22,9
		65-84 jaar	39	27,9
		≥ 85 jaar	8	5,7
	Geslacht	Vrouwen	78	55,7
		Mannen	62	44,3

In totaal werden 1666 specimens (1526 prospectief verzamelde en 140 vooraf geselecteerde gearchiveerde monsters) geëvalueerd in het klinische onderzoek.

Het gevoeligheidspercentage of percentage positieve overeenstemming (PPA) en het specificiteitspercentage of percentage negatieve overeenstemming (NPA) werden berekend voor de prospectieve en retrospectieve klinische onderzoeken samen.

De klinische gevoeligheid of percentage positieve overeenstemming (PPA) werd berekend als $100\% \times (TP / TP + FN)$. Echt positief (TP) geeft aan dat zowel het QIAstat-Dx ME Panel als de vergelijkmingsmethode een positief resultaat opleveren voor de specifieke pathogeen. Fout-negatief (FN) geeft aan dat het QIAstat-Dx-resultaat negatief is, terwijl het vergelijkmingsresultaat positief is voor de specifieke pathogeen. Specificiteit of percentage negatieve overeenstemming (NPA) werd berekend als $100\% \times (TN / (TN + FP))$. Echt negatief (TN) geeft aan dat zowel het QIAstat-Dx Panel als de vergelijkmingsmethode negatieve resultaten opleveren voor de specifieke pathogeen. Fout-positief (FP) geeft aan dat het QIAstat-Dx Panel-resultaat positief is voor de specifieke pathogeen, maar dat het vergelijkmingsresultaat negatief is. Er werden tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsintervallen berekend.

Het percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming van het QIAstat-Dx ME Panel ten opzichte van de vergelijkmingsmethoden voor klinische monsters (prospectief en gearchiveerd) worden per analyt weergegeven in Tabel 14.

Tabel 14. Prestaties van klinische monsters van het QIAstat-Dx ME Panel

Pathogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Totaal						
Totaal	222/ 260	85,4%	80,6%- 89,2%	25712/ 25736	99,9%	99,9%- 99,9%
Bacteriën						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1658/ 1658	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/11	90,9%	62,3%- 98,4%	1650/ 1653	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1659/ 1659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1482/ 1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1659/ 1660	99,9%	99,7%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1652/ 1652	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1463/ 1469	99,6%	99,1%- 99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1401/ 1401	100,0%	99,7%- 100,0%
Bacteriën totaal	46/50	92,0%	81,2%- 96,8%	12624/ 12634	99,9%	99,9%- 100,0%
Virus						
Cytomegalovirus (CMV)	3/5	60,0%	23,1%- 88,2%	1656/ 1659	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/33	93,9%	80,4%- 98,3%	1630/ 1631	99,9%	99,7%- 100,0%
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	10/12	83,3%	55,2%- 95,3%	1652/ 1652	100,0%	99,8%- 100,0%
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	29/36	80,6%	65,0%- 90,2%	1627/ 1628	99,9%	99,7%- 100,0%

Pathofoon	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Humaan parechovirus (HPeV)	4/8	50,0%	21,5%- 78,5%	1655/ 1656	99,9%	99,7%- 100,0%
Humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	25/30	83,3%	66,4%- 92,7%	1628/ 1634	99,6%	99,2%- 99,8%
Varicellazostervirus	62/71	87,3%	77,6%- 93,2%	1593/ 1593	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus totaal	164/ 195	84,1%	78,3%- 88,6%	11441/ 11453	99,9%	99,8%- 99,9%
Schimmels en gist						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/ 1649	99,9%	99,6%- 100,0%
Schimmels en gisten totaal	12/15	80,0%	54,8%- 93,0%	1647/ 1649	99,9%	99,6%- 100,0%

Er werd een resolutietest uitgevoerd op monsters waarbij er sprake was van discrepantie tussen de resultaten van het QIAstat-Dx ME Panel en de vergelijkmethode, mits er voldoende volume overbleef voor de monsters. De oplossing was het vergelijken met de testresultaten van de standaardzorg of het gebruiken van in het laboratorium ontwikkelde eenvoudige PCR-tests gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde doelen.

Het percentage positieve overeenstemming en percentage negatieve overeenstemming van het QIAstat-Dx ME Panel ten opzichte van de vergelijker na discrepante resolutie worden per analyt weergegeven in Tabel 15.

Tabel 15. Prestaties van klinische monsters van het QIAstat-Dx ME Panel na resolutie van de discrepantie.

Pathoogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Bacteriën						
<i>Escherichia coli</i> K1	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1660/ 1660	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10/10	100,0%	72,2%- 100,0%	1651/ 1654	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i>	4/5	80,0%	37,6%- 96,4%	1659/ 1659	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1482/ 1482	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1659/ 1660	99,9%	99,7%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1652/ 1652	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1463/ 1469	99,6%	99,1%- 99,8%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1401/ 1401	100,0%	99,7%- 100,0%
Virus						
Cytomegalovirus (CMV)	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1658/ 1661	99,8%	99,5%- 99,9%
Enterovirus (EV)	31/31	100,0%	89,0%- 100,0%	1632/ 1633	99,9%	99,7%- 100,0%
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	10/10	100,0%	72,2%- 100,0%	1654/ 1654	100,0%	99,8%- 100,0%
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	1632/ 1633	99,9%	99,7%- 100,0%
Humaan parechovirus (HPeV)	4/6	66,7%	30,0%- 90,3%	1657/ 1658	99,9%	99,7%- 100,0%
Humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%- 98,0%	1631/ 1636	99,7%	99,3%- 99,9%
Varicellazostervirus	62/66	93,9%	85,4%- 97,6%	1598/ 1598	100,0%	99,8%- 100,0%

Pathogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Schimmels en gist						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	12/12	100,0%	75,8%- 100,0%	1650/ 1652	99,9%	99,6%- 100,0%
Totaal	223/ 234	95,3%	91,8%- 97,4%	25739/ 25762	99,9%	99,9%- 99,9%

Klinische gevoeligheid en specificiteit bepaald op basis van kweek

De prestatiemaatstaf voor gevoeligheid en specificiteit werd alleen berekend voor bacteriële en fungale analyten waarvoor de gouden standaard CSF-kweekresultaten beschikbaar waren in de standaardbehandeling voor de klinische prospectieve en gearchiveerde monsters. Deze gegevens werden gebruikt in aanvullende prestatieberekeningen zoals beschreven in Tabel 16.

Tabel 16. Vergelijking van bacterie- of schimmelculturen op diagnostische gevoeligheid en specificiteit voor alle klinische monsters.

Pathogeen	Gevoeligheid (vergeleken met cultuur)			Specificiteit (vergeleken met cultuur)		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Bacteriën						
<i>Escherichia coli</i> K1 ^a	2/3	66,7%	20,8%- 93,9%	1125/ 1126	99,9%	99,5%- 100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	4/4	100,0%	51,0%- 100,0%	1122/ 1125	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Listeria monocytogenes</i> ^c	3/4	75,0%	30,1%- 95,4%	1125/ 1125	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1129/ 1129	100,0%	99,7%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld) ^d	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1124/ 1127	99,7%	99,2%- 99,9%
<i>Streptococcus agalactiae</i> ^e	2/2	100,0%	34,2%- 100,0%	1126/ 1127	99,9%	99,5%- 100,0%

Pathogeen	Gevoeligheid (vergeleken met cultuur)			Specificiteit (vergeleken met cultuur)		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^f	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	1118/ 1126	99,3%	98,6%- 99,6%
<i>Streptococcus pyogenes</i> ^g	0/0	N.v.t.	N.v.t.	1128/ 1129	99,9%	99,5%- 100,0%
Schimmels en gist						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd) ^h	3/3	100,0%	43,9%- 100,0%	155/157	98,7%	95,5%- 99,6%

^a Een fout-negatief *Escherichia coli* K1-monster werd ook getest met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test en leverde ook een negatief resultaat op. Er was geen volume meer over om het monster verder te testen met de gevalideerde PCR/BDS. Er was één fout-positief *Escherichia coli* K1-monster dat als positief werd gerapporteerd met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test.

^b Er waren drie fout-positieve resultaten voor *Haemophilus influenzae*, twee monsters leverden negatieve resultaten op met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire assay en PCR/BDS. Eén monster leverde een positief resultaat op met de door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test.

^c De ene fout-negatieve *Listeria monocytogenes* leverde een positief resultaat op bij een test met een SoC LDT-assay, maar leverde een negatief resultaat op bij de gevalideerde PCR/BDS-assay.

^d Er waren 3 fout-positieve *Neisseria meningitidis* [ingekapselde] monsters vergeleken met kweek, één leverde een negatief resultaat op met een SoC LDT, een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methode en de gevalideerde PCR/BDS-assay. Eén test leverde een positief resultaat op met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methode en Soc LDT. Er was echter geen volume meer over om de gevalideerde PCR/BDS-assay te voltooien. Het resterende monster testte positief op bacteriële kweek, maar werd alleen geïdentificeerd als een gramnegatieve diplokokken. Een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methode rapporteerde een positief resultaat voor deze pathogeen. Er was echter onvoldoende volume over om de gevalideerde PCR/BDS-assay te voltooien.

^e Er was één fout-positief monster vergeleken met de bacteriecultuur. Dit leverde een positief resultaat op met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methode. Daarom werd er geen PCR/BDS-assay uitgevoerd.

