



Rev. 1 juni 2025

Gebruiksaanwijzing van QIAstat-Dx[®] Meningitis/ Encephalitis (ME) Panel

IVD

Voor *in-vitro*diagnostisch gebruik

Deze gebruiksaanwijzing is van toepassing op:



REF

Versie

QIAstat-Dx[®] Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

6

691612

Versie 1



0197



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

Inhoudsopgave

Beoogd gebruik	4
Beoogde gebruiker	5
Beschrijving en principe	6
Informatie met betrekking tot pathogenen	6
Samenvatting en uitleg	18
Principe van de procedure	20
Meegeleverde materialen	24
Inhoud van de kit	24
Componenten van de kit	24
Benodigde maar niet-meegeleverde materialen	25
Platform en software	25
Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen	26
Veiligheidsinformatie	26
Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot rapportage over de volksgezondheid	30
Afvoer	31
Opslag en verwerking van reagentia	32
Stabiliteit tijdens gebruik	32
Bewaren en hanteren van monsters	33
Verzamelen van monsters	33
Protocol	34
Quality control (Kwaliteitscontrole)	34
Informatie over externe controles	34
Procedure: cerebrospinaal vochtmonsters	34
Interpretatie van de resultaten	48
Interpretatie van de interne controle	48
Resultaten met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 weergegeven	49
Amplificatiecurven weergegeven	53
Testdetails weergegeven	56
Resultaten van eerdere tests terugkijken	58
Interpretatie van het pathogeenresultaat	65

Beperkingen	66
Prestatiekenmerken	69
Analytische prestaties	69
Klinische prestaties	106
Overzicht van de veiligheid en prestaties	125
Referenties	126
Gids voor probleemoplossing	136
Symbolen	137
Contactgegevens	140
Bijlagen	141
Bijlage A: Installeren van het assaydefinitiebestand	141
Bijlage B: Woordenlijst	145
Bijlage C: Afwijzing van garanties	147
Bestelgegevens	148
Revisiegeschiedenis van document	149

Beoogd gebruik

Het QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel is een kwalitatieve, gemultiplexte, op nucleïnezuur real-time PCR gebaseerde in-vitro diagnostische test die bedoeld is 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 specimina 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: *Escherichia coli* K1, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis* (ingekapseld), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus 1, Herpes simplex virus 2, Humaan herpesvirus 6, Enterovirus, Humaan parechovirus, Varicellazostervirus en *Cryptococcus neoformans/gattii**.

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.

* *Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii* worden niet gedifferentieerd.

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 bedoeld voor in-vitro diagnostisch gebruik door laboratoriumprofessionals.

Beoogde gebruiker

Het QIAstat-Dx ME Panel is uitsluitend bedoeld voor *in-vitro* diagnostisch gebruik door laboratoriumprofessionals.

Beschrijving en principe

Informatie met betrekking tot pathogenen

Meningitis en encefalitis zijn mogelijk zeer schadelijke aandoeningen die gepaard kunnen gaan met een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit¹. Meningitis wordt gedefinieerd als een ontsteking van de hersenvliezen; encefalitis wordt gedefinieerd als een ontsteking van het hersenparenchym. Meningoencefalitis wordt gedefinieerd als een ontsteking op beide plaatsen. Al deze aandoeningen kunnen worden veroorzaakt door bacteriën, virussen of schimmels, waarbij encefalitis vaker wordt geassocieerd met een virale oorzaak². De klinische verschijnselen zijn doorgaans niet-specifiek. Patiënten ervaren vaak hoofdpijn, een veranderde mentale toestand en, in het geval van meningitis, een stijve nek. Een vroegtijdige diagnose is cruciaal, aangezien symptomen plotseling kunnen verschijnen en tot hersenschade, gehoor- en/of spraakverlies, blindheid of zelfs de dood kunnen leiden. Omdat de behandeling per oorzaak van de ziekte verschilt, is de identificatie van een specifiek veroorzakend agens vereist om de behandeling correct aan te passen.

Met de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is het mogelijk 16 bacteriële, virale en fungale pathogene targets te detecteren die tekenen en/of symptomen van meningitis en/of encefalitis veroorzaken. Voor de tests is slechts een kleine hoeveelheid monstermateriaal nodig en heel weinig handelingen van de gebruiker, en de resultaten zijn na minder dan 80 minuten beschikbaar.

Pathogenen die kunnen worden gedetecteerd en geïdentificeerd met het QIAstat-Dx ME Panel zijn vermeld in Tabel 1.

Tabel 1. Pathogenen gedetecteerd door het QIAstat-Dx ME Panel

Pathogenen	Classificatie (genoomtype)
<i>Escherichia coli</i> K1	Bacterie (DNA)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Bacterie (DNA)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Bacterie (DNA)
<i>Neisseria meningitidis</i> (ingekapseld)	Bacterie (DNA)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Bacterie (DNA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Bacterie (DNA)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Bacterie (DNA)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacterie (DNA)
Cytomegalovirus	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex virus 1	Herpesvirus (DNA)
Herpes simplex virus 2	Herpesvirus (DNA)
Humaan herpesvirus 6	Herpesvirus (DNA)
Enterovirus	Picornavirus (RNA)
Humaan parechovirus	Picornavirus (RNA)
Varicellazostervirus	Herpesvirus (DNA)
<i>Cryptococcus gattii</i> / <i>Cryptococcus neoformans</i>	Schimmel (DNA)

Escherichia coli K1

E. coli, een gramnegatieve bacil van de orde Enterobacterales, is een van de meest voorkomende organismen die het maag-darmkanaal wordt aangetroffen. De meeste *E. coli*-stammen zijn onschadelijk, maar die met het K1-capsulaire polysaccharide kunnen extra-intestinale infecties veroorzaken^{3,4}. *E. coli*-stammen met de K1-capsule zijn dominant (ongeveer 80%) onder isolaten uit hersenvocht van pasgeborenen met meningitis⁵, en ze zijn verantwoordelijk voor ongeveer 40% van de gevallen van sepsis en ongeveer 80% van de

gevallen van meningitis in deze populatie, waarbij ze geassocieerd worden met een sterftecijfer van 10-15% en neurologische gevolgen in 30-50% van de gevallen⁶. De pathogenese van *E. coli* K1 bestaat uit mucosale kolonisatie in het maag-darmkanaal en invasie in de intravasculaire ruimte⁷. Nadat een drempelwaarde van bacteriëmie is bereikt, dringt *E. coli* K1 dringt de bloed-hersenbarrière (BBB) en dringt door in het centrale zenuwstelsel (CZS)⁷. Zodra bacteriën het centrale zenuwstelsel binnendringen, induceert dit de afgifte van pro-inflammatoire en toxische verbindingen, wat leidt tot een verhoogde permeabiliteit van de BBB en pleiocytose, met meningitis tot gevolg⁸.

Haemophilus influenzae

H. influenzae is een gram-negatieve koccobacillus die kan worden onderverdeeld in ingekapselde stammen, waarvan er zes verschillende serotypen zijn (a tot en met f), die elk een unieke polysaccharidecapsule bevatten, maar ook niet-ingekapselde of niet-typeerbare stammen⁹. Overdracht van *H. influenzae* komt vaak voor via ademhalingsdruppeltjes¹⁰. Historisch gezien was *H. influenzae* serotype b (Hib) de voornaamste oorzaak van bacteriële meningitis bij kinderen jonger dan 5 jaar. In landen met Hib-conjugaatvaccins in nationale vaccinatieprogramma's is de frequentie echter met meer dan 90% afgenomen¹¹⁻¹⁴. Na de implementatie van de Hib-vaccinatie is niet-typbare *H. influenzae* nu de oorzaak van de meeste invasieve ziekten in alle leeftijdsgroepen¹⁰. Niet-typbare *H. influenzae* kan oorontstekingen bij kinderen en bronchitis veroorzaken, maar kan ook leiden tot invasieve ziekten¹⁰. Serotype b is het meest pathogeen bij mensen en kan leiden tot longontsteking, bacteriëmie, meningitis, epiglottitis, septische artritis, cellulitis, middenoorontsteking, purulente pericarditis en, minder frequent, endocarditis en osteomyelitis¹⁰. Infecties met de overige serotypen leiden tot vergelijkbare ziekteprocessen¹⁰.

Listeria monocytogenes

L. monocytogenes is een facultatief anaërobe, staafvormige, grampositieve bacterie¹⁵. Van de 12 geïdentificeerde serotypen *L. monocytogenes*, behoort meer dan 98% van de isolaten van menselijke listerios tot vier serotypen: 1/2a, 1/2b, 1/2c en 4b^{15,16}. De overdracht vindt voornamelijk plaats via besmette voedselproducten, wat kan leiden tot grote uitbraken¹⁵, terwijl overdracht van mens op mens kan plaatsvinden van moeder op kind in de baarmoeder of bij de geboorte¹⁷. Invasieve listeriose treft vooral zwangere vrouwen, mensen met een verzwakt immuunsysteem, ouderen en baby's en kan levensbedreigende ziekten veroorzaken, zoals bloedvergiftiging en meningitis¹⁸. Hoewel het aantal infecties per jaar matig laag is, met een geschat wereldwijd aantal van ongeveer 23.150 gevallen in 2010, is de sterfte onder geïnfecteerde personen hoog, met een geschat wereldwijd aantal van 5463 sterfgevallen in 2010, wat 26,6% van alle gevallen vertegenwoordigt¹⁹.

Mycoplasma pneumoniae

M. pneumoniae is een kleine bacterie uit de klasse Mollicutes die wordt gekenmerkt door de afwezigheid van een peptidoglycaancelwand, wat resulteert in resistentie tegen veel antimicrobiële therapieën²⁰. *M. pneumoniae* is een belangrijke oorzaak van infecties van de luchtwegen en buiten het ziekenhuis opgelopen longontsteking bij alle leeftijdsgroepen. Vanwege de milde symptomen wordt het vaak 'loopppneumonie' genoemd²⁰. Aangezien *M. pneumoniae* infecties worden ondergediagnosticeerd, is het lastig om het aantal *M. pneumoniae*-geassocieerde gevallen en sterfgevallen in te schatten^{21,22}. Er wordt geschat dat 25% van de gevallen van *M. pneumoniae* gaat om aandoeningen buiten de luchtwegen, waarbij de ziekte het zenuwstelsel het meest aantast (zowel perifeer als centraal). Deze gevallen vertegenwoordigen een medisch noodgeval, aangezien aan het centrale zenuwstelsel *M. pneumoniae*-gerelateerde neuropathieën kunnen leiden tot de dood of tot aanhoudende neurologische problemen met een aanzienlijke impact op de gezondheid en een niet-marginale vermindering van de kwaliteit van leven²³. Helaas is *M. pneumoniae* moeilijk te diagnosticeren, omdat op kweek zetten ingewikkeld en langzaam is, en

serologische tests alleen effectief zijn bij de identificatie als er serum uit de acute fase en uit de herstellende fase beschikbaar is²³.

Neisseria meningitidis (ingekapseld)

N. meningitidis, of meningokokken, is een aerobe, gramnegatieve diplokokkenbacterie en een belangrijke pathogeen van bacteriële meningitis²⁴. Er zijn dertien serogroepen geïdentificeerd op basis van de antigeniciteit van de polysaccharidecapsule; serogroepen A, B, C, W, Y en X veroorzaken de meeste gevallen van invasieve ziekten²⁵. De meest invasieve stammen van *N. meningitidis* worden meestal ingekapseld, omdat de capsule resistentie biedt tegen antilichamen van de gastheer en fagocytose voorkomt^{24,26}. *N. meningitidis* wordt asymptomatisch overgedragen in het neus-keelholteslijmvlies door ongeveer 10% van de gezonde individuen, en de overdracht vindt plaats via druppelaerosolen of afscheidingen van geïnfecteerde personen²⁷. Infecties die door deze bacterie worden veroorzaakt, kunnen mensen van alle leeftijden treffen, maar de hoogste frequentie wordt aangetroffen bij baby's en adolescenten²⁸. De letaliteit van meningokokkenziekte bedraagt 10-15%, zelfs met passende antibiotische therapie²⁷. Met de introductie van vaccins is het aantal gevallen van meningokokkenziekte in sommige landen, zoals de VS en Nederland^{29,30} afgenomen, maar sporadische en epidemische gevallen van *N. meningitidis* worden nog steeds geregistreerd in landen waar multivalente meningokokkenvaccinatie nog niet is ingevoerd³¹.

Streptococcus agalactiae

Groep B *Streptokokken* (groep B strep, GBS) is een grampositieve kok. Er zijn tien serotypen op basis van polysacchariden geïdentificeerd, waarbij 97% van de gevallen aan vijf serotypen (Ia, Ib, II, III en V) kan worden toegeschreven^{32,33}. GBS kan levensbedreigende infecties veroorzaken bij pasgeborenen en volwassenen met een verzwakt immuunsysteem. Bij pasgeborenen kan de ziekte zich vroeg (<7 dagen) en laat (7–90 dagen) manifesteren als bacteriëmie, sepsis, longontsteking en meningitis³⁴. Bij volwassenen kunnen ernstige infecties zich manifesteren als bacteriëmie en infecties van het zachte weefsel^{35,36}, maar GBS is een

ongebruikelijke oorzaak van bacteriële meningitis, die vooral voorkomt bij mensen met onderliggende aandoeningen, zoals een verzwakt immuunsysteem, lekkage van hersenvocht en endocarditis³⁷. Asymptotisch infectie van GBS in het maag-darmkanaal en de geboortekanaal komt vaak voor³⁴. Omdat deze bacterie wereldwijd een belangrijke bijdrage levert aan ongunstige uitkomsten voor moeders en pasgeborenen³⁸, beveelt de WHO toediening van antibiotica tijdens de bevalling aan bij vrouwen die tijdens de zwangerschap met GBS zijn besmet³⁹.

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae is een grampositieve, ingekapselde diplococcus met meer dan 90 bekende serotypen die zijn geïdentificeerd op basis van antigene verschillen in het capsulaire polysaccharide⁴⁰. *S. pneumoniae* is een veel voorkomende nasale commensaal die aanwezig is bij ongeveer 20-40% van de kinderen en 5-10% van de volwassenen, maar het is ook een belangrijke oorzaak van slijmvliesaandoeningen en invasieve ziekten^{40,41} en een van de belangrijkste oorzaken van bacteriële meningitis^{40,42}. De WHO schat dat jaarlijks ongeveer 1 miljoen kinderen sterven aan pneumokokkenziekte⁴³. Hoewel de introductie van pneumokokkenconjugaatvaccins de frequentie van invasieve pneumokokkenziekten, waaronder meningitis, drastisch heeft verminderd^{44,45,46}, neemt het aantal gevallen van pneumokokkenmeningitis van het serotype dat niet door vaccinatie wordt veroorzaakt toe, wat het algehele effect van vaccinatie tegenwerkt^{46,47,48}. Zorgelijk is dat er een aanzienlijke toename is waargenomen in de prevalentie van antibioticaresistentie bij serotypen die niet onder het vaccin vallen, waaronder resistentie tegen penicilline en erythromycine⁴⁸. Momenteel zijn er twee soorten vaccinaties voor *Streptococcus pneumoniae* beschikbaar: het pneumokokkenconjugaatvaccin 13 en het pneumokokkenpolysaccharidevaccin 23, respectievelijk aanbevolen voor kinderen ≤ 2 en volwassenen ≥ 65 jaar. Daarnaast worden vaccinaties aanbevolen voor risicogroepen⁴⁰.

Streptococcus pyogenes

S. pyogenes is een grampositieve bacterie, ook wel Groep A *Streptokokken* (GAS) genoemd, geassocieerd met ernstige ziekten die leiden tot een hoge morbiditeit en mortaliteit⁴⁹. Infectie met *S. pyogenes* kan plaatsvinden via overdracht van persoon op persoon (speeksel/neusafscheidingen, huidcontact) of rechtstreeks vanuit de omgeving via een beschadigde barrière, zoals een huidbeschadiging⁵⁰. Infecties van het centrale zenuwstelsel met *S. pyogenes* zijn relatief zeldzaam⁵¹, met onderzoeken die melding maken van percentages van ongeveer 1% van alle gevallen van bacteriële meningitis die worden veroorzaakt door *S. pyogenes*⁵²⁻⁵⁵, maar worden geassocieerd met een verhoogde mortaliteit en morbiditeit⁵⁴. Uit een Nederlands onderzoek, uitgevoerd tussen 2006 en 2013, bleek dat GAS meningitis veroorzaakte bij 26 van de 1322 patiënten met buiten het ziekenhuis opgelopen bacteriële meningitis. Van die 26 patiënten stierven er 5 (19%) en 11 (52%) van de 21 overlevende patiënten kreeg te maken met neurologische gevolgen⁵⁴. Uit een Braziliaans onderzoek bleek verder ook een lage incidentie van GAS-meningitis onder de pediatrische populatie, maar een casefataliteitspercentage van 43% tussen 2003 en 2011⁵⁵. Infectie met *S. pyogenes* kan zowel gelokaliseerde, niet-invasieve ziekten veroorzaken, zoals faryngitis en impetigo, als invasieve ziekten, zoals necrotiserende fasciitis en toxisch shocksyndroom^{49,50}. Onvoldoende antibiotische behandeling van *S. pyogenes* kan leiden tot de ontwikkeling van acute reumatische koorts⁵⁰. Het aantal infecties is hoger bij kinderen dan bij volwassenen, maar ziekte bij pasgeborenen komt zelden voor⁵⁶. Er is momenteel geen vaccin voor *S. pyogenes*, maar de ontwikkeling ervan is door het WHO-initiatief voor vaccinonderzoek als een prioriteit aangemerkt⁵⁷.

Cytomegalovirus

CMV, ook wel humaan herpesvirus type 5, is een lineair, dubbelstrengs, omhuld DNA-virus dat behoort tot de bèta-onderfamilie van Herpesviridae^{58,59}. CMV is een veelvoorkomende menselijke pathogeen die minstens 50-80% van de volwassenen op 40-jarige leeftijd infecteert en wordt overgedragen via direct contact met besmettelijke lichaamsvloeistoffen⁶⁰.

CMV-infectie verloopt over het algemeen asymptomatisch bij gezonde personen of manifesteert zich met symptomen zoals koorts, keelpijn, vermoeidheid, gezwollen klieren en af en toe mononucleosis of hepatitis⁶⁰. Bij personen met een verzwakt immuunsysteem en pasgeborenen kan een CMV-infectie echter leiden tot een systemische ziekte met complicaties⁵⁹. CMV is de meest voorkomende oorzaak van aangeboren infectie en kan aanzienlijke morbiditeit veroorzaken^{60,61}. Na de primaire infectie komt CMV in een latente toestand terecht, voornamelijk in myeloïde cellen, van waaruit het door verschillende stimuli, waaronder immunosuppressie als gevolg van therapieën of ziekten, opnieuw kan worden geactiveerd^{58,59}. Hoewel CMV een zeldzame oorzaak is van een infectie van het centrale zenuwstelsel^{62,63}, zijn patiënten met een verzwakt immuunsysteem (bijvoorbeeld hiv-patiënten met een lage CD4-aantallen of transplantatiepatiënten) gevoeliger voor invasief CMV, zowel door de primaire infectie als door de reactivatie van een latente ziekte⁶³.

Herpes simplex-virus 1 / Herpes simplex-virus 2

HSV-1 en HSV-2 zijn lineaire, dubbelstrengs, omhulde DNA-virussen die behoren tot de alfa-subfamilie Herpesviridae⁶⁴ en delen ongeveer 50% sequentiehomologie⁶⁵. HSV-1 en HSV-2 kunnen hetzelfde weefsel infecteren en vergelijkbare ziekten veroorzaken, maar ze hebben allebei een voorkeur voor specifieke plekken en ziekten. HSV-1 wordt voornamelijk, maar niet uitsluitend, geassocieerd met orale infecties, terwijl HSV-2 voornamelijk wordt geassocieerd met genitale laesies⁶⁶. In 2020 hadden naar schatting 3,8 miljard mensen een HSV-1-infectie op welke locatie dan ook, en naar schatting 519,5 miljoen mensen werden getroffen door genitale HSV-2, wat respectievelijk ongeveer 64,2% van de wereldbevolking onder de 50 jaar vertegenwoordigt, en 13,3% van de mensen tussen de 15 en 49 jaar⁶⁶.

Bij personen met een verzwakt immuunsysteem kan een HSV-infectie leiden tot ernstige complicaties zoals encefalitis, meningitis en meningo-encefalitis^{66,67}. Er wordt geschat dat HSV 11-22% van de virale encefalitis veroorzaakt⁶⁷ en het is wereldwijd een van de meest voorkomende oorzaken van dodelijke encefalitis. De geschatte incidentie van HSV-encefalitis bedraagt jaarlijks 2,3 gevallen per miljoen mensen, en HSV-1 is verantwoordelijk voor 95%

van alle gevallen⁶⁸. HSV kan een infectie veroorzaken tijdens de primaire infectie of door reactivatie van latent virus in het centrale zenuwstelsel^{64,69}. HSV-2 kan ook terugkerende episodes van meningitis veroorzaken, ook wel Mollaret meningitis genoemd⁶⁹. In zeldzame gevallen kunnen HSV-1 en HSV-2 tijdens de bevalling van moeder op kind worden overgedragen, waardoor neonatale herpes ontstaat⁶⁶.

Gezien de ernst van HSV-encefalitis en neonatale HSV-infecties geven richtlijnen aan dat negatieve PCR-resultaten samen met het volledige klinische scenario moeten worden geëvalueerd, inclusief de resultaten van andere tests, en mogen ze niet op zichzelf worden gebruikt om invasieve herpesziekte uit te sluiten en de therapie te staken^{70,71}.

Humaan herpesvirus 6

HHV-6A en HHV-6B zijn lineaire, dubbelstrengsvirussen die behoren tot het geslacht Roseolovirus van de subfamilie β -herpesvirussen^{72,73}. HHV-6 is alomtegenwoordig, waarbij wereldwijd meer dan 95% van de bevolking op volwassen leeftijd seropositiviteit voor HHV-6A, HHV-6B of beide varianten ontwikkelt⁷⁴. HHV-6B-infecties komen meestal voor tijdens de kindertijd, meestal vóór de leeftijd van drie jaar, en resulteren in over het algemeen milde symptomen zoals koorts, zenuwachtigheid, diarree, huiduitslag en roseola^{72,75,76}. HHV-6A is epidemiologisch slecht gekarakteriseerd, maar het wordt algemeen aangenomen dat het infecties op latere leeftijd veroorzaakt. Er zijn rapporten die het in verband brengen met asymptomatische en symptomatische infecties, en met een wereldwijd wisselende seroprevalentie⁷⁴.

Zoals alle herpesvirussen veroorzaakt HHV-6 een levenslange latente infectie bij hun gastheer. In tegenstelling tot andere humane herpesvirussen kan HHV-6 zich in chromosomen integreren en via Mendeliaanse overerving worden overgedragen, waardoor het virus-DNA in elke cel met een celkern in het lichaam terechtkomt. Ongeveer 1% van de bevolking draagt chromosomaal geïntegreerd HHV-6 (ciHHV-6)⁷⁷.

HHV-6 kan worden gereactiveerd, het meest bij mensen met een onderdrukt immuunsysteem, en wordt in verband gebracht met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld encefalitis), hepatitis, longontsteking en orgaanafstoting^{78,79}. Detectie van HHV-6 in CSF kan echter een diagnostische uitdaging vormen, aangezien de detectie van latentie, subklinische reactivatie of chromosomaal geïntegreerd HHV-6 vaak is waargenomen⁸⁰. Niettemin kan laboratoriumidentificatie van HHV-6 bij personen met een verzwakt immuunsysteem, patiënten die een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan, of immuuncompetente kinderen met atypische presentaties of complicaties helpen bij het stellen van een definitieve diagnose, op voorwaarde dat de diagnostische resultaten worden geïnterpreteerd binnen de klinische context van de patiënt^{81, 82}.

Enterovirus

Enterovirus is een geslacht van positief enkelstrengs RNA-virussen die geassocieerd worden met meerdere menselijke ziekten⁸³. Enterovirus kan worden overgedragen via neuskeelholte-afscheiding⁸⁴ en veroorzaakt veel verschillende aandoeningen bij mensen, waaronder aandoeningen van de luchtwegen, het maag-darmkanaal en het centrale zenuwstelsel^{84,85}. Symptomen zijn meestal mild en kunnen koorts, loopneus, hoesten, niezen en spierpijn omvatten⁸⁴. Mensen met een verzwakt immuunsysteem en kinderen met astma lopen echter risico op ernstige symptomen als gevolg van enterovirusinfecties^{84,85}. Er wordt geschat dat enterovirussen 1 tot 4% van de gevallen van virale encefalitis veroorzaken⁸⁶, en ze zijn de belangrijkste oorzaak van virale meningitis bij pasgeborenen. Uit onderzoek blijkt dat enterovirussen verantwoordelijk kunnen zijn voor maar liefst 90% van alle gevallen waarin een etiologische agentia wordt geïdentificeerd⁸⁷. Enterovirus D68 en Enterovirus A71 (soms ook wel non-polio enterovirus genoemd) zijn in verband gebracht met ernstige secundaire neurologische gevolgen van infectie, waaronder aseptische meningitis, encefalitis, acute slappe verlamming en acute slappe myelitis⁸⁸. In 2014 leidde een landelijke uitbraak van Enterovirus D68 in de Verenigde Staten, voornamelijk bij kinderen, tot meer dan 1300 in het laboratorium bevestigde gevallen van ernstige infectie⁸⁴. Tijdens deze uitbraak kregen

ongeveer 100 patiënten de diagnose acute slappe myelitis⁸⁶ en veel van deze patiënten herstelden niet volledig⁸⁹.

Humaan parechovirus

Humaan parechovirus (HPeV) is een klein, niet-omhuld RNA-virus uit de Picornaviridae-familie. Er zijn negentien genotypes geïdentificeerd^{90,91}. Uit serologische onderzoeken blijkt dat meer dan 90% van de kinderen op tweejarige leeftijd met minstens één HPeV-type is geïnfecteerd⁹². HPeV-genotype 1 is het meest voorkomende type en veroorzaakt over het algemeen milde gastro-intestinale en luchtwegaandoeningen⁹³, terwijl genotype 3 doorgaans gepaard gaat met ernstiger symptomen, zoals sepsisachtige ziekte en meningitis, vooral bij kinderen jonger dan drie maanden^{91,93}. HPeV is een van de belangrijkste geïdentificeerde etiologische agentia van virale meningitis bij pasgeborenen. Hoewel het over het algemeen een goede overlevingskans heeft, wordt het in verband gebracht met een mogelijke neurologische ontwikkelingsstoornis die een vervolgbeoordeling rechtvaardigt⁹⁴. De overdracht gebeurt langs fecaal-orale weg, zowel bij asymptomatische als bij symptomatische geïnfecteerde personen⁹¹. HPeV-infecties komen zelden voor bij oudere kinderen en volwassenen⁹³.

Varicellazostervirus

Het varicellazostervirus (VZV), ook bekend als het humaan herpesvirus type 3, is een lineair, dubbelstrengs, omhuld DNA-virus dat behoort tot de alfa-subfamilie van Herpesviridae^{95,96}. De primaire infectie veroorzaakt waterpokken (varicella), waarbij VZV een latente infectie in ganglionaire neuronen veroorzaakt^{96,97}. Bij gezonde kinderen is waterpokken over het algemeen mild, zelfbeperkend en ongecompliceerd, gekenmerkt door koorts, algehele malaise en jeukende uitslag die zich ontwikkelt van maculaire naar vesiculaire laesies⁹⁷. Bij baby's, adolescenten, volwassenen, personen met een verzwakt immuunsysteem en zwangere vrouwen is het risico groter dat de ziekte ernstiger wordt en dat er meer complicaties optreden, waaronder longontsteking, encefalitis en progressieve gedissemineerde waterpokken^{96,98}. Reactivatie en replicatie van VZV als gevolg van toenemende leeftijd of

immunosuppressie veroorzaakt herpes zoster (HZ; gordelroos) in weefsels die worden geïnnerveerd door de betrokken neuronen. HZ wordt gekenmerkt door pijn en eenzijdige huiduitslag⁹⁵⁻⁹⁷, met postherpetische neuralgie als de meest voorkomende complicatie. Andere complicaties zijn onder meer oogheelkundige betrokkenheid, bacteriële superinfectie van de laesies, verlammingen van de schedel/perifere zenuwen en viscerale betrokkenheid, zoals meningo-encefalitis, pneumonitis, hepatitis en acute netvliesnecrose⁹⁵⁻⁹⁷.

VZV kan veel verschillende CNS-manifestaties veroorzaken, waaronder encefalitis, meningitis, cerebellitis, myelitis en het Ramsay Hunt-syndroom⁹⁸. Er wordt geschat dat VZV 4-14% van de virale encefalitis veroorzaakt en na enterovirus de tweede meest voorkomende oorzaak is van virale meningitis in ontwikkelde landen⁹⁹. VZV is zeer besmettelijk en wordt overgedragen via ademhalingsdruppels, aerosolen of direct contact.

Cryptococcus neoformans/gattii

Cryptococcus neoformans en *Cryptococcus gattii* zijn schimmels in de lucht en de twee etiologische agentia van cryptokokkose¹⁰⁰. De infectie wordt veroorzaakt door het inademen van uitgedroogde, in de lucht zwevende gistcellen of mogelijk seksueel geproduceerde basidiosporen¹⁰¹⁻¹⁰³. *C. neoformans* heeft een wereldwijde verspreiding en wordt doorgaans aangetroffen in de grond, op rottend hout, in boomholtes of in vogelpoep^{101,102}. Bij personen met een aangetast immuunsysteem zijn infecties minimaal symptomatisch en verdwijnen ze snel^{101,104}. Bij personen met een aangetast immuunsysteem kan *C. neoformans* zich vanuit de longen verspreiden, de bloed-hersenbarrière passeren en leiden tot cryptokokkenmeningo-encefalitis¹⁰¹. Symptomen van cryptokokkenmeningitis zijn onder meer hoofdpijn, koorts, nekpijn, misselijkheid, braken, fotofobie en verwardheid of gedragsveranderingen¹⁰³. *C. neoformans* is de meest voorkomende opportunistische schimmelpathogeen van het centrale zenuwstelsel die wordt waargenomen bij hiv-positieve patiënten, en cryptokokkose meningitis wordt beschouwd als een indicator van ziekte bij de vervulling van AIDS¹⁰⁴. Bij patiënten met hiv doen zich jaarlijks naar schatting 220.000 gevallen van cryptokokkenmeningitis voor, met

181.000 sterfgevallen tot gevolg, voornamelijk in ten zuiden van de Sahara gelegen delen van Afrika¹⁰⁵.

C. gattii leeft in de grond en op bepaalde bomen, voornamelijk in tropische en subtropische gebieden over de hele wereld, maar is ook aangetroffen op het vasteland van British Columbia, Vancouver Island, noordwest Amerika (Oregon en Washington) en California¹⁰³. In onderzoeken uit Australië, Papoea-Nieuw-Guinea, British Columbia, Canada en het noordwest Amerika varieert het sterftecijfer onder patiënten met *C. gattii*-infecties van 13% tot 33%¹⁰⁶. *C.gattii*-infecties kunnen mensen met een verzwakt immuunsysteem en met een gezond immuunsysteem treffen, met verschillende geassocieerde risicofactoren die in verschillende regio's van de wereld zijn geïdentificeerd¹⁰⁷.

Samenvatting en uitleg

Beschrijving van QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

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 vloeistofmonstertype, hermetische insluiting van de vooraf geladen reagentia die nodig zijn voor tests 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 QIAstat-Dx Analyzer 2.0 uitgevoerd met behulp van pneumatisch aangestuurde microfluidische systemen, zodat de reagentia niet in direct contact komen met de aandrijvingssystemen. Een

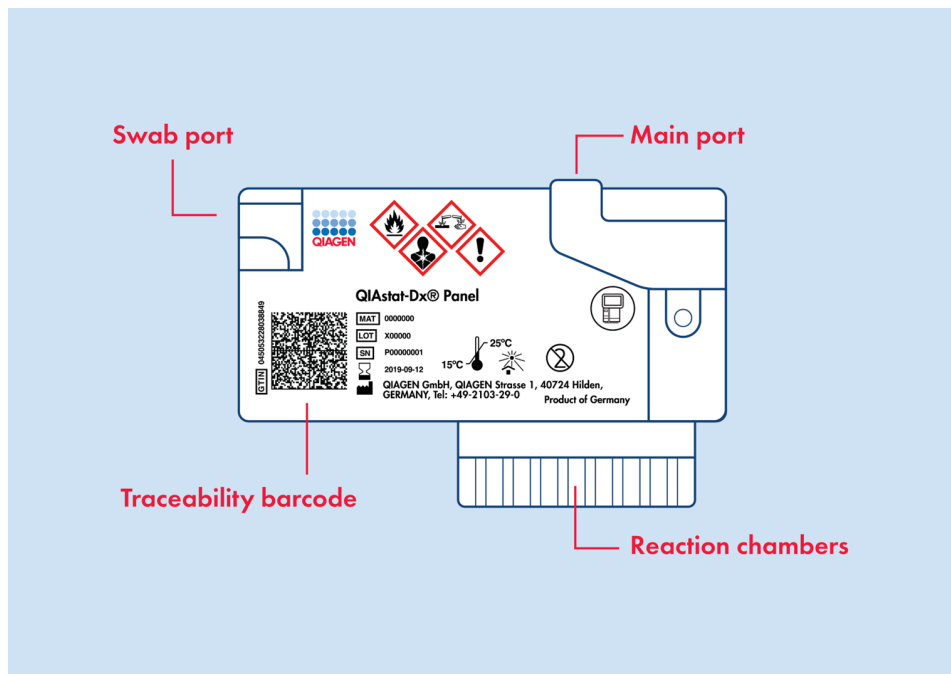
veilige omgeving wordt verder gewaarborgd door middel van luchtfilters voor zowel de inkomende als de uitgaande lucht van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Na de test blijft de cartridge steeds hermetisch afgesloten, waardoor deze veilig kan worden afgevoerd.

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.

Nadat de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge met het monster in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of 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
- 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.



Afbeelding 1. Lay-out en kenmerken van de QIAstat-Dx Panel Cartridge.

Opmerking: De opening voor het uitstrijkje wordt niet gebruikt voor de QIAstat-Dx ME Panel-assay.

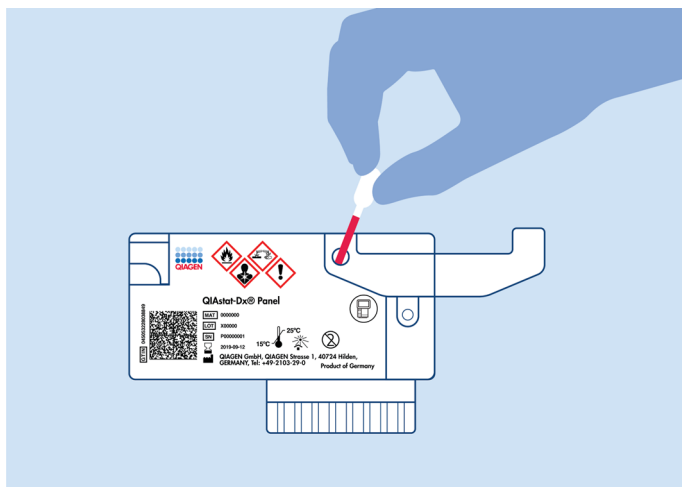
Principe van de procedure

Beschrijving van het proces

Diagnostische tests met het QIAstat-Dx ME Panel worden uitgevoerd op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Alle stappen voor de bereiding en de analyse van het monster worden automatisch door de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0

verricht. Afgenomen monsters worden handmatig in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge ingebracht.

Monsteroverdracht geschiedt via een transferpipet in de hoofdopening (Afbeelding 2).



Afbeelding 2. Monster in de hoofdopening doseren.

Monsterafname en laden van de cartridge

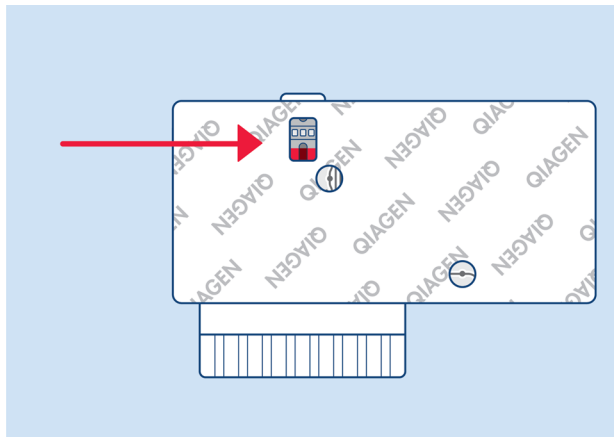
Het afnemen van monsters en vervolgens het laden in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge dient te worden gedaan door mensen die getraind zijn in het omgaan met biologisch monstermateriaal.

De volgende stappen moeten worden doorlopen en moeten door de gebruiker worden uitgevoerd:

1. Een monster cerebrospinaal vocht (CSV) afnemen.
2. Schrijf de gegevens over het monster met de hand op een QIAstat-Dx ME Panel Cartridge of plak er een monsteretiket op.
3. Laad CSV-monsters met de hand in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

Met een van de meegeleverde transferpipetten wordt 200 µl monster overgebracht naar de hoofddopening van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. U kunt ook steriele pipetten en verdeelpipetten gebruiken als alle zes meegeleverde pipetten zijn gebruikt.