^f Er waren acht fout-positieve resultaten vergeleken met de bacteriecultuur. Voor twee monsters was er geen vergelijkend PCR/BDS-resultaat beschikbaar. Vijf monsters zijn getest met de gevalideerde PCR/BDS-vergelijkingsmethode, wat negatieve resultaten opleverde. Eén monster was positief met de gevalideerde PCR/BDS-vergelijkingsmethode.

^g Er was één fout-positief resultaat vergeleken met de bacteriecultuur. Het monster werd getest met de gevalideerde PCR/BDS-vergelijkingsmethode, maar leverde een niet-doorslaggevend resultaat op.

^h Er waren twee fout-positieve monsters: één monster was negatief op basis van een schimmelkweek. Dit monster werd ook getest met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test en leverde een positief resultaat op. Er is op het moment van verzameling geen cryptokokkenantigeentest op dit monster uitgevoerd. Het tweede fout-positieve monster leverde een negatief resultaat op bij een test met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire assay en was ook negatief bij de SoC Cryptococcal-antigeentest.

Samenvatting van co-infectie

Van de 1667 niet-teruggetrokken monsters met een geldig QIAstat-Dx-resultaat rapporteerden 245 monsters (14,7%) positieve resultaten voor ten minste één analyt, terwijl de resterende 1422 (85,3%) negatief waren. In totaal 6 positieve monsters met meerdere detecties. Elke meervoudige detectie bevatte twee organismen en deze worden samengevat in Tabel 17.

Tabel 17. Co-infectiecombinaties zoals bepaald door het QIAstat-Dx ME Panel.

QIAstat-Dx ME-resultaat	Aantal monsters
Herpes simplex-virus 2 (HSV-2) + humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	2
Humaan herpesvirus 6 (HHV-6) + <i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	1
<i>Streptococcus agalactiae</i> + Humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + Varicellazostervirus	1

Succespercentage van QIAstat-Dx ME Panel-tests

In totaal faalden 26 van de 977 (2,7%) prospectieve verse monsters, 7 van de 555 (1,3%) prospectieve ingevroren en 3 van de 176 (1,7%) gearchiveerde monsters bij de eerste tests. Alle monsters, behalve 5 (3 prospectieve verse en 2 prospectieve ingevroren) werden opnieuw getest en bleken na de nieuwe test succesvol. Dit leverde een uiteindelijk succespercentage op van 99,7% voor prospectieve verse monsters, 99,6% voor prospectieve ingevroren monsters en 100,0% voor gearchiveerde monsters.

Kunstmatige monstertests

Voor alle doelen op het panel was een kunstmatige monstertest nodig, omdat er niet voldoende positieve monsters waren verkregen uit prospectieve en gearchiveerde verzamelingsinspanningen. Kunstmatige monsters werden bereid door vijf verschillende gekwantificeerde stammen toe te voegen die representatief waren voor de genetische diversiteit van elke pathogeen. Voor elke pathogeen werd de LoD-concentratie geprepareerd op 2x (minimaal 50%) en werd 5x LoD toegevoegd aan gescreende, afzonderlijke monsters van negatief CSF. Kunstmatige monsters werden blind naast negatieve monsters getest. De resultaten worden samengevat in Tabel 18.

Tabel 18. Samenvatting van de prestaties van het geconstrueerde QIAstat-Dx ME Panel-monster.

Pathogeen	Concentra- tieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaar- heidslimiet	Bovenste 95% betrouwbaar- heidslimiet
<i>Escherichia coli</i> K1	2x LoD	48/48	100,0%	92,6%	100,0%
	5x LoD	37/37	100,0%	90,6%	100,0%
	Totaal	85/85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2x LoD	57/57	100,0%	93,7%	100,0%
	5x LoD	36/36	100,0%	90,4%	100,0%
	Totaal	93/93	100,0%	96,0%	100,0%

Pathogeen	Concentratieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaarheidslimiet	Bovenste 95% betrouwbaarheidslimiet
<i>Listeria monocytogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totaal	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2x LoD	46/46	100,0%	92,3%	100,0%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totaal	85/86	98,8%	93,7%	99,8%
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totaal	85/88	96,6%	90,5%	98,8%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2x LoD	49/49	100,0%	92,7%	100,0%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	88/88	100,0%	95,8%	100,0%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2x LoD	55/57	96,5%	88,1%	99,0%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	94/96	97,9%	92,7%	99,4%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2x LoD	47/49	95,9%	86,3%	98,9%
	5x LoD	40/40	100,0%	91,2%	100,0%
	Totaal	87/89	97,8%	92,2%	99,4%
Cytomegalovirus (CMV)	2x LoD	46/50	92,0%	81,2%	96,8%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	85/89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovirus (EV)	2x LoD	48/49	98,0%	89,3%	99,6%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	87/88	98,9%	93,8%	99,8%