Opmerking: Nadat een CSV-monster is ingebracht, controleert de gebruiker het inspectievenster (zie hieronder) om te zien of het vloeistofmonster is geladen (Afbeelding 3).



Afbeelding 3. Inspectievenster voor het monster (rode pijl).

4. Scan de monsterbarcode en de QR-code van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Belangrijk: Scan niet de barcode op de verpakking van de cartridge.

5. De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge wordt in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 geplaatst.
6. De test wordt gestart op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Monsterbereiding, en amplificatie en detectie van nucleïnezuren

De extractie, amplificatie en detectie van nucleïnezuren in het monster gebeuren automatisch door de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

1. Het monster wordt gehomogeniseerd en cellen worden gelyseerd in de lysekamer van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, waar een rotor op hoge snelheid ronddraait.
2. Nucleïnezuren worden uit het gelyseerde monster gezuiverd door middel van binding aan een silicamembraan in de zuiveringskamer van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, in aanwezigheid van chaotrope zouten en alcohol.
3. In de zuiveringskamer worden de gezuiverde nucleïnezuren van het membraan geëluëerd en in de drogechemie-kamer van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge worden ze gemengd met de gelyofiliseerde reagentia voor de PCR.
4. Het mengsel van monster en PCR-reagentia wordt overgebracht naar de PCR-kamertjes van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, waarin reeds gelyofiliseerde, assay-specifieke primers en probes aanwezig zijn.
5. De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zorgt voor de optimale temperatuurprofielen voor een effectieve multiplex real-time RT-PCR en genereert amplificatiecurven door meting van de fluorescentie in realtime.
6. De software van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en QIAstat-Dx Rise zorgt voor interpretatie van de gegevens uit de metingen van de monsters en de controles en stelt een testrapport op.

Meegeleverde materialen

Inhoud van de kit

QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	
Catalogusnummer	691612
Aantal tests	6
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge*	6
Transfer pipettes (Transferpipetten†)	6
* 6 afzonderlijk verpakte cartridges met alle reagentia die nodig zijn voor monsterbereiding en multiplex real-time RT-PCR plus interne controle.	
† 6 afzonderlijk verpakte transferpipetten voor het doseren van vloeistofmonsters in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.	

Componenten van de kit

De belangrijkste componenten van de kit worden hieronder besproken:

Tabel 2. Actieve bestanddelen

Reagens	Actief bestanddeel	Concentratie (% w/w)
QIAstat-Dx ME Panel Cartridge	Interne controle	40.000-60.000 CFU/cartridge
	Proteïnase K	≥0,1%–<1%
	Omgekeerde transcriptase	20–100 E/cartridge
	dNTP's	1–5 mM
	DNA-polymerase	10–100 E/cartridge
	Target specifieke primers	100–1000 µm
	Target specifieke fluorofoor-gelabelde detectieprobe	100–1000 µm

Benodigde maar niet-meegeleverde materialen

Platform en software

Belangrijk: Verzeker u er voor gebruik van dat de apparaten zijn gecontroleerd en gekalibreerd volgens de aanbevelingen van de fabrikant.

Het QIAstat-Dx ME Panel is ontworpen voor gebruik met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0. Zorg, voordat u met een test begint, dat u beschikt over het volgende:

- QIAstat-Dx Analyzer 1.0 (ten minste één Operational Module en één Analytical Module) met softwareversie 1.4 of 1.5* OF QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (ten minste één Operational Module PRO en één Analytical Module) met softwareversie 1.6 of hoger
- *Gebruiksaanwijzing van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0* (voor gebruik met softwareversie 1.4 of 1.5) OF *Gebruiksaanwijzing van de QIAstat-Dx Rise* (voor gebruik met softwareversie 1.6 of hoger)
- Nieuwste QIAstat-Dx assaydefinitiebestand-software voor het QIAstat-Dx ME Panel geïnstalleerd in de Operational Module of Operational Module PRO

Opmerking: Application software version 1.6 or later cannot be installed on QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

* DiagCORE® Analyzers met QIAstat-Dx softwareversie 1.4 of 1.5 kunnen worden gebruikt als alternatief voor QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenten.

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-vitro*diagnostisch gebruik.
- Het QIAstat-Dx ME Panel moet worden gebruikt door laboratoriumprofessionals die zijn opgeleid in het gebruik van 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 afdrukken.
- Volg standaard laboratoriumwerkwijzen om de werkomgeving schoon en vrij van contaminatie te houden. Richtlijnen zijn te vinden in publicaties zoals bijvoorbeeld Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories van de Europese Centers for Disease Control and Prevention (www.ecdc.europa.eu/en/about-us/networks/disease-andlaboratory-networks/erlinet-biosafety).
- Specimens en monsters zijn potentieel besmettelijk. Volg de veiligheidsprocedures van uw instelling voor het verwerken van biologische monsters. Gooi het monster- en analyseafval weg volgens de plaatselijke veiligheidsvoorschriften.

- Draag altijd de geschikte persoonlijke beschermingsuitrusting 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 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections van het Amerikaanse Clinical and Laboratory Standards Institute® (CLSI), of andere relevante documenten verstrekt door:
- De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is een gesloten apparaat voor eenmalig gebruik dat alle reagentia bevat die nodig zijn voor monsterbereiding en multiplex real-time 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

Voorzorgsmaatregelen

De volgende gevarenaanduidingen en voorzorgsmaatregelen zijn van toepassing op de onderdelen van het QIAstat-Dx ME Panel.



Bevat: ethanol; guanidinehydrochloride; guanidinedithiocynaat; 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. Inhoud/verpakking afvoeren 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 CSV-pathogeen testen (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 beschadiging van de cartridge (zie "Veiligheidsinformatie" op pagina 26 voor informatie over de behandeling 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 pathogeen detectie van het QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel en om verontreiniging van de specimen 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. *S. pneumoniae*, *H. influenza*, HSV-1, enz.) 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 herpesweer/koortsblaar.

Voorzorgsmaatregelen met betrekking tot rapportage over de volksgezondheid

De volksgezondheidsautoriteiten op staats- en lokaal niveau hebben richtlijnen gepubliceerd voor de melding van meldplichtige ziekten in hun rechtsgebieden (bijvoorbeeld volgens het Publicatieblad van de Europese Unie van 6 juli 2018 L 170/1 omvat de lijst de ziekte Listeriose, evenals invasieve ziekten veroorzaakt door *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* En *Streptococcus pneumoniae*) om de nodige maatregelen te bepalen voor het verifiëren van de resultaten, om uitbraken te identificeren en op te sporen 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.

Afvoer

Voer af als gevaarlijk afval in overeenstemming met plaatselijke en landelijke wetgeving. Dit is ook van toepassing op ongebruikte producten. Raadpleeg "Veiligheidsinformatie" op pagina 26 als de cartridge is beschadigd.

Volg de aanbevelingen in het veiligheidsinformatieblad (VIB).

Opslag en verwerking van reagentia

Bewaar de QIAstat-Dx ME Panel Cartridges in een droge, schone opslagruimte bij kamertemperatuur (15–25 °C). Verwijder de individuele verpakkingen van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridges of de transferpipetten niet voor het daadwerkelijke gebruik. Zodra de cartridge uit de verpakking is gehaald, moet deze tegen zonlicht worden beschermd. Onder deze omstandigheden kunnen de QIAstat-Dx ME Panel Cartridges worden bewaard tot de uiterste gebruiksdatum die op de individuele verpakking staat. De uiterste gebruiksdatum is ook verwerkt in de streepjescode van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge en wordt afgelezen door het ME Panel wanneer de cartridge in het instrument wordt geplaatst om een test uit te voeren.

Let op de vervaldatum en bewaarcondities die op de verpakking en labels van alle componenten staan vermeld. Gebruik geen componenten na de uiterste gebruiksdatum of die op een verkeerde manier zijn bewaard.

Raadpleeg "Veiligheidsinformatie" op pagina 26 als de cartridge is beschadigd.

Stabiliteit tijdens gebruik

Nadat de cartridge is geopend, moet het monster binnen 30 minuten worden ingebracht in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Cartridges met monsters moeten binnen 90 minuten in de QIAstat-Dx Analyzer worden geplaatst.

Gebruik het product niet als het niet onder de voorgeschreven omstandigheden is bewaard, als de verpakking beschadigd is of het product andere tekenen van verslechtering of een verminderde werking vertoont.

Bewaren en hanteren van monsters

De QIAstat-Dx ME Panel is bedoeld voor gebruik met CSF. 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. Gebruik vers verzamelde CSF -monsters. Als onmiddellijk testen niet mogelijk is, worden hieronder de aanbevolen bewaarcondities voor CSF vermeld:

- Tot 24 uur op kamertemperatuur (15–25 °C)
- Tot 7 dagen gekoeld (2–8 °C)

Verzamelen van monsters

Het CSV-monster moet worden verzameld via een lumbaalpunctie en mag niet worden gecentrifugeerd.

Protocol

Quality control (Kwaliteitscontrole)

Elke partij van QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel wordt, in overeenstemming met het ISO-gecertificeerde kwaliteitsbeheersysteem van QIAGEN, getest aan de hand van vooraf vastgestelde specificaties om een consistente kwaliteit van het product te waarborgen.

Informatie over externe controles

Alle externe kwaliteitscontroles en tests moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de lokale, federale en nationale richtlijnen of accrediterende organisaties, en moeten de standaardprocedures voor kwaliteitscontrole van het laboratorium van de gebruiker volgen.

Blanco controles zijn niet van toepassing op het apparaat omdat het een eenmalige testcartridge voor eenmalig gebruik betreft. Regelmatig testen van negatieve en positieve externe controles wordt door het bedrijf aanbevolen, maar controles worden niet meegeleverd met het QIAstat-Dx ME Panel.

Procedure: cerebrospinaal vochtmonsters

Belangrijke punten voordat u begint

- Zorg ervoor dat alle benodigde, maar niet meegeleverde materialen beschikbaar zijn.
- Selecteer de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (cat.nr. 691612). Identificatie van de QIAstat-Dx ME Panel cartridge wordt ondersteund door een grijze balk op het label en een pictogram van een brein (zie "Symbolen" op pagina 137).

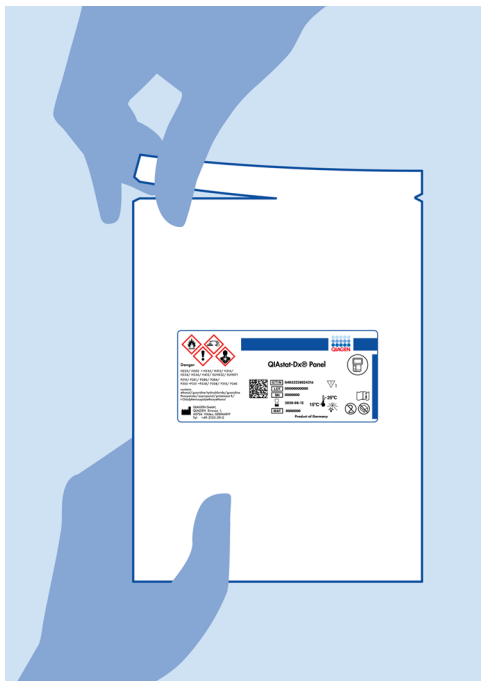
Hantering van reagentia

- De in de kit meegeleverde transferpipetten zijn bestemd voor eenmalig gebruik. Als transferpipetten door een gebruikersfout zijn gevallen of besmet, gebruik dan een andere in de handel verkrijgbare pipet met een minimumvolume van 200 µl.

Een monster in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge plaatsen

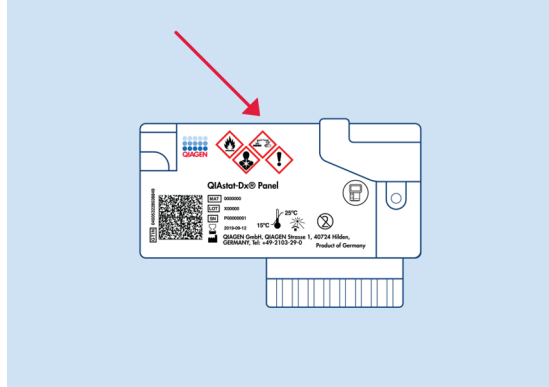
1. Werkgedeelte grondig reinigen met vers bereide 10% bleek (of geschikt desinfectiemiddel), en daarna afspoelen met water.
2. Open de verpakking van een QIAstat-Dx ME Panel Cartridge met behulp van de scheurinkeringen aan de zijkanten van de verpakking (Afbeelding 4).

Belangrijk: Nadat de verpakking is geopend, moet het monster binnen 30 minuten worden ingebracht in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Met monsters geladen cartridges moeten binnen 90 minuten worden ingebracht in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



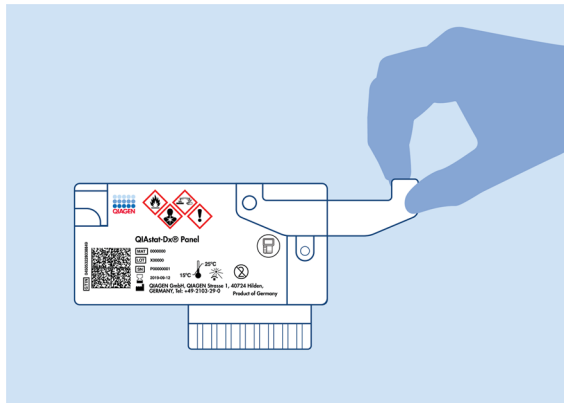
Afbeelding 4. De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge openmaken.

3. Neem de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uit de verpakking en plaats hem met de streepjescode op het etiket naar u toe.
4. Schrijf handmatig de monsterinformatie of plaats een monsterinformatielabel boven op de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge. Zorg dat het label op de juiste plaats zit en de klepjes van de ingangen niet blokkeert (Afbeelding 5).



Afbeelding 5. Plaatsing van monsterinformatie op de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

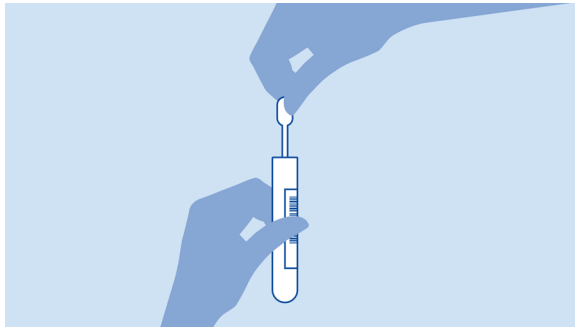
5. Open het monsterdeksel van de hoofdopening aan de voorkant van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Afbeelding 6).



Afbeelding 6. Het monsterdeksel van de hoofdopening openen.

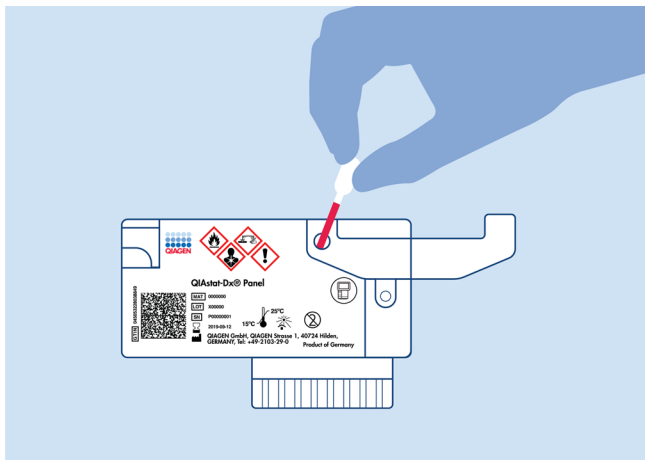
6. Open het buisje met het monster dat u wilt testen. Gebruik de meegeleverde transferpipet om vloeistof op te zuigen naar de tweede vullijn van de pipet (d.w.z. 200 μ l) (Afbeelding 7).

Belangrijk: Zorg dat u geen lucht in de pipet opzuigt. Als er lucht in de pipet wordt gezogen, zuigt u het vloeistofmonster in de pipet voorzichtig terug in de monsterbuis en trekt u opnieuw vloeistof op.



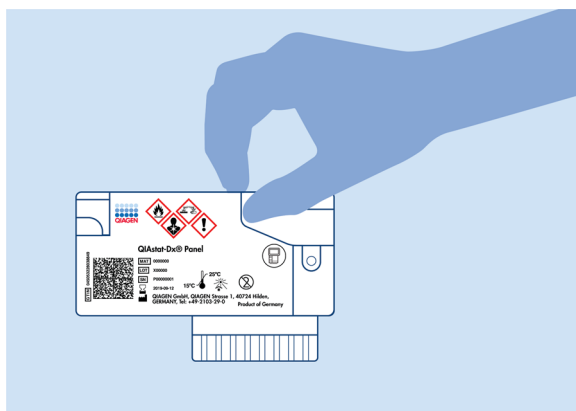
Afbeelding 7. Monster opzuigen in de meegeleverde transferpipet.

7. Breng met de meegeleverde transferpipet voor eenmalig gebruik zorgvuldig 200 μ l monster over in de hoofdopening van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Afbeelding 8).



Afbeelding 8. Monster overbrengen naar de hoofdopening van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge.

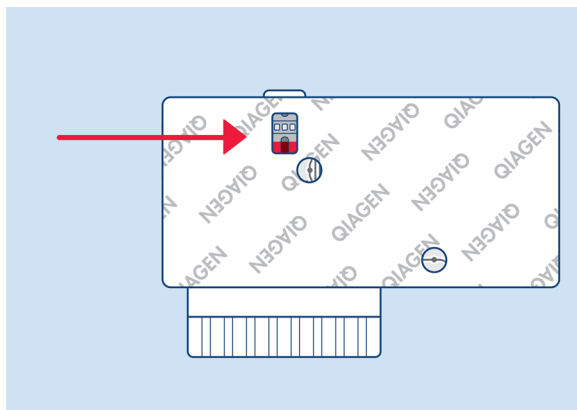
8. Doe het deksel van de hoofdopening stevig dicht, tot hij vastklikt (Afbeelding 9).



Afbeelding 9. Het deksel van de hoofdopening sluiten.

- Controleer via het inspectievenster van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge of het monster geladen is (Afbeelding 10).

Belangrijk: Nadat het monster in de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is geplaatst, moet de cartridge binnen 90 minuten in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 worden geladen.



Afbeelding 10. Inspectievenster voor het monster (rode pijl).

De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 starten

- Schakel de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in door op de behulp van de knop **On/Off** (Aan/Uit) op de voorkant van het instrument.

Opmerking: Zorg dat de aan-uitschakelaar op de achterkant van de analytische module op 'I' staat. De indicatorlampjes van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zijn blauw verlicht.

- Wacht tot het scherm Main (Hoofd) in beeld verschijnt en de indicatorlampjes van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 groen zijn en niet meer knipperen.
- Voer uw gebruikersnaam en wachtwoord in om in te loggen.

Opmerking: Het scherm Login (Inloggen) verschijnt wanneer **User Access Control** (Gebruikerstoegangsbeheer) is geactiveerd. Als **User Access Control** (Gebruikerstoegangsbeheer) is uitgeschakeld, heeft u geen gebruikersnaam en wachtwoord nodig en verschijnt het scherm Main (Hoofd).

4. Als de assaydefinitiebestand-software niet op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 is geïnstalleerd, volg dan de installatie-instructies alvorens een test uit te voeren ("Bijlage A: Installeren van het assaydefinitiebestand" op pagina 141 voor meer informatie).

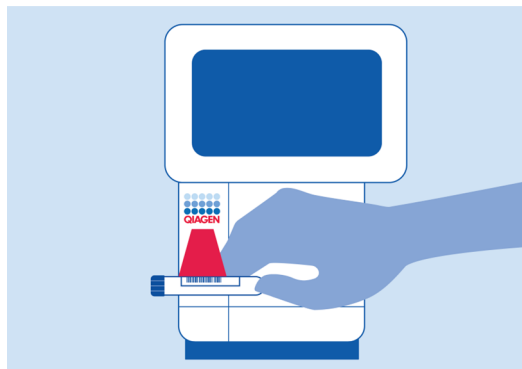
Een test uitvoeren

1. Druk op de knop **Run Test** (Test uitvoeren) rechtsboven in het aanraakscherm van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Wanneer hierom wordt gevraagd, scant u de streepjescode op de CSF-buisje met het monster, of scant u de streepjescode van de specimeninformatie op de bovenkant van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (zie stap 3) met behulp van de streepjescodelezer aan de voorzijde van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 (Afbeelding 11).

Opmerking: U kunt het ID-nummer van het monster ook invoeren met behulp van het virtuele toetsenbord op het aanraakscherm. Druk hiervoor op het veld **Sample ID** (Monster-ID).

Opmerking: Afhankelijk van de geselecteerde systeemconfiguratie moet op dit punt wellicht ook het ID-nummer van de patiënt worden ingevoerd.

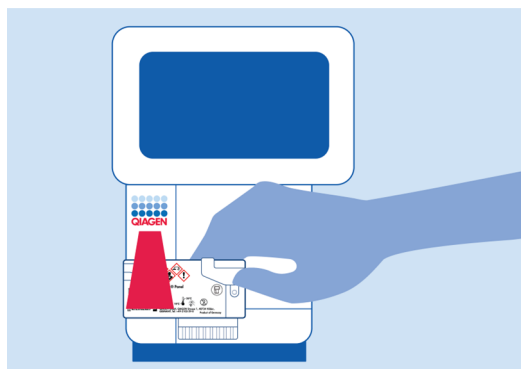
Opmerking: De instructies van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 verschijnen in de balk Instructies onder in het aanraakscherm.



Afbeelding 11. Streepjescode van monster-ID scannen.

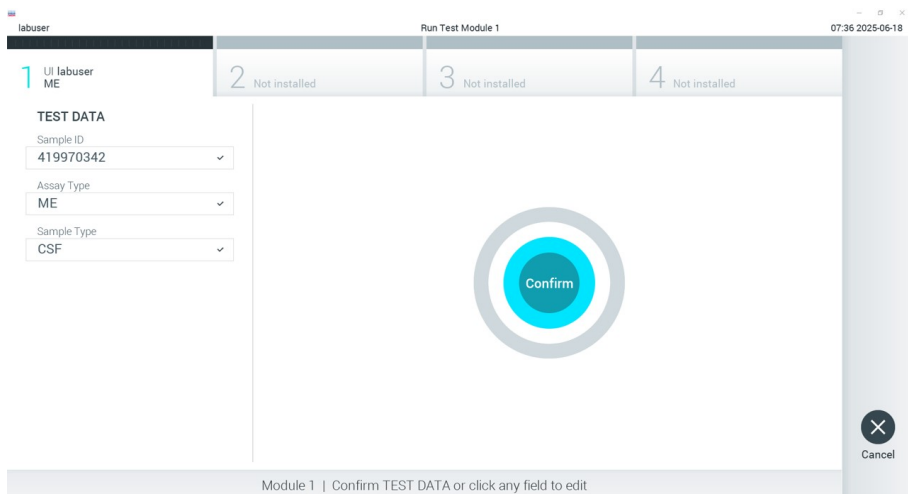
3. Wanneer daarom wordt gevraagd, scant u de streepjescode van de te gebruiken QIAstat-Dx ME Panel Cartridge (Afbeelding 12). De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 herkent automatisch de uit te voeren assay, op basis van de streepjescode van de cartridge.

Opmerking: De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 accepteert geen QIAstat-Dx ME Panel Cartridges waarvan de uiterste gebruiksdatum verstreken is, cartridges die al eerder zijn gebruikt, of cartridges voor assays die niet op het instrument geïnstalleerd zijn. In dergelijke gevallen wordt een foutmelding weergegeven en wordt de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge afgewezen. In de gebruiksaanwijzing van de *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* of de gebruiksaanwijzing van de *QIAstat-Dx Analyzer 2.0* vindt u meer informatie over het installeren van assays.



Afbeelding 12. De streepjescode van de QIAstat-Dx QIAstat-Dx ME Panel Cartridge scannen.

4. Controleer in het scherm Confirm (Bevestigen) de ingevoerde gegevens en breng eventuele wijzigingen aan door op het aanraakscherm de betreffende velden te selecteren en de informatie aan te passen.
5. Druk op **Confirm** (Bevestigen) als alle getoonde gegevens kloppen. Selecteer zo nodig het betreffende veld om de inhoud ervan te bewerken, of druk op **Cancel** (Annuleren) om de test te annuleren (Afbeelding 13).

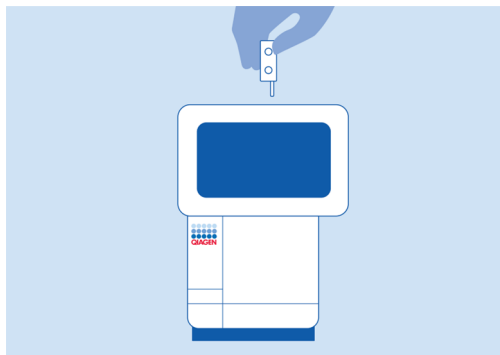


Afbeelding 13. Gegevensinvoer bevestigen.

6. Zorg dat beide monsterdeksels van de opening voor het uitstrijkje en de hoofdopening van de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge goed gesloten zijn. Als de klep van de cartridge-ingang boven op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 automatisch open gaat, plaats dan de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in het apparaat met de streepjescode naar links en de reactieruimtes omlaag (Afbeelding 14).

Opmerking: Druk de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge niet in de QIAstat-Dx Analyzer. Positioneer deze op de juiste manier in de cartridge-ingang, en vervolgens zal de QIAstat-Dx Analyzer de cartridge automatisch in de analytische module zetten.

Opmerking: De opening voor het uitstrijkje wordt niet gebruikt voor de QIAstat-Dx ME Panel-assay.



Afbeelding 14. De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 plaatsen.

7. Wanneer de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge herkent, wordt de klep van de cartridge-ingang automatisch gesloten en wordt de test uitgevoerd. Er is geen verdere actie van de gebruiker vereist om de verwerking te starten.

Opmerking: De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 accepteert geen andere cartridge dan de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge die tijdens de testopstelling werd gebruikt en gescand. Als er een andere cartridge wordt geplaatst dan de cartridge die eerder was gescand, verschijnt er een foutmelding en wordt de cartridge automatisch uitgeworpen.

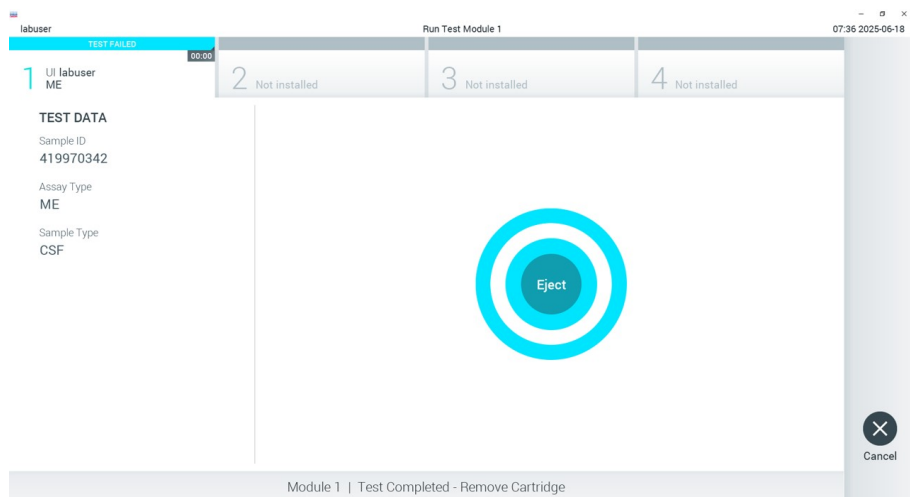
Opmerking: Tot op dit punt kan de uitvoering van de test worden geannuleerd door op de knop **Cancel** (Annuleren) rechtsonder in het aanraakscherm te drukken.

Opmerking: Afhankelijk van de configuratie van het systeem kan de gebruiker worden gevraagd nogmaals het wachtwoord in te voeren voordat de test begint.

Opmerking: De klep van de cartridge-ingang wordt na 30 seconden automatisch gesloten als er geen QIAstat-Dx ME Panel Cartridge in de ingang wordt geplaatst. Als dat gebeurt, herhaal de procedure dan vanaf stap 1.

8. Tijdens de uitvoering van de test wordt op het aanraakscherm de resterende tijd tot het einde van de test getoond.
9. Na afloop van de test verschijnt het scherm Eject (Uitwerpen) (Afbeelding 15) en wordt het testresultaat getoond in de **modulestatusbalk** in de vorm van een van de volgende mogelijkheden:
- **TEST COMPLETED** (Test voltooid): De test is met succes voltooid.
 - **TEST FAILED** (Test mislukt): Er is een fout opgetreden tijdens de test.
 - **TEST CANCELED** (Test geannuleerd): De gebruiker heeft de test geannuleerd.

Belangrijk: Als de test mislukt, neem dan contact op met de technische dienst van QIAGEN.



Afbeelding 15. Weergave van het scherm Eject (Uitwerpen).

10. Druk op  **Eject** (Uitwerpen) op het aanraakscherm om de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge uit het instrument te verwijderen en voer hem als biologisch gevaarlijk afval af in overeenstemming met alle landelijke, regionale en plaatselijke voorschriften en wetten met betrekking tot gezondheid en veiligheid. Verwijder de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge als deze door het systeem uit de cartridge-ingang wordt geworpen. Als de cartridge na 30 seconden niet is verwijderd, wordt hij automatisch weer de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in gebracht en wordt de klep van de cartridge-ingang gesloten. Druk als dat gebeurt op **Eject** (Uitwerpen) om de klep van de cartridge-ingang weer te openen en de cartridge uit het apparaat te nemen.

Belangrijk: Gooi gebruikte QIAstat-Dx ME Panel Cartridges weg. Het is niet mogelijk een cartridge opnieuw te gebruiken nadat een test is begonnen en vervolgens door de gebruiker is geannuleerd, of waarbij er een fout is opgetreden.

11. Nadat de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is uitgeworpen, wordt automatisch het scherm Summary (Overzicht) met de resultaten weergegeven. Om nog een test uit te voeren, drukt u op **Run Test** (Test uitvoeren).

Opmerking: Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de *QIAstat-Dx Analyzer 1.0* voor meer informatie over het gebruik van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de *QIAstat-Dx Analyzer 2.0* voor meer informatie over het gebruik van de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

Interpretatie van de resultaten

Interpretatie van de interne controle

De QIAstat-Dx ME Panel Cartridge bevat een volledig proces voor interne controle, bestaande uit een getitreeerde oplossing van *Schizosaccharomyces pombe*, een schimmel die is inbegrepen in de cartridge in gedroogde vorm en gerehydrateerd wordt bij het laden van het monster. Dit materiaal voor interne controle verifieert alle stappen van het analyseproces, inclusief homogenisatie van monsters, lysis van virale en cellulaire structuren (door middel van chemische en mechanische verstoring), nucleïnezuurzuivering, omgekeerde transcriptie en real-time PCR.

Een positief signaal voor de interne controle geeft aan dat alle verwerkingsstappen die zijn uitgevoerd door de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge succesvol waren.

Een negatief signaal van de interne controle ontkracht geen positieve resultaten voor gedetecteerde en geïdentificeerde targets, maar het maakt alle negatieve resultaten in de analyse ongeldig. De test dient dan ook herhaald te worden als het signaal voor de interne controle negatief is.

De resultaten van interne controles moeten worden geïnterpreteerd aan de hand van Tabel 3.

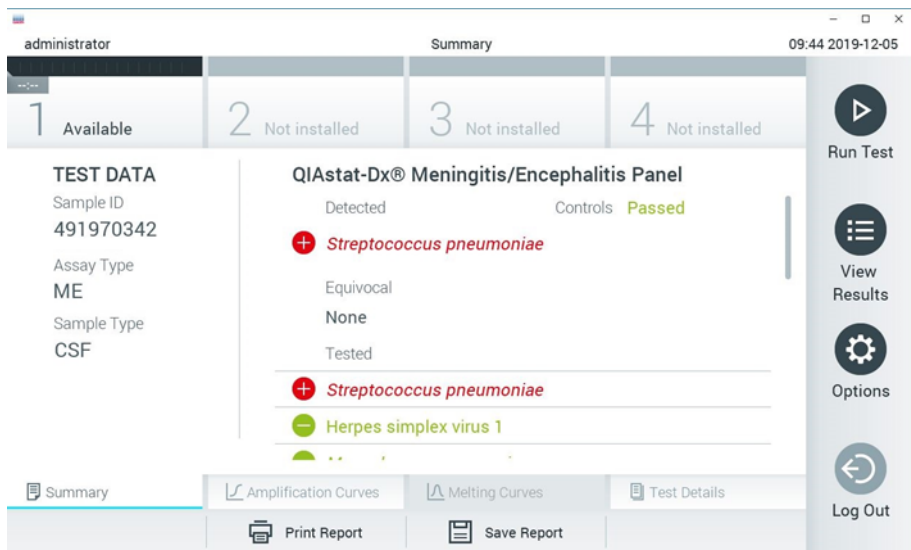
Tabel 3. Interpretatie van resultaten van interne controles

Resultaat controle	Toelichting	Actie
Geslaagd	De amplificatie van de interne controle is geslaagd	De test is met succes doorlopen. Alle resultaten zijn goedgekeurd en kunnen worden gerapporteerd. Pathogenen die gedetecteerd zijn, worden gerapporteerd als positief; pathogenen die niet gedetecteerd zijn, worden gerapporteerd als negatief.
Failed (Mislukt)	De interne controle is niet geslaagd	Pathogenen die wel zijn gedetecteerd worden gerapporteerd, maar negatieve resultaten (pathogenen waarop wel is getest, maar die niet zijn gedetecteerd) zijn ongeldig. Herhaal de test met een nieuwe QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis Panel Cartridge.

Opmerking: Afbeeldingen van het scherm van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 in dit gedeelte dienen als voorbeeld en geven mogelijk niet de specifieke pathogeenresultaten weer voor het QIAstat-DxME Panel.

Resultaten met de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 weergeven

De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 interpreteert en bewaart de testresultaten automatisch. Nadat de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge is uitgeworpen, wordt het scherm Summary (Overzicht) met de resultaten automatisch weergegeven (Afbeelding 16).

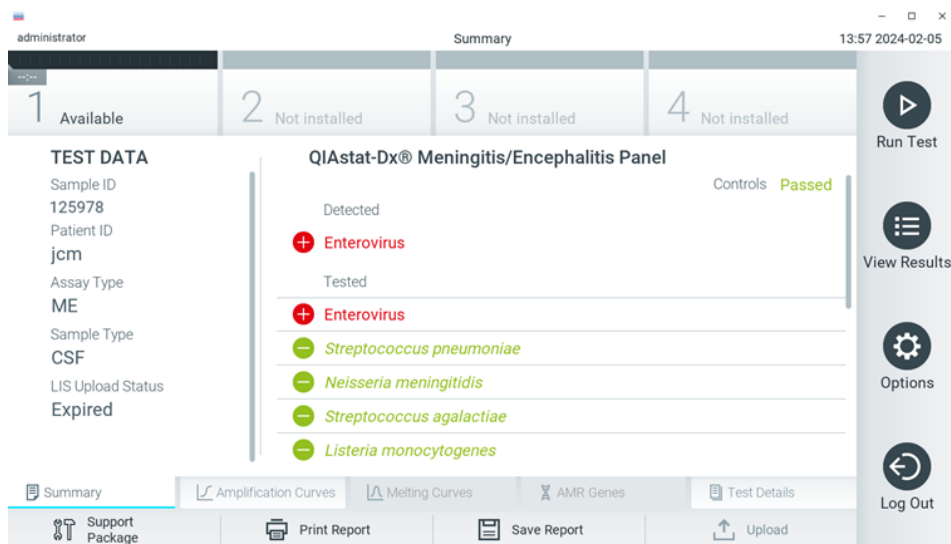


Afbeelding 16. Voorbeeld van het scherm Summary (Overzicht) met Test Data (Testgegevens) in het linkerpaneel en Test Summary (Testoverzicht) op het hoofdpaneel in QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

Op dit scherm zijn andere tabbladen met meer informatie beschikbaar. Deze tabbladen worden in de volgende secties uitgelegd:

- **Amplificatiecurven** ("Amplificatiecurven weergeven" op pagina 53)
- **Smeltcurven** (dit tabblad is uitgeschakeld voor QIAstat-Dx ME Panel)
- **Testdetails** ("Testdetails weergeven" op pagina 56)

Afbeelding 17 toont het scherm voor QIAstat-Dx Analyzer 2.0.



Afbeelding 17. Voorbeeld van het scherm Summary (Overzicht) met Test Data (Testgegevens) in het linkerpaneel en Test Summary (Testoverzicht) in het hoofdpaneel op de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0 heeft een extra tabblad:

- **AMR-genen:** Dit tabblad is uitgeschakeld voor QIAstat-Dx ME Panel.

Opmerking: Vanaf dit punt worden voorbeeldschermweergaven gebruikt wanneer wordt verwezen naar de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en/of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 wanneer de functies die worden uitgelegd hetzelfde zijn.