Pathogeen	Concentratieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaarheidslimiet	Bovenste 95% betrouwbaarheidslimiet
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	2x LoD	50/52	96,2%	87,0%	98,9%
	5x LoD	45/47	95,7%	85,8%	98,8%
	Totaal	95/99	96,0%	90,1%	98,4%
Humaan parechovirus (HPeV)	2x LoD	46/48	95,8%	86,0%	98,8%
	5x LoD	39/39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	85/87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	2x LoD	41/41	100,0%	91,4%	100,0%
	5x LoD	38/38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totaal	79/79	100,0%	95,4%	100,0%

Het percentage positieve resultaten bedroeg $\geq 95\%$ voor alle geprepareerde kunstmatige monsters 2x LoD en 5x LoD in alle geteste analyten.

Prestaties van het QIAstat-Dx ME Panel voor alle soorten monsters

De resultaten voor alle doelpathogenen die zijn verkregen tijdens het testen van klinische specimens in de prospectieve en retrospectieve onderzoeken, worden samengevat in Tabel 19.

Tabel 19. QIAstat-Dx ME Panel-prestaties per analyt voor alle specimentypen.

Pathogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Panel totaal	1356/1388	97,7%	96,8%-98,4%	42947/42997	99,9%	99,8%-99,9%
Bacteriën						
<i>Escherichia coli</i> K1	89/89	100,0%	95,9%-100,0%	2720/2724	99,9%	99,6%-99,9%
<i>Haemophilus influenzae</i>	103/103	100,0%	96,4%-100,0%	2703/2710	99,7%	99,5%-99,9%

Pathogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
<i>Listeria monocytogenes</i>	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2722/ 2722	100,0%	99,9%- 100,0%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	85/86	98,8%	93,7%- 99,8%	2545/ 2545	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	89/92	96,7%	90,8%- 98,9%	2720/ 2721	100,0%	99,8%- 100,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100/100	100,0%	96,3%- 100,0%	2710/ 2714	99,9%	99,6%- 99,9%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	106/108	98,1%	93,5%- 99,5%	2516/ 2522	99,8%	99,5%- 99,9%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	87/89	97,8%	92,2%- 99,4%	2461/ 2461	100,0%	99,8%- 100,0%
Bacteriën totaal	748/759	98,6%	97,4%- 99,2%	21097/ 21119	99,9%	99,8%- 99,9%
Virus						
Cytomegalovirus (CMV)	88/92	95,7%	89,3%- 98,3%	2718/ 2721	99,9%	99,7%- 100,0%
Enterovirus (EV)	118/119	99,2%	95,4%- 99,9%	2690/ 2695	99,8%	99,6%- 99,9%
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	105/109	96,3%	90,9%- 98,6%	2703/ 2705	99,9%	99,7%- 100,0%
Herpes simplex virus 2 (HSV-2)	29/31	93,5%	79,3%- 98,2%	2780/ 2782	99,9%	99,7%- 100,0%
Humaan parechovirus (HPeV)	89/93	95,7%	89,5%- 98,3%	2719/ 2720	100,0%	99,8%- 100,0%
Humaan herpesvirus 6 (HHV-6)	26/28	92,9%	77,4%- 98,0%	2773/ 2785	99,6%	99,2%- 99,8%
Varicellazostervirus	62/66	93,9%	85,4%- 97,6%	2746/ 2747	100,0%	99,8%- 100,0%
Virus totaal	517/538	96,1%	94,1%- 97,4%	19129/ 19155	99,9%	99,8%- 99,9%

Pathogeen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
Schimmels en gist						
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i> (niet gedifferentieerd)	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/ 2723	99,9%	99,7%- 100,0%
Schimmels en gisten totaal	91/91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721/ 2723	99,9%	99,7%- 100,0%

De doelspecifieke PPA bedroeg $\geq 95\%$ voor alle QIAstat-Dx ME Panel-analyten bij de beoordeling van de prestaties van prospectieve, retrospectieve, gearchiveerde en kunstmatige monsters, met uitzondering van de PPA van herpes simplex-virus 2 (HSV-2), humaan herpesvirus 6 (HHV-6) en varicellazostervirus, die respectievelijk 93,5%, 92,9% en 93,9% bedroegen. De NPA bedroeg $\geq 98,5\%$ voor alle QIAstat-Dx ME Panel-analyten.

Conclusie

Het QIAstat-Dx ME Panel heeft robuuste klinische prestatiekenmerken laten zien ter ondersteuning van de diagnose van specifieke agentia van meningitis en/of encefalitis. De resultaten moeten worden gebruikt in combinatie met andere klinische, epidemiologische en laboratoriumgegevens.