In het hoofdgedeelte van het scherm staan de volgende lijsten waarin de resultaten met kleurcodering en symbolen worden weergegeven:

- De eerste lijst, onder de kop **Detected** (Gedetecteerd), bevat alle pathogenen die in het monster zijn gedetecteerd en geïdentificeerd. Ze worden voorafgegaan door het teken **+**

en zijn rood.

- De tweede lijst, onder de kop **Equivocal** (Twijfelachtig), wordt niet gebruikt. Twijfelachtige resultaten zijn niet van toepassing voor het QIAstat-Dx ME Panel. Zodoende is de lijst **Equivocal** (Twijfelachtig) altijd leeg.
- De derde lijst, onder de kop **Tested** (Getest), bevat alle pathogenen die in het monster zijn getest. De gedetecteerde en geïdentificeerde pathogenen in het monster worden voorafgegaan door een  teken en zijn rood gekleurd. De geteste maar niet gedetecteerde pathogenen in het monster worden voorafgegaan door het teken  en zijn groen gekleurd. Ongeldige pathogenen worden ook in deze lijst vermeld.

Opmerking: Pathogenen die in het monster zijn gedetecteerd en geïdentificeerd, worden zowel in de lijst **Detected** (Gedetecteerd) als de lijst **Tested** (Getest) vermeld.

Als de test niet is geslaagd, verschijnt het bericht **Failed** (Mislukt) om aan te geven dat de test is mislukt, gevolgd door de betreffende Error Code (Foutcode).

De volgende Test Data (Testgegevens) worden aan de linkerkant van het scherm weergegeven:

- Monster-ID
- Patient ID (Patiënt-ID) (indien beschikbaar)
- Assay Type (Assaytype)
- Sample Type (Monstertype)

Afhankelijk van de toegangsrechten van de gebruiker zijn nadere gegevens over de assay te vinden achter de tabbladen onderin het scherm (bijv. amplificatiegrafieken en bijzonderheden over de test).

Een rapport met de gegevens over de assay kan worden geëxporteerd naar een extern USB-opslagapparaat. Plaats de USB-stick in een van de USB-poorten van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en druk op **Save Report** (Rapport opslaan) onderin het scherm. Dit rapport kan later op elk gewenst moment worden geëxporteerd door de test te selecteren in de lijst onder **View Result** (Resultaat weergeven).

Ook kan het rapport naar de printer worden verstuurd door middel van de knop **Print Report** (Rapport afdrukken) op de balk onderin het scherm.

Amplificatiecurven weergeven

Om testamplificatiecurven van gedetecteerde pathogenen te bekijken, gaat u naar tabblad [Amplification Curves](#) (Amplificatiecurven) (Afbeelding 18).



Afbeelding 18. Scherm Amplification Curves (Amplificatiecurven) (tabblad PATHOGENS (Pathogenen)).

De gegevens over de geteste pathogenen en controles staan links in het scherm, en de amplificatiecurven worden in het midden weergegeven.

Opmerking: Als op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0 de functie User Access Control (Gebruikerstoegangsbeheer) geactiveerd is, is het scherm **Amplification Curves** (Amplificatiecurven) alleen beschikbaar voor gebruikers met de juiste toegangsrechten.

Druk op het tabblad **PATHOGENS** (Pathogenen) aan de linkerkant om de grafieken weer te geven voor de pathogenen waarop is getest. Druk op de pathogen name (naam van een pathogeen) om te selecteren welke pathogenen in de amplificatiegrafiek worden weergegeven. Er kunnen grafieken worden weergegeven voor één pathogeen, meerdere pathogenen of geen enkel pathogeen. Elk pathogeen in de geselecteerde lijst krijgt een kleur toegewezen die overeenkomt met de kleur van de amplificatiecurve die hoort bij dat pathogeen. Niet-geselecteerde pathogenen worden grijs weergegeven.

De C_T -waarden en de waarden voor fluorescentie op het eindpunt (EP) worden onder de naam van elk pathogeen weergegeven.

Druk op het tabblad **CONTROLS** (Controles) aan de linkerkant om de controles te bekijken in de amplificatiegrafiek. Druk op de cirkel naast de naam van de controle om deze te selecteren of te deselecteren (Afbeelding 19).



Afbeelding 19. Scherm Amplification Curves (Amplificatiecurven) (tabblad CONTROLS (Controles)).

In de amplificatiegrafiek worden de gegevenscurven van de geselecteerde pathogenen en controles weergegeven. Om af te wisselen tussen de logaritmische of lineaire schaal voor de y-as, drukt u op de Lin en Log knop in de linkerbenedenhoek van de grafiek.

De schaal van de X-as en de Y-as kan worden aangepast met de **blauwe aanwijzers** op elke as. Druk op een blauwe aanwijzer en houd hem ingedrukt; beweeg hem nu naar de gewenste plaats op de as. Om terug te keren naar de standaardwaarden, beweegt u de blauwe aanwijzer naar de oorsprong van de as.

Testdetails weergeven

Druk op  **Test Details** (Testdetails) in de menubalk met tabbladen onderin het aanraakscherm om de resultaten nader te bekijken. Scrol omlaag om het volledige rapport te bekijken.

In het middelste gedeelte van het scherm worden de volgende Test Details (Testdetails) getoond (Afbeelding 20):

- User ID (Gebruikers-ID)
- Cartridge SN (Cartridge-serienummer)
- Cartridge Expiration Date (Cartridge-vervaldatum)
- Module SN (serienummer module)
- Test Status (Teststatus): Completed (Voltooid), Failed (Mislukt) of Canceled by operator (Geannuleerd door gebruiker)
- Error Code (Foutcode) (indien van toepassing)
- Test Start Date and Time (Startdatum en -tijd van test)
- Test Execution Time (Uitvoeringstijd van test)
- Assay Name (Assaynaam)
- Test ID (ID-nummer test)
- Testresultaat
 - **Positive** (Positief) (als er ten minste één meningitis-/encephalitis-pathogeen wordt gedetecteerd/geïdentificeerd)
 - **Negative** (Negatief) (als er geen meningitis-/encephalitis-pathogeen wordt gedetecteerd)
 - **Failed** (Mislukt) (er is een fout opgetreden of de test is geannuleerd door de gebruiker)

- Lijst met analyten die in de assay zijn getest; bij een positief signaal wordt hierbij ook de C_T-waarde en de fluorescentie op het eindpunt weergegeven
- Interne controle, met C_T-waarde en fluorescentie op het eindpunt

administrator

Test Details

09:33 2024-12-05

1 Available

2 Not installed

3 Not installed

4 Not installed

TEST DATA

Sample ID
10099111025001250

Patient ID
m1

Assay Type
ME

Sample Type
CSF

LIS Upload Status
Pending

TEST DETAILS

User ID	administrator
Cartridge SN	P00000007
Cartridge Expiration Date	2022-12-30 00:00
Module SN	1350
Test Status	Completed
Test Start Date and Time	2024-12-04 15:21
Test Execution Time	79 min 14 sec
Assay Name	ME
Test ID	202412041520280513
Test Result	pos

Run Test

View Results

Options

Log Out

Summary

Amplification Curves

Melting Curves

Test Details

Support Package

Print Report

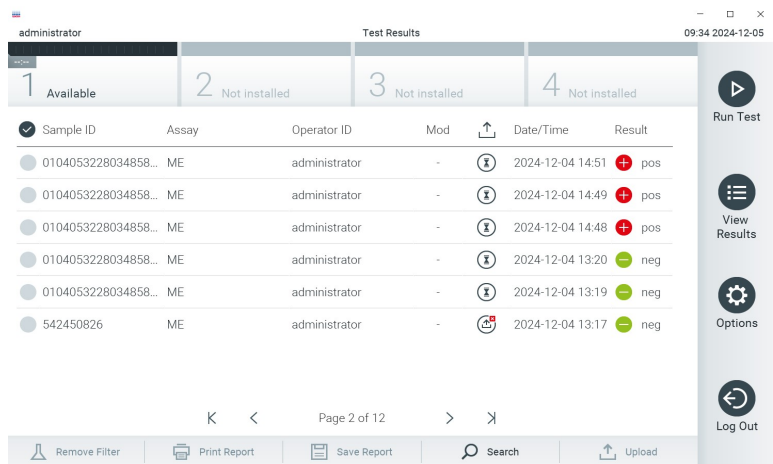
Save Report

Upload

Afbeelding 20. Voorbeeldscrem met Test Data (Testgegevens) in het linkerpaneel en Test Details (Testdetails) in het hoofdpaneel.

Resultaten van eerdere tests terugkijken

Om resultaten weer te geven van eerdere tests die in het resultatenregister zijn opgeslagen, drukt u op  **View Results** (Resultaten weergeven) op de hoofdmenubalk (Afbeelding 21).



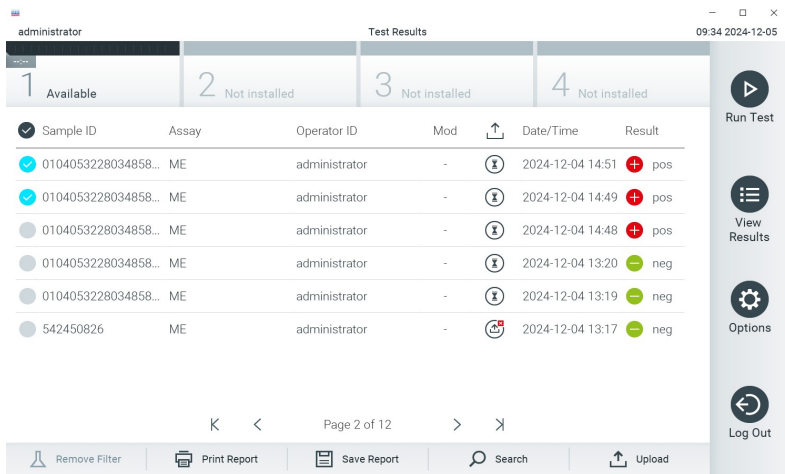
Afbeelding 21. Voorbeeld van het scherm View Results (Resultaten weergeven).

De volgende informatie is beschikbaar voor elke uitgevoerde test (afbeelding 21):

- Monster-ID
- Assay (naam van testassay, zoals 'ME' voor Meningitis/Encephalitis Panel)
- Operator ID (Gebruikers-ID)
- Mod (Module) (Analytical Module waarop de test is uitgevoerd)
- Date/Time (Datum/tijd) (datum en tijd waarop de test werd voltooid)
- Result (Resultaat) (uitkomst van de test: positief [pos], negatief [neg], mislukt [fail] of succesvol [suc])

Opmerking: Als op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0 de functie User Access Control (Gebruikerstoegangsbeheer) geactiveerd is, zijn de gegevens waartoe de gebruiker geen toegang heeft met een asterisk gemaskeerd.

Selecteer een of meer testresultaten door op de grijze cirkel links van de monster-ID te drukken. De geselecteerde resultaten krijgen een vinkje. Deselecteer testresultaten door op dit vinkje te drukken. Met een druk op het  **vinkje** in de bovenste rij wordt de hele lijst met resultaten geselecteerd (Afbeelding 22).



Afbeelding 22. Voorbeeld van het selecteren van Test Results (Testresultaten) in het scherm View Results (Resultaten weergeven).

Druk op een willekeurige plaats in de rij van een test om het resultaat van die test te bekijken.

Druk op de titel van een kolom (bijv. Sample ID (Monster-ID)) om de lijst weer te geven in oplopende of aflopende volgorde van die parameter. De lijst kan op slechts één kolom tegelijkertijd gesorteerd worden.

In de kolom Result (Resultaat) ziet u de uitkomst van elke test (Tabel 4).

Tabel 4. Beschrijvingen van de testresultaten in het scherm View Results (Resultaten weergeven)

Uitkomst	Resultaat	Beschrijving	Actie
Positive (Positief)	 pos	Ten minste één pathogeen is positief	Raadpleeg het scherm Summary Result (Resultatenoverzicht) of Result Printout (Print van resultaten) voor pathogeenspecifieke resultaten.
Positive with warning (Positief met waarschuwing)	 pos*	Ten minste één pathogeen is positief, maar een interne controle is mislukt	Raadpleeg het scherm Summary Result (Resultatenoverzicht) of Result Printout (Print van resultaten) voor pathogeenspecifieke resultaten.
Negatief	 neg	Er zijn geen analyten gedetecteerd	Raadpleeg het scherm Summary Result (Resultatenoverzicht) of Result Printout (Print van resultaten) voor pathogeenspecifieke resultaten.
Failed (Mislukt)	 fail	De test is mislukt omdat er een fout is opgetreden, omdat de test door de gebruiker is geannuleerd, of omdat er geen pathogenen zijn gedetecteerd en de interne controle mislukt is.	Voer de test opnieuw uit met een nieuwe cartridge. Accepteer de resultaten van de opnieuw uitgevoerde test. Neem als de fout aanhoudt contact op met de afdeling Technische diensten van QIAGEN voor verdere instructies.
Successful (Succesvol)	 Suc	De test is positief of negatief, maar de gebruiker beschikt niet over de toegangsrechten om de testresultaten weer te geven.	Log in met een gebruikersprofiel dat rechten bezit om de resultaten te bekijken.

Druk op **Save Report** (Rapport opslaan) om de rapporten van de geselecteerde resultaten in pdf-indeling op te slaan op een extern USB-opslagapparaat.

Selecteer het type rapport: **List of Tests** (Lijst met tests) of **Test Reports** (Testrapporten).

Druk op **Search** (Zoeken) om de testresultaten te zoeken per Sample ID (Monster-ID), Assay en Operator ID (Gebruikers-ID). Voer de zoekopdracht in met behulp van het virtuele toetsenbord en druk op **Enter** om met het zoeken te beginnen. In de zoekresultaten worden alleen de rapporten getoond waarin de tekst uit de zoekopdracht voorkomt.

Wanneer de resultatenlijst gefilterd is, is de zoekopdracht alleen van toepassing op de gefilterde lijst.

Houd een kolomkop ingedrukt om een filter toe te passen op basis van deze parameter. Voor sommige parameters, zoals Sample ID (Monster-ID), verschijnt het virtuele toetsenbord zodat de zoekopdracht voor het filter kan worden ingevoerd.

Voor andere parameters, zoals Assay, wordt er een dialoogvenster geopend met een lijst van assays die in de opslaglocatie zijn opgeslagen. Selecteer één of meer assays om alleen de tests te filteren die met de betreffende assays zijn gedaan.

Het symbool  links van een kolomkop geeft aan dat het filter van de kolom actief is.

Om een filter te verwijderen, drukt u op Remove Filter (Filter verwijderen) in de submenubalk.

Resultaten exporteren naar een USB- stick

Op elk tabblad van het scherm View Results (Resultaten weergeven) kunt u **Save Report** (Rapport opslaan) selecteren om een kopie van de testresultaten in pdf-formaat naar een USB-apparaat te exporteren en op te slaan (Afbeelding 23 tot Afbeelding 24). De USB-poort bevindt zich op de voorkant van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 en QIAstat-Dx Analyzer 2.0. De interpretatie van resultaten in het pdf-bestand wordt weergegeven in Tabel 5 hieronder.

Tabel 5. Interpretatie van testresultaten in pdf-rapporten

	Uitkomst	Symbool	Beschrijving
Resultaat van pathogeen	Gedetecteerd		Pathogeen gedetecteerd
	Niet gedetecteerd	Geen symbool	Pathogeen niet gedetecteerd
	Invalid (Ongeldig)	Geen symbool	De interne controle is mislukt. Er is geen geldig resultaat voor dit target en het monster moet opnieuw worden getest
Teststatus	Voltooid		De test is voltooid en de interne controle en/of een of meer targets zijn gedetecteerd
	Failed (Mislukt)		De test is mislukt
Interne controles	Geslaagd		De interne controle is geslaagd
	Failed (Mislukt)		De interne controle is niet geslaagd



QIAstat-Dx® ME Panel



www.qiagen.com

TEST REPORT

Patient ID mix2 Sample ID 440300360 Test Time 2024-02-21 15:50

Detected

- Human parechovirus
- Escherichia coli K1
- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Cryptococcus neoformans/gattii

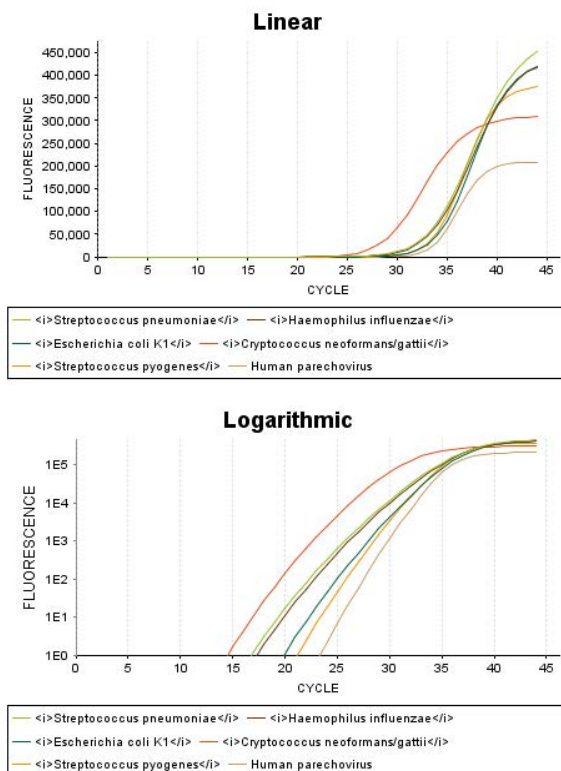
User administrator Test Status Completed
Internal Controls Passed

RESULT DETAILS

Ct / EP

Viruses	Not detected	Cytomegalovirus	- / -
	Not detected	Enterovirus	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 1	- / -
	Not detected	Herpes simplex virus 2	- / -
	Not detected	Human herpesvirus 6	- / -
	Detected	Human parechovirus	32.5 / 209,082
	Not detected	Varicella zoster virus	- / -
Bacteria	Detected	Escherichia coli K1	32.5 / 417,257
	Detected	Haemophilus influenzae	31.3 / 420,165
	Not detected	Listeria monocytogenes	- / -
	Not detected	Mycoplasma pneumoniae	- / -
	Not detected	Neisseria meningitidis	- / -
	Not detected	Streptococcus agalactiae	- / -
	Detected	Streptococcus pneumoniae	31.2 / 451,409
	Detected	Streptococcus pyogenes	32.3 / 374,213
Fungi & Yeast	Detected	Cryptococcus neoformans/gattii	26.8 / 309,019
Controls	Detected	IC	30.8 / 432,131

Afbeelding 23. Monstertestrapport.



Afbeelding 24. Monstertestrapport met assaygegevens.

Resultaten afdrukken

Zorg dat er een printer is aangesloten op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 en dat er een geschikte driver is geïnstalleerd. Druk op **Print Report** (Rapport afdrukken) om een exemplaar van de pdf-testresultaten naar de printer te sturen.

Interpretatie van het pathogeenresultaat

Een resultaat voor een meningitis-/encefalitis-organisme wordt geïnterpreteerd als **Positive** (Positief) wanneer het bijbehorende PCS-assay positief is.

Beperkingen

- 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 nucleïnezuren 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 QIAstat-Dx Analyzer 2.0*.
- Het QIAstat-Dx ME Panel is een kwalitatieve assay en biedt geen kwantitatieve waarde voor gedetecteerde organismen.
- Bacteriële, virale en fungale nucleïneazuren kunnen in vivo aanhouden, zelfs als het organisme niet levensvatbaar of infectieus is. De detectie van een target marker 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.

* DiagCORE Analyzers met QIAstat-Dx softwareversie 1.4 of 1.5 kunnen worden gebruikt als alternatief voor de QIAstat-Dx Analyzer 1.0.

- Accidentele besmetting van het CSV-monster met *Propionibacterium acnes*, een veelvoorkomend commensaal huidflora-organisme, kan een onverwacht signaal (laag-positief) genereren voor het target *Mycoplasma pneumoniae* in het QIAstat-Dx ME Panel.. Standaard CSF-monsterverwerking moet deze mogelijke besmetting voorkomen.
- Resultaten die zijn verkregen tijdens de co-infectiestudie in de analytische verificatie laten een mogelijke remming zien van HSV1-detectie wanneer *S. pneumoniae* aanwezig is in hetzelfde monster. Aangezien dit effect zelfs werd waargenomen bij lage concentraties *S.pneumoniae*, moeten negatieve resultaten voor HSV1 in monsters waarin *S.pneumoniae* aanwezig is, met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Het tegenovergestelde effect (remming van *S.pneumoniae* 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 pathogeendetectie van het QIAstat-Dx ME 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 van pathogenen zijn (bv. *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, 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.
- Alleen *E. coli*-stammen met het capsulaire K1-antigeen worden gedetecteerd. Alle overige *E. coli*-stammen/serotypen worden niet gedetecteerd.
- Alleen ingekapselde stammen van *N. meningitidis* worden gedetecteerd. Niet ingekapselde *N. meningitidis* worden niet gedetecteerd.

Prestatiekenmerken

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 (Limit of Detection, 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 geprepareerd met behulp van kunstmatige CSF. 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 geprepareerd met behulp van negatief klinisch CSF om de gelijkwaardigheid 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 elke QIAstat-Dx ME Panel target worden vermeld in Tabel 6.

Tabel 6. Resultaten van detectielimiet

Pathogenen	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

Tabel 6. Resultaten van detectielimiet (vervolg)

Pathogenen	Stam	Leverancier	LoD-concentratie*	Eenheden	Detectiepercentage
<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
<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

Tabel 6. Resultaten van detectielimiet (vervolg)

Pathogenen	Stam	Leverancier	LoD-concentratie*	Eenheden	Detectiepercentage
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
<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 is gerapporteerd.

** De hoogste LoD werd verkregen in kunstmatig CSF.

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 boven de respectievelijke detectielimiet te bevestigen.

Er zijn verschillende klinisch relevante stammen van ieder target organisme 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 target 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 7). 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 vitro*tests meegenomen in een *in-silico*-analyse om de voorspelde inclusiviteit te voorspellen van de verschillende stammen van hetzelfde organisme (Tabel 8). *In-silico* analyse bevestigde inclusiviteit (geen kritieke patronen die een negatieve impact veroorzaken) voor alle bestaande stammen van de QIAstat-Dx

ME Panel targets, inclusief alle relevante subtypes gedefinieerd door het organisme in het panel.

Gebaseerd op *in-vitro* en *in-silico*-analyse, zijn de QIAstat-Dx ME Panel-primers en -probes inclusief voor klinisch voorkomende 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 die een negatieve impact veroorzaken) voor alle bestaande stammen van de QIAstat-Dx ME Panel targets.

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken.

Pathogenen	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
<i>Haemophilus influenzae</i>	L-378	ATCC	49766	0,1x
<i>Haemophilus influenzae</i>	Niet-typeerbaar [stam Rd KW20]	ATCC	51907	0,3x

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<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
<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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<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
<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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<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>	Diplococcus pneumoniae; 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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MAC	ATCC	15492	0,1x
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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
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
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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
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
<i>Cryptococcus gattii</i>	Serotype B stam R272, type VGIIb	ATCC	MYA-4094	1x
<i>Cryptococcus gattii</i>	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
<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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Var grubiiYL99a	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
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

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
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
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) lysaat	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	Menselijke β -lymfotrope virusstam GS	ATCC	VR-2225	0,3x

Tabel 7. Resultaten van in-vitro-inclusiviteitstests voor alle pathogenen die zijn getest met de QIAstat-Dx ME Panel assay. De vetgedrukte stammen zijn getest in de LoD-onderzoeken. (vervolg)

Pathogenen	Stam/subtype	Leverancier	Catalogus-ID	Maal LoD
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
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 8. Inclusiviteit *in-silico*-testresultaten

Pathogenen	Klinisch relevante stammen/subtypen gedetecteerd
<i>S. pneumoniae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases gedetecteerd
HSV1	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases gedetecteerd
<i>M. pneumoniae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases 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>), serotypes B and C (<i>C. gattii</i> including all VGI, VGII, VGIII, VGIV molecuultypen)
<i>S. agalactiae</i>	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases gedetecteerd
CMV	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases 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
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 genomische sequenties beschikbaar in databases 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)

Tabel 8. Inclusiviteit in-silico-testresultaten (vervolg)

Pathogenen	Klinisch relevante stammen/subtypen gedetecteerd
<i>S. pyogenes</i>	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases gedetecteerd
<i>E. coli</i> K1	K1-stammen
VZV	Geen biologische subclassificatie - alle genomische sequenties beschikbaar in databases 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 van het 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 in het panel of micro-organismen zijn waarmee een groot deel van de populatie mogelijk is geïnfecteerd.

Resultaten van *in-silico* tests

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 9).

Tabel 9. Mogelijke kruisreacties van *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 amyloletus</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 panel en 109 stammen buiten panel) zijn organismen die mogelijk een kruisreactie zouden kunnen geven, toegevoegd aan een kunstmatige CSV-matrix bij 10⁵ TCID₅₀/ml voor virale targets, 10⁵ CFU/ml voor schimmel targets en 10⁶ CFU/ml voor bacteriële targets, of de hoogst mogelijke concentratie op basis van de voorraad van het organisme.

Alle stammen die op exclusiviteit werden getest, staan vermeld in Tabel 10a en Tabel 10b.

Tabel 10a. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) in het panel

Type	Pathogenen	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	Zeptomatrix 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
	Varicellazostervirus	Ellen	ZeptoMetrix 0810171CF

Tabel 10a. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) in het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
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 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel

Type	Pathogenen	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

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
	<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
	<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

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
	<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
	<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

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
Virus	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

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
	Humaan rhinovirus A1b	2060	ATCC VR-1559
	Humaan rhinovirus A16	11757	ATCC VR-283
	Humaan rhinovirus B3	FEB	ATCC VR-483
	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

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
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
	<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</i> <i>adeliensis</i>	TAE85 [CBS8351]	ATCC 201412
	<i>Cryptococcus flavescens</i> = <i>Papiliotrema flavescens</i> **	<i>Cryptococcus laurentii</i> var. <i>flavescens</i> (Saito) Lodder et Kregervan Rij	ATCC 10668
	<i>Cryptococcus wingfieldii</i> = <i>Tsuchiyaea</i> <i>wingfieldii</i>	OTU 26	Collection Belga CBS 7118
	<i>Filobasidium capsuligenum</i>	ML-186	ATCC 22179

Tabel 10b. Lijst van geteste pathogenen met analytische specificiteit (exclusiviteit) buiten het panel (vervolg)

Type	Pathogenen	Stam	Bron
Schimmels	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	NRRL Y-567	ATCC 9763
	<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 gevaarengroep III.

** Hoogst mogelijke concentratie vanwege voorraadbeperkingen.

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 de QIAstat-Dx ME Panel, met uitzondering van de pathogenen in onderstaande tabel (Tabel 11). Pathogenen die kruisreactiviteit met het panel vertoonden en de laagste concentratie waarbij kruisreactiviteit werd gedetecteerd, staan vermeld in Tabel 11.

Tabel 11. Monsters die kruisreactiviteit vertonen met het QIAstat-Dx ME Panel

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

Co-infecties

Er zijn gecombineerde monsters getest die een mengsel van twee verschillende targets, verrijkt bij lage en hoge concentraties, bevatten in kunstmatig CSV. De selectie van de bacteriën, virussen en gistpathogenen en combinaties van geteste targets 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 targets gedetecteerd kunnen worden door het assay. Een overzicht van de uiteindelijke co-infectiemengsels, waarbij het hoog-positieve analyt het laag-positieve analyt niet belemmert, wordt weergegeven in Tabel 12.

Tabel 12. Co-infectiemengsels getest waarbij de concentratie van het hoog-positieve analyt het laag-positieve analyt niet belemmert

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

Tabel 12. Co-infectiemengsels getest waarbij de concentratie van het hoog-positieve analyt het laag-positieve analyt niet belemmert (vervolg)

Laag-positief analyt		Hoog-positief analyt	
Pathogenen	Concentratie	Pathogenen	Concentratie
<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
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 twee 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 CSF Positieve gecombineerde monsters

waren opgebouwd uit kunstmatig CSV, verrijkt met een representatief panel van pathogenen dat alle types dekte waarop het QIAstat-Dx ME Panel zich richtte (d.w.z. DNA-virus, 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 target, 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 13 vat de resultaten samen voor 3x LoD- en 1x LoD-concentraties, waarbij is waargenomen dat het detectiepercentage voor alle targets respectievelijk 100% en ≥98% was. Alle negatieve monsters leverden in 100% van de gevallen een negatieve uitkomst op.

Tabel 13. 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	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Percentage echte positieve reproduceerbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD (vervolg)

Groepvariabele(n)		Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
Enterovirus	1x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
Escherichia coli K1	1x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Percentage echte positieve reproduceerbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD (vervolg)

Groepvariabele(n)		Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
Herpes simplex virus 2	1x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
Listeria monocytogenes	1x LoD	1	69/70	96,67%	82,78%	99,92%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%

Tabel 13. Percentage echte positieve reproduceerbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD (vervolg)

Groepvariabele(n)		Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
Target	Concentratie	Locatie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1x LoD	1	69/70	96,67%	82,78%	99,92%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	98,89%	93,96%	99,97%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	100,00%	95,98%	100,00%
	3x LoD	1	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		2	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		3	69/70	100,00%	88,43%	100,00%
		Alle	69/70	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 14 vat de resultaten samen voor 3x LoD- en 1x LoD-concentraties, waarbij is waargenomen dat het detectiepercentage voor alle targets respectievelijk >98% en ≥93% was. Alle negatieve monsters leverden in 100% van de gevallen een negatieve uitkomst op.

Tabel 14. Percentage terecht positieve herhaalbaarheidsresultaten bij 1x LoD en 3x LoD

Groepvariabele(n)	Proportie			Tweedelige betrouwbaarheidslimiet van 95%	
	Concentratie	Fractie	Percentage	Onderste	Bovenste
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	1 x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Enterovirus	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
<i>Escherichia coli K1</i>	1 x LoD	56/60	93,33%	83,80%	98,15%
	3x LoD	60/60	100,00%	94,04%	100,00%
Herpes simplex virus 2	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Listeria monocytogenes</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1 x LoD	57/60	95,00%	86,08%	98,96%
	3x LoD	59/60	98,33%	91,06%	99,96%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 x 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 (10^4 – 10^6 organisme/ml) en negatieve monsters, werden geanalyseerd op twee QIAstat-Dx Analyzer 1.0-instrumenten. Er werd geen carry-over tussen monsters in het QIAstat-Dx ME Panel geobserveerd, wat aantoont dat de systeemopstelling en de aanbevolen monsterhantering en testprocedures 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 target organisme werd getest op 3x LoD in een kunstmatige CSF-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 wordt aangetroffen in een CSV-monster.

Alle potentieel interfererende endogene en exogene stoffen zijn geëvalueerd en hiervan is bevestigd dat ze geen versturende werking hebben met een of meerdere van de target assays van het panel 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 15.

Tabel 15. Samenvatting van de testresultaten voor interfererende stoffen

Geteste stof	Geteste concentratie		Resultaat
Endogene stoffen			
Menselijk bloed	10	% (v/v)	Geen interferentie
gDNA	20	µg/ml	Interferentie
	2,0	µg/ml	Geen interferentie
D(+)-Glucose	10	mg/mL	Geen interferentie
L-lactaat (Na)	2,2	mg/mL	Geen interferentie
Immunoglobuline G (humaan)	20	mg/mL	Geen interferentie
Albumine (humaan)	30	mg/ml	Geen interferentie
Mononucleaire cellen van perifeer bloed	10.000	cellen/µl	Geen interferentie
Exogene stoffen			
Chlorhexidine	0,4	% (w/v)	Geen interferentie
Ethanol	7	% (v/v)	Geen interferentie
Bleek	1	% (v/v)	Interferentie
	0,1	% (v/v)	Interferentie
	0,01	% (v/v)	Geen interferentie
Aciclovir	69	µg/ml	Geen interferentie
Amfotericine B	5,1	µg/ml	Geen interferentie
Ampicilline	210	µg/ml	Geen interferentie
Ceftriaxon	840	µg/ml	Geen interferentie
Cefotaxim	645	µg/ml	Geen interferentie
Ganciclovir	25	µg/ml	Geen interferentie
Gentamicine	30	µg/ml	Geen interferentie

Tabel 15. Samenvatting van de testresultaten voor interfererende stoffen (vervolg)

Geteste stof	Geteste concentratie		Resultaat
Endogene stoffen			
Meropenem	339	µg/ml	Geen interferentie
Vancomycine	180	µg/ml	Geen interferentie
Voriconazol	11	µg/ml	Geen interferentie
Oseltamivir	0,399	µg/ml	Geen interferentie
Non-target micro-organismen			
Epstein-barrvirus	1,00E+05	cp/ml	Geen interferentie
Influenza A H1N1-2009	1,00E+05	CEID ₅₀ /ml	Geen interferentie
Cutibacterium acnes	1,00E+06	CFU/ml	Geen interferentie
Staphylococcus epidermidis	1,00E+06	CFU/ml	Geen interferentie
Escherichia coli (non-K1)	1,00E+06	CFU/ml	Geen interferentie
Staphylococcus aureus	1,00E+06	CFU/ml	Geen interferentie
Mazelenvirus	1,00E+05	TCID ₅₀ /ml	Geen interferentie

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

Klinische prestaties

De hieronder getoonde klinische prestaties zijn aangetoond met behulp van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. De QIAstat-Dx Analyzer 2.0 gebruikt dezelfde analytische module als de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. Daarom worden dezelfde prestaties verwacht voor de QIAstat-Dx Analyzer 2.0.

De prestatiekenmerken van het QIAstat-Dx ME Panel zijn beoordeeld door een multicenter, observationeel, prospectief en retrospectief, onderzoek naar klinische prestaties, waarbij verse en bevroren restmonsters van hersenvocht (CSF) 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 CSF-restmonsters opgenomen in het klinische onderzoek. Daarvan zijn er 205 teruggetrokken. De meest voorkomende reden voor het terugtrekken van monsters was ongeschiktheid. 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%) werd bevroren vóór het testen en 973 (63,8%) vers werd getest (Tabel 16).

Tabel 16. Demografisch overzicht voor prospectieve monsters voor klinische evaluatie QIAstat-Dx ME Panel.

			N	%
Voorbeeldgroep	Variabel	Subgroep		
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

Tabel 16. Demografisch overzicht voor prospectieve monsters voor klinische evaluatie QIAstat-Dx ME Panel. (vervolg)

			N	%
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
	Mannen		281	50,8
	Niet beschikbaar		1	0,2

CSF-restmonsters 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 targets). Alle targets 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 sequentiebepaling voor geselecteerde targets (Tabel 17). De standaard van de zorgtests varieerde op alle locaties, maar bestond uit bacteriële kweek, PCR, door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire methoden en screenen en kweken van *Cryptokok* antigenen. Resultaten van de standaardzorgcultuur werden verzameld om de klinische gevoeligheid en specificiteit te kunnen beoordelen. Deze werden onderzocht in gevallen met afwijkende resultaten. Er werd ook op verschillen getest met behulp van in het laboratorium ontwikkelde enkelvoudige PCR-assays, gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde targets.

Alle monsters werden getest met de door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire vergelijker. Het aantal monsters dat werd getest met elke twee gevalideerde eindpunt-PCR's gevolgd door bidirectionele sequentie voor geselecteerde targets, was echter lager vanwege een beperkt CSF-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 17. Vergelijkingsmethoden voor de klinische evaluatie van QIAstat-Dx ME Panel

Targets	Vergelijkingsmethode
Escherichia coli K1	Door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test
Haemophilus influenzae	
Listeria monocytogenes	
Neisseria meningitidis (ingekapseld)	
Streptococcus agalactiae	Gevalideerd eindpunt x2 PCR gevolgd door BDS
Streptococcus pneumoniae	
Streptococcus pyogenes	
Mycoplasma pneumoniae	

Tabel 17. Vergelijkingsmethoden voor de klinische evaluatie van QIAstat-Dx ME Panel (vervolg)

Targets	Vergelijkingsmethode
Humaan herpesvirus 6	Door de 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 niet in voldoende grote 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 opgeslagen positieve retrospectieve monsters uitgevoerd. De voor tests geselecteerde monsters waren eerder positief getest op een van de QIAstat-Dx ME Panel targets op basis van de standaardzorgmethode van het klinische laboratorium. Het opgeslagen monsteronderzoek werd gecombineerd met het prospectieve monsteronderzoek op de klinische locaties om blind onderzoek te garanderen. In totaal werden 195 retrospectieve opgeslagen monsters aan het onderzoek toegevoegd. Vijfenvijftig (55) opgeslagen monsters werden uitgesloten van de analyse. In totaal werden 140 evalueerbare opgeslagen monsters gebruikt in de analyse ter ondersteuning van de evaluatie van de prestaties van het QIAstat-Dx ME Panel en Tabel 18 geeft een overzicht van demografische informatie over de opgeslagen monsters.

Tabel 18. Demografisch overzicht van evalueerbare opgeslagen monsters voor klinische evaluatie van QIAstat-Dx ME Panel

Voorbeeldgroep	Variabel	Subgroep	N	%
Opgeslagen	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 1 666 specimens (1 526 prospectief verzamelde en 140 vooraf geselecteerde opgeslagen monsters) geëvalueerd in het klinische onderzoek.

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

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

Het percentage positieve overeenstemming en het percentage negatieve overeenstemming van het QIAstat-Dx ME Panel ten opzichte van de vergelijkingsmethoden voor klinische monsters (prospectief en opgeslagen) worden per analyt weergegeven in Tabel 19.

Tabel 19. QIAstat-Dx ME Panel prestaties klinische monsters

Pathogenen	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						

Tabel 19. QIAstat-Dx ME Panel prestaties klinische monsters (vervolg)

Pathogenen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
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%
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 (VZV)	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 gist 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 een discrepantie was tussen QIAstat-Dx ME Panel en de resultaten van de vergelijkmethode als er voldoende volume overbleef voor de monsters. De oplossingsmethode was het vergelijken met de testresultaten van de standaardzorg of het gebruiken van in het laboratorium ontwikkelde enkelvoudige PCR-assays gevolgd door bidirectionele sequentiebepaling voor geselecteerde targets.

Het percentage positieve overeenstemming en het percentage negatieve overeenstemming van het QIAstat-Dx ME Panel ten opzichte van de comparator na discrepante resolutie worden weergegeven door analyt in Tabel 20.

Tabel 20. QIAstat-Dx ME Panel klinische prestaties na discrepante resolutie

Pathogenen	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%

Tabel 20. QIAstat-Dx ME Panel klinische prestaties na discrepante resolutie (vervolg)

Pathogenen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
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%
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 van gevoeligheid en specificiteit werd alleen berekend voor bacteriële en schimmelanalyten waarvoor de gouden standaard CSF-kweekresultaten beschikbaar waren in de standaardzorg voor de klinische prospectieve en opgeslagen monsters. Deze gegevens werden gebruikt in aanvullende prestatieberekeningen zoals beschreven in Tabel 21.

Tabel 21. Vergelijking van bacterie- of schimmelculturen op diagnostische gevoeligheid en specificiteit voor alle klinische monsters.

Pathogenen	Gevoeligheid (vergeleken met kweek)			Specificiteit (vergeleken met kweek)		
	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> ^a	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%
<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%

Tabel 21. Vergelijking van bacterie- of schimmelculturen op diagnostische gevoeligheid en specificiteit voor alle klinische monsters. (vervolg)

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

^b Er waren drie fout-positieve *Haemophilus influenzae* resultaten, twee monsters leverden negatieve resultaten op met een 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 assay.

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

^d Er waren 3 fout-positieve *Neisseria meningitidis* [ingekapselde] monsters toen ze werden vergeleken met kweek-monsters. Eén 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 assay 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-test 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 leverde een positief resultaat op voor deze pathogene. Er was echter onvoldoende volume over om de gevalideerde PCR/BDS-assay te voltooien.

^e Er was één fout-positief monster tijdens vergelijking 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-test uitgevoerd.

^f Er waren acht fout-positieve resultaten tijdens vergelijking 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 tijdens de vergelijking 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 en werd ook getest met een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test, wat een positief resultaat opleverde. Er is op het moment van verzameling geen cryptokokkenantigeentest op dit monster uitgevoerd. Het tweede fout-positieve monster leverde een negatief resultaat op tijdens het uitvoeren van een door de FDA goedgekeurde/CE-gemarkeerde moleculaire test en was ook negatief bij de SoC cryptokokkenantigeentest.

Overzicht van co-infectie

Van de 1667 niet-teruggetrokken monsters met een geldig QIAstat-Dx-resultaat leverden 245 monsters (14,7%) positieve resultaten op voor ten minste één analyt, terwijl de resterende 1422 (85,3%) negatief waren. In totaal 6 positieve monsters met meerdere detecties. In elke meervoudige detectie werden twee organismen aangetroffen en deze zijn samengevat in Tabel 22.

Tabel 22. 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

QIAstat-Dx ME Panel Tsuccespercentage

In totaal faalden 26 van de 977 (2,7%) prospectieve verse monsters, 7 van de 555 (1,3%) prospectieve ingevroren monsters 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 hertest succesvol. Dit leverde een uiteindelijk succespercentage op van 99,7% voor prospectieve verse monsters, 99,6% voor prospectieve ingevroren monsters en 100,0% voor opgeslagen monsters.

Kunstmatige monstertests

Voor alle targets op het panel was een kunstmatige monstertest nodig, omdat er niet voldoende positieve monsters waren verkregen uit prospectieve en opgeslagen verzamelingen. Kunstmatige monsters werden geprepareerd door vijf verschillende gekwantificeerde stammen toe te voegen die representatief waren voor de genetische diversiteit van elk pathogeen. Voor elk 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 op geblindeerde wijze naast negatieve monsters getest. De resultaten worden samengevat in Tabel 23.

Tabel 23. QIAstat-Dx ME Panel prestatie-overzicht kunstmatig monster

Pathogenen	Concentratieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaarheids-limiet	Bovenste 95% betrouwbaarheids-limiet
<i>Escherichia coli</i> K1	2xLoD	48 / 48	100,0%	92,6%	100,0%
	5xLoD	37 / 37	100,0%	90,6%	100,0%
	Totaal	85 / 85	100,0%	95,7%	100,0%
<i>Haemophilus influenzae</i>	2xLoD	57 / 57	100,0%	93,7%	100,0%
	5xLoD	36 / 36	100,0%	90,4%	100,0%
	Totaal	93 / 93	100,0%	96,0%	100,0%
<i>Listeria monocytogenes</i>	2xLoD	47 / 49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	38 / 38	100,0%	90,8%	100,0%
	Totaal	85 / 87	97,7%	92,0%	99,4%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2xLoD	46 / 46	100,0%	92,3%	100,0%
	5xLoD	39 / 40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totaal	85 / 86	98,8%	93,7%	99,8%

Tabel 23. QIAstat-Dx ME Panel prestatie-overzicht kunstmatig monster (vervolg)

Pathogenen	Concentratieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaarheids-limiet	Bovenste 95% betrouwbaarheids-limiet
Neisseria meningitidis (ingekapseld)	2xLoD	46 / 48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	39 / 40	97,5%	87,1%	99,6%
	Totaal	85 / 88	96,6%	90,5%	98,8%
Streptococcus agalactiae	2xLoD	49 / 49	100,0%	92,7%	100,0%
	5xLoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	88 / 88	100,0%	95,8%	100,0%
Streptococcus pneumoniae	2xLoD	55 / 57	96,5%	88,1%	99,0%
	5xLoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	94 / 96	97,9%	92,7%	99,4%
Streptococcus pyogenes	2xLoD	47 / 49	95,9%	86,3%	98,9%
	5xLoD	40 / 40	100,0%	91,2%	100,0%
	Totaal	87 / 89	97,8%	92,2%	99,4%
Cytomegalovirus (CMV)	2xLoD	46 / 50	92,0%	81,2%	96,8%
	5xLoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	85 / 89	95,5%	89,0%	98,2%
Enterovirus (EV)	2xLoD	48 / 49	98,0%	89,3%	99,6%
	5xLoD	39 / 39	100,0%	91,0%	100,0%
	Totaal	87 / 88	98,9%	93,8%	99,8%

Tabel 23. QIAstat-Dx ME Panel prestatie-overzicht kunstmatig monster (vervolg)

Pathogenen	Concentratieniveau	Frequentie van positieve resultaten	Percentage (%) positieve resultaten	Onderste 95% betrouwbaarheids-limiet	Bovenste 95% betrouwbaarheids-limiet
Herpes simplex virus 1 (HSV-1)	2xLoD	50 / 52	96,2%	87,0%	98,9%
	5xLoD	45 / 47	95,7%	85,8%	98,8%
	Totaal	95 / 99	96,0%	90,1%	98,4%
Humaan parechovirus (HPeV)	2xLoD	46 / 48	95,8%	86,0%	98,8%
	5xLoD	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)	2xLoD	41 / 41	100,0%	91,4%	100,0%
	5xLoD	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 met 2x LoD en 5x LoD in alle geteste analyten.

QIAstat-DxME Panel prestaties voor alle specimentypen

De resultaten voor alle target pathogenen die zijn verkregen tijdens het testen van klinische specimens in de prospectieve en retrospectieve onderzoeken na discortante resolutie en testen van genomen monsters tezamen, wordt samengevat in Tabel 24.

Tabel 24. QIAstat-Dx ME Panel Prestaties per analyt voor alle specimentypen

Pathogenen	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%
<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%

Tabel 24. QIAstat-Dx ME Panel Prestaties per analyt voor alle specimentypen (vervolg)

Pathogenen	Percentage positieve overeenstemming			Percentage negatieve overeenstemming		
	TP/TP+FN	%	95%-BI	TN/TN+FP	%	95%-BI
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 (VZV)	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%
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 gist totaal	91 / 91	100,0%	95,9%- 100,0%	2721 / 2723	99,9%	99,7%- 100,0%

De target specifieke PPA was $\geq 95\%$ voor alle QIAstat-Dx ME Panel/analyten bij de beoordeling van de prestaties van prospectieve, retrospectieve, opgeslagen 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 was $\geq 98,5\%$ voor alle QIAstat-Dx ME Panel-analyten.

Conclusie

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

Overzicht van de veiligheid en prestaties

Het overzicht van het gedeelte over veiligheid en prestaties kan worden gedownload van de Eudamed-website op de volgende locatie:

www.ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/searchdevice

Referenties

1. Informatieblad over meningitis en encefalitis. www.ninds.nih.gov/disorders/patient-caregiver-education/fact-sheets/meningitis-and-encephalitis-fact-sheet
2. Meningitis. www.cdc.gov/meningitis/index.html
3. Makvana S, Krilov LR. Escherichia coli Infections. *Pediatr Rev.* 2015;36(4):167-171. doi:10.1542/pir.36-4-167
4. Mushtaq N, Redpath MB, Luzio JP, Taylor PW. Treatment of experimental Escherichia coli infection with recombinant bacteriophage-derived capsule depolymerase. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):160-165. doi:10.1093/jac/dki177
5. Robbins JB, McCracken GH Jr, Gotschlich EC, Orskov F, Orskov I, Hanson LA. Escherichia coli K1 capsular polysaccharide associated with neonatal meningitis. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1216-1220. doi:10.1056/NEJM197405302902202
6. Alkeskas A, Ogrodzki P, Saad M, et al. The molecular characterisation of Escherichia coli K1 isolated from neonatal nasogastric feeding tubes. *BMC Infect Dis.* 2015;15:449. Gepubliceerd op 26 oktober 2015. doi:10.1186/s12879-015-1210-7
7. Xie Y, Kim KJ, Kim KS. Current concepts on Escherichia coli K1 translocation of the blood-brain barrier. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2004;42 (3):271- 279. doi:10.1016/j.femsim.2004.09.001
8. CDC bacteriële meningitis: www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html
9. Musher DM. Haemophilus Species. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4e editie. Galveston (TX): Medische afdeling van de Universiteit van Texas in Galveston; 1996. Hoofdstuk 30:
10. CDC (voor clinici): www.cdc.gov/hi-disease/clinicians.html

11. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases: Haemophilus Influenzae type b. Atkinson, W et al. eds. 13e editie. Washington DC: Public Health Foundation, 2015;
12. Peltola H. Worldwide Haemophilus influenzae type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13(2):302-317. doi:10.1128/CMR.13.2.302
13. WHO standpuntnota over Hib-vaccinatie: www.who.int/wer/2013/wer8839.pdf?ua=1
14. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
15. CDC (voor professionals in de gezondheidszorg): www.cdc.gov/listeria/technical.html
16. Liu D. Identification, subtyping and virulence determination of Listeria monocytogenes, an important foodborne pathogen. J Med Microbiol. 2006;55 (Pt 6):645- 659. doi:10.1099/jmm.0.46495-0
17. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8e editie. 2016. Elsevier Inc. [Pagina 210–213];
18. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis
19. de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, Havelaar A, Speybroeck N. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1073-1082. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Epub 2014 Sep 15. PMID: 25241232; PMCID: PMC4369580.
20. Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):697-728. doi:10.1128/CMR.17.4.697-728.2004

21. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. *Mycoplasma pneumoniae*: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):535-544. doi:10.14740/jocmr3421w
22. CDC Disease Specifics: www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/hcp/disease-specifics.html
23. D'Alonzo R, Mencaroni E, Di Genova L, Laino D, Principi N, Esposito S. Pathogenesis and Treatment of Neurologic Diseases Associated With *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Front Microbiol*. 2018;9:2751. Gepubliceerd op 20 november 2018. doi:10.3389/fmicb.2018.027518.
24. Roupheal, NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1
25. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19 (4):566- 573. doi:10.3201/eid1904.111799
26. Uria MJ, Zhang Q, Li Y, et al. A generic mechanism in *Neisseria meningitidis* for enhanced resistance against bactericidal antibodies. *J Exp Med*. 2008;205(6):1423-1434. doi:10.1084/jem.20072577
27. CDC. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, et al. eds: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
28. Caugant DA, Maiden MC. Meningococcal carriage and disease–population biology and evolution. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 2(4):B64-B70. doi:10.1016/j.vaccine.2009.04.061
29. CDC meningococcal surveillance: www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
30. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774

31. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2023;22 (8):685-711. doi:10.1016/S1474-4422(23)00195-3
32. Slotved HC, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New *Streptococcus agalactiae* Serotype. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (9):2929- 2936. doi:10.1128/JCM.00117-07
33. Madrid L, Seale AC, Kohli-Lynch M, et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S160-S172. doi:10.1093/cid/cix656
34. CDC (voor klinici): www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/index.html
35. Raabe VN, Shane AL. Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*). *Microbiol Spectr.* 2019;7 (2):10.1128/microbiolspec.GPP3- 0007- 2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0007-2018
36. CDC tekenen en symptomen: www.cdc.gov/groupbstrep/about/symptoms.html
37. van Kassel MN, van Haeringen KJ, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Community-acquired group B streptococcal meningitis in adults. *J Infect.* 2020;80(3):255-260. doi:10.1016/j.jinf.2019.12.002
38. Seale AC, Bianchi-Jassir F, Russell NJ, et al. Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl_2):S200-S219. doi:10.1093/cid/cix664
39. WHO aanbeveling (2015): apps.who.int/iris/bitstream/handle
40. ECDC-informatieblad: www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts
41. CDC klinische kenmerken: www.cdc.gov/pneumococcal/about/symptoms-complications.html

42. CDC. www.cdc.gov/pneumococcal/about/facts.html
43. WHO www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease
44. Iwata S, Takata M, Morozumi M, et al. Drastic reduction in pneumococcal meningitis in children owing to the introduction of pneumococcal conjugate vaccines: Longitudinal analysis from 2002 to 2016 in Japan. *J Infect Chemother.* 2021;27 (4):604-612. doi:10.1016/j.jiac.2020.11.019
45. Lodi L, Ricci S, Nieddu F, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 *Streptococcus Pneumoniae* in Italian Children. *Vaccines (Basel).* 2019;7 (4):128. Gepubliceerd op 24 september 2019. doi:10.3390/vaccines7040128
46. González-Díaz A, Càmarà J, Ercibengoa M, et al. Emerging non-13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) serotypes causing adult invasive pneumococcal disease in the late-PCV13 period in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26 (6):753- 759. doi:10.1016/j.cmi.2019.10.034
47. Løchen A, Croucher NJ, Anderson RM. Divergent serotype replacement trends and increasing diversity in pneumococcal disease in high income settings reduce the benefit of expanding vaccine valency. *Sci Rep.* 2020;10(1):18977. Gepubliceerd op 4 november 2020. doi:10.1038/s41598-020-75691-5
48. Lo SW, Gladstone RA, van Tonder AJ, et al. Pneumococcal lineages associated with serotype replacement and antibiotic resistance in childhood invasive pneumococcal disease in the post-PCV13 era: an international whole-genome sequencing study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):759-769. doi:10.1016/S1473-3099(19)30297-X
49. Kanwal S & Vaitla P. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2020;

50. CDC Ziekten veroorzaakt door groep A- streptokokken (voor klinici): www.cdc.gov/groupastrep/diseases-hcp/index.html
51. Randhawa E, Woytanowski J, Sibliss K, Sheffer I. Streptococcus pyogenes and invasive central nervous system infection. SAGE Open Med Case Rep. 2018;6:2050313X18775584. Gepubliceerd op 31 mei 2018. doi:10.1177/2050313X18775584
52. Koelman DLH, van Kassel MN, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. Changing Epidemiology of Bacterial Meningitis Since Introduction of Conjugate Vaccines: 3 Decades of National Meningitis Surveillance in The Netherlands. Clin Infect Dis. 2021;73(5):e1099-e1107. doi:10.1093/cid/ciaa1774
53. O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. Clin Infect Dis. 2007;45(7):853-862. doi:10.1086/521264
54. Lucas MJ, Brouwer MC, Bovenkerk S, Man WK, van der Ende A, van de Beek D. Group A Streptococcal meningitis in adults. J Infect. 2015;71:37-42
55. De Almeida Torres RSL, Fedalto LE, de Almeida Torres RF, et al. Group A streptococcus meningitis in children. Pediatr Infect Dis J 2013; 32(2): 110-114
56. Efstratiou A & Lamagni T. In: Streptococcus pyogenes : Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center 2016
57. WHO Stappenplan voor de ontwikkeling van vaccintechnologie tegen groep A-streptokokken: www.who.int/immunization/research/development/group_a_streptococcus/en
58. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8e editie. 2016. Elsevier Inc. [Pagina 426]
59. Gugliesi F, et al. Microorganisms 2020;8:685
60. CDC CMV en congenitale CMV- infectie: www.cdc.gov/cytomegalovirus/about/index.html

61. Carlson A, et al. Rev Obstet Gynecol 2010;3:172–179
62. Parisi SG, et al. Int J Infect Dis 2016;44:8–10
63. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
64. Murray PR, et al. Medical Microbiology. 8e editie. 2016. Elsevier Inc. [Pagina 426]
65. Kieff ED, et al. J Virol 1972;9:738–745
66. WHO. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus
67. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
68. Brashaw MJ, Venkatesan A. Neurotherapeutics. 2016;13:493–508
69. Jakobsen A, et al, Clin Infect Dis. 2022;75(5):753-760. doi:10.1093/cid/ciab1071
70. Ali S, et al, Clinical Guideline: Richtlijn voor de behandeling van neonatale herpes simplex-virusinfectie, van www.eoneonatalpccsicnetwork.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/06/EOE-HSV-final-guideline.pdf
71. Tunkel AR, Clin Infect Dis. 2008;47(3):303-327. doi:10.1086/589747
72. Braun DK, et al. Clin Microbiol Rev 1997;10:521–567
73. Ablashi D, et al. Arch Virol 2014;159:863–70
74. King O, Al Khalili Y. Herpes Virus Type 6. [8 augustus 2023 bijgewerkt]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Beschikbaar via: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540998/
75. Zerr DM, et al. N Engl J Med 2005;352:768–776
76. HHV-6 foundation. <https://hhv-6foundation.org/what-is-hhv-6>
77. Wang X, Ther Adv Infect Dis. 2021;8:20499361211018027. Gepubliceerd op 24 mei 2021. doi:10.1177/20499361211018027
78. Caselli E, et al. New Microbiol 2007;30:173–87

79. De Bolle L, et al. Clin Microbiol Rev 2005;18:217–45
80. Wang H, Diagn Microbiol Infect Dis. 2023;107 (2):116029. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2023.116029
81. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
82. Berzero G, Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8(2):e942. Gepubliceerd op 12 januari 2021. doi:10.1212/NXI.0000000000000942
83. Royston, Léna, and Caroline Tapparel. "Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC." Viruses vol. 8,1 16. 11 Jan. 2016, doi:10.3390/v8010016
84. CDC. www.cdc.gov/non-polio-enterovirus/about/ev-d68.html
85. Messacar, Kevin et al. "The Emergence of Enterovirus-D68." Microbiology spectrum vol. 4,3 (2016): 10.1128/microbiolspec.EI10-0018-2016. doi:10.1128/microbiolspec.EI10-0018-201661.
86. Bookstaver PB, et al. J Cent Nerv Syst Dis 2017;9:1179573517703342
87. de Crom, S C M et al. "Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview." European journal of pediatrics vol. 175,8 (2016): 1023- 9. doi:10.1007/s00431-016-2725-763.
88. Robinson CP, Busl KM. Crit Care Explor 2020;2:e0107
89. Messacar, Kevin et al. "Acute flaccid myelitis: A clinical review of US cases 2012-2015." Annals of neurology vol. 80,3 (2016): 326-38. doi:10.1002/ana.2473065.
90. Wildenbeest JG, et al. Expert Rev. Anti Infect Ther 2010;8:1417–1429
91. Olijve L, et al. Clin Microbiol Rev 2017;15;31:e00047–17
92. Harvala H, et al. Curr Opin Infect Dis 2010;23:224–30
93. De Crom SCM, et al Eur J Pediatr 2016;175:1023–1029

94. Bozzola, E., et al. *Ital J Pediatr* 49, 144 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01550-4>
95. Arvin AM. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361–381
96. Murray PR, et al. *Medical Microbiology*. 8e editie. 2016. Elsevier Inc. [Pagina 426]
97. Gershon AA, et al. *Nat Rev Dis Primers* 2015;2:15016
98. CDC waterpokken voor zorgprofessionals: www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html
99. Bookstaver PB, et al. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342
100. Kwon-Chung KJ, et al. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4:a019760
101. Maziarz, Eileen K, en John R Perfect. "Cryptococcosis." *Infectious disease clinics of North America* vol. 30,1 (2016): 179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
102. Bose, Indrani et al. "A yeast under cover: the capsule of *Cryptococcus neoformans*." *Eukaryotic cell* vol. 2,4 (2003): 655-63. doi:10.1128/EC.2.4.655-663.2003
103. Klinisch overzicht van cryptokokkose, CDC (www.cdc.gov/cryptococcosis/hcp/clinical-overview/index.html) (geraadpleegd in december 2024)
104. Góralska, Katarzyna et al. "Neuroinfections caused by fungi." *Infection* vol. 46,4 (2018): 443-459. doi:10.1007/s15010-018-1152-2
105. Rajasingham, Radha et al. "Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis." *The Lancet. Infectious diseases* vol. 17,8 (2017): 873-881. doi:10.1016/S1473-3099(17)30243-8

106. C. gattii Infection Statistics, Fungal Disease, CDC, (archive.cdc.gov/www_cdc_gov/fungal/diseases/cryptococcosis-gattii/statistics.html accessed December 2024)
107. Chen SC, Meyer W, Sorrell TC. Cryptococcus gattii infections. Clin Microbiol Rev. 2014;27(4):980-1024. doi:10.1128/CMR.00126-13

Gids voor probleemoplossing

Raadpleeg "Veiligheidsinformatie" op pagina 26 als de cartridge is beschadigd. Ga voor technische ondersteuning en meer informatie naar ons centrum voor technische ondersteuning op www.qiagen.com/Support (kijk voor contactgegevens op www.qiagen.com). Voor problemen die kunnen optreden met de QIAstat-Dx Analyzer, raadpleegt u de bijbehorende gebruikershandleidingen die ook beschikbaar zijn op www.qiagen.com.

Symbolen

De volgende symbolen worden in de gebruiksaanwijzing of op de verpakking en etiketten weergegeven:

Symbol	Symbooldefinitie
 <N>	Bevat voldoende reagentia voor <N> reacties
	Uiterste gebruiksdatum
	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek
	Catalogusnummer
	Partijnummer
	Materiaalnummer (m.b.t. labels van componenten)
	Artikelnummer wereldhandel
	Uniek hulpmiddel-identificatienummer
	Bevat
	Bestanddeel

Symbool

Symbooldefinitie



Nummer

Rn

'R' staat voor de revisie van de gebruiksaanwijzing; 'n' is het revisienummer



Temperatuurbepering



Fabrikant



Raadpleeg de gebruikershandleiding



Bescherm tegen licht



Niet opnieuw gebruiken



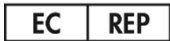
Voorzichtig



Serienummer



Niet gebruiken als de verpakking beschadigd is

Symbool	Symbooldefinitie
	Ontvlambaar, brandrisico
	Corrosief, risico op chemische brandwonden
	Gezondheidsrisico, risico op sensibilisering, carcinogeniteit
	Risico op letsel
	Geautoriseerde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap
	Hersenpictogram aanwezig op de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge

Contactgegevens

Neem voor technische ondersteuning en aanvullende informatie contact op met ons Technical Support Center via www.qiagen.com/Support. U kunt ook bellen naar 1-800-362-7737, of contact opnemen met een van de technische onderhoudsafdelingen van QIAGEN of de plaatselijke distributeur (zie achterzijde of ga naar www.qiagen.com).

Bijlagen

Bijlage A: Installeren van het assaydefinitiebestand

Het assaydefinitiebestand van het QIAstat-Dx ME Panel moet op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0 zijn geïnstalleerd voordat tests worden uitgevoerd met QIAstat-Dx ME Panel Cartridges.

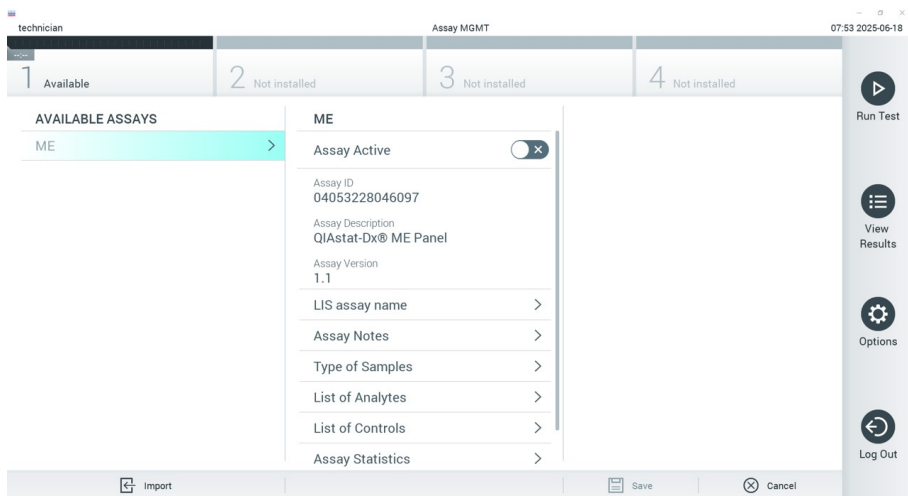
Opmerking: Wanneer een nieuwe versie van de QIAstat-Dx ME Panel-assay wordt vrijgegeven, moet het nieuwe assaydefinitiebestand voor het QIAstat-Dx ME Panel voorafgaand aan het testen worden geïnstalleerd.

Opmerking: Assaydefinitiebestanden zijn verkrijgbaar via www.qiagen.com. Het assaydefinitie-bestand (bestandstype .asy) moet op een USB-stick worden opgeslagen voordat u het installeert op de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0. De USB-stick moet geformatteerd zijn met een FAT32-bestandssysteem.

Ga als volgt te werk om assays te importeren in QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0:

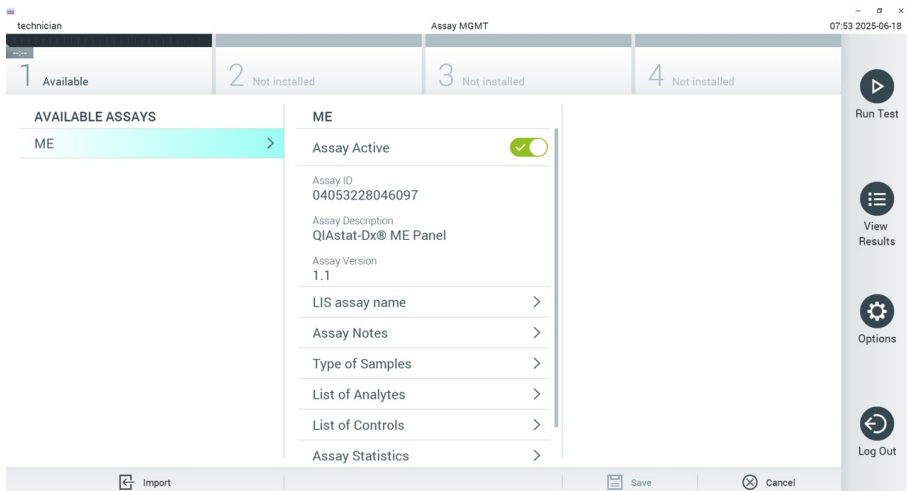
1. Plaats de USB-stick met het assaydefinitiebestand in een van de USB-poorten van de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of QIAstat-Dx Analyzer 2.0.
2. Druk op **Options** (Opties) > **Assay Management** (Assaybeheer).

Het scherm Assay Management (Assaybeheer) verschijnt in het inhoudsveld van de display (Afbeelding 25).



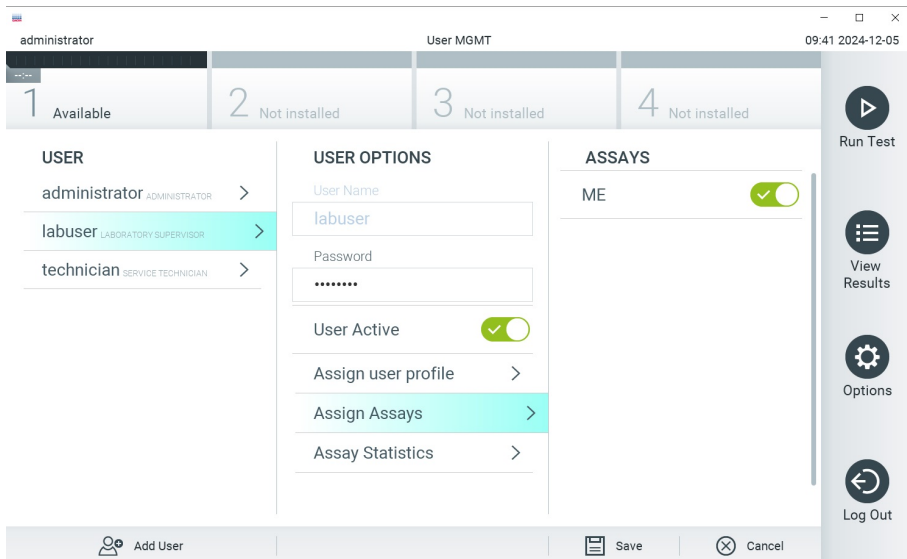
Afbeelding 25. Scherm Assay Management (Assaybeheer).

3. Druk op **Import** (Importeren) linksonder in het scherm.
4. Selecteer het te importeren assaybestand.
Er verschijnt een dialoogvenster om het uploaden van het bestand te bevestigen.
5. Indien er een eerdere versie van het QIAstat-Dx ME Panel is geïnstalleerd, verschijnt er een dialoogvenster om de huidige versie bij te werken naar de nieuwe. Druk op **Yes** (Ja) om de huidige versie te overschrijven.
6. Schakel **Assay Active** (Assay actief) in om de assay te activeren. (Afbeelding 26).



Afbeelding 26. De assay activeren.

7. Voer deze stappen uit om de actieve assay aan een gebruiker toe te wijzen:
 - a. Druk op **Options** (Opties) > **User Management** (Gebruikersbeheer).
 - b. Selecteer de gebruiker die de assay mag uitvoeren.
 - c. Selecteer vanuit de lijst **User Options** (Gebruikersopties) **Assign Assays** (Assays toewijzen).
 - d. Schakel de assay in en druk op **Save** (Opslaan).



Afbeelding 27. De actieve assay toewijzen

Bijlage B: Woordenlijst

Amplificatiecurve: Grafische weergave van de amplificatiegegevens van de multiplex real-time RT-PCR.

Analytical Module (AM): De voornaamste QIAstat-Dx Analyzer 1.0 of de Analyzer 2.0 hardwaremodule, waarmee de tests met de QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges worden uitgevoerd. De module wordt bediend via de Operational Module. Er kunnen meerdere Analytical Modules zijn aangesloten op één Operational Module of Operational Module PRO.

QIAstat-Dx Analyzer 1.0: De QIAstat-Dx Analyzer 1.0 bestaat uit een Operational Module en een Analytical Module. De Operational Module bevat elementen voor verbinding met de Analytical Module, waardoor interactie mogelijk is tussen de gebruiker en de QIAstat-Dx Analyzer 1.0. De Analytical Module bevat de hardware en software die nodig zijn voor het testen en analyseren van monsters.

QIAstat-Dx Analyzer 2.0: De QIAstat-Dx Analyzer 2.0 bestaat uit een Operational Module PRO en een Analytical Module. De Operational Module PRO bevat elementen voor verbinding met de Analytical Module, waardoor interactie mogelijk is tussen de gebruiker en de QIAstat-Dx Analyzer 2.0. De Analytical Module bevat de hardware en software die nodig zijn voor het testen en analyseren van monsters.

QIAstat-Dx ME Panel Cartridge: Een op zichzelf staand plastic hulpmiddel voor eenmalig gebruik waarin alle benodigde reagentia aanwezig zijn voor de uitvoering van volledig geautomatiseerde moleculaire assays voor de detectie van meningitis-/encephalitis-pathogenen.

IFU: Gebruiksaanwijzing.

Hoofdopening: Een inlaat op de QIAstat-Dx ME Panel Cartridge voor vloeistofmonsters in transportmedium.

Nucleïneazuren: Biopolymeren, of kleine biomoleculen opgebouwd uit nucleotiden; nucleotiden zijn monomeren die bestaan uit drie onderdelen, namelijk een suiker met vijf koolstofatomen, een fosfaatgroep en een stikstofbase.

Operational Module (OM): De speciale QIAstat-Dx Analyzer 1.0-hardware die de gebruikersinterface biedt voor 1–4 Analytical Modules (AM).

Operational Module PRO (OM PRO): De speciale QIAstat-Dx Analyzer 2.0-hardware die de gebruikersinterface biedt voor 1–4 Analytical Modules (AM).

PCR: Polymerasekettingreactie.

RT: Omgekeerde transcriptie.

Gebruiker: Een persoon die de QIAstat-Dx Analyzer 1.0 / QIAstat-Dx Analyzer 2.0 / QIAstat-Dx ME Panel Cartridge op de bedoelde manier bedient.

Bijlage C: Afwijzing van garanties

BEHALVE ZOALS BEPAALD IN DE ALGEMENE VERKOOPSVOORWAARDEN VAN QIAGEN VOOR DE QIAstat-Dx MEDx ME Panel Cartridge, AANVAARDT QIAGEN GEEN ENKELE AANSPRAKELIJKHEID EN WIJST ELKE EXPLICIETE OF IMPLICIETE GARANTIE AF MET BETREKKING TOT HET GEBRUIK VAN DE QIAstat-Dx ME Panel Cartridge, INCLUSIEF AANSPRAKELIJKHEID OF GARANTIES MET BETREKKING TOT VERKOOPBAARHEID, GESCHIKTHEID VOOR EEN BEPAALD DOEL OF INBREUK OP PATENT, AUTEURSRECHTEN OF OVERIGE INTELLECTUELE EIGENDOMSRECHTEN OVERAL IN DE WERELD.

Bestelgegevens

Product	Inhoud	Cat.nr.
QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel	Voor 6 tests: 6 afzonderlijk verpakte QIAstat-Dx Meningitis/Encephalitis (ME) Panel Cartridges en 6 afzonderlijk verpakte transferpipetten.	691612
Verwante producten		
QIAstat-Dx Analyzer 1.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module en verwante hardware en software voor gebruik van QIAstat-Dx assaycartridges voor moleculaire diagnostiek.	9002824
QIAstat-Dx Analyzer 2.0	1 QIAstat-Dx Analytical Module, 1 QIAstat-Dx Operational Module PRO en verwante hardware en software voor gebruik van QIAstat-Dx assaycartridges voor moleculaire diagnostiek.	9002828

Raadpleeg voor bijgewerkte licentie-informatie en productspecifieke disclaimers de desbetreffende gebruiksaanwijzingen van de QIAGEN-kit. De gebruiksaanwijzingen van QIAGEN-kits zijn verkrijgbaar via www.qiagen.com of kunnen worden aangevraagd bij de technische diensten van QIAGEN of bij uw plaatselijke distributeur.

Revisiegeschiedenis van document

Revisie	Beschrijving
R1, juni 2025	Eerste uitgave.

Beperkte licentieovereenkomst voor QIAstat-Dx® Meningitis/Encephalitis Panel

Door dit product te gebruiken verklaart de koper of gebruiker zich akkoord met de volgende voorwaarden:

1. Het product mag uitsluitend worden gebruikt in overeenstemming met de protocollen die bij het product en deze gebruiksaanwijzing zijn meegeleverd, en mag alleen worden gebruikt met onderdelen die zich in de panel bevinden. QIAGEN geeft onder haar intellectuele eigendom geen licentie om de bijgesloten onderdelen van dit panel te gebruiken of samen te stellen met onderdelen die niet bij het panel zijn meegeleverd, behalve zoals beschreven in de protocollen die bij het product en deze gebruiksaanwijzing zijn meegeleverd, en in aanvullende protocollen die beschikbaar zijn op www.qiagen.com. Sommige van deze aanvullende protocollen zijn verstrekt door QIAGEN-gebruikers, voor QIAGEN-gebruikers. Deze protocollen zijn niet uitgebreid door QIAGEN getest of geoptimaliseerd. QIAGEN garandeert deze protocollen niet en kan evenmin waarborgen dat ze geen rechten van derden schenden.
2. Anders dan uitdrukkelijk gesteld in licenties, garandeert QIAGEN niet dat dit panel en/of het gebruik ervan geen rechten van derden schenden.
3. Dit panel en de onderdelen ervan worden in licentie gegeven voor eenmalig gebruik en mogen niet worden hergebruikt, opgeknapt of doorverkocht.
4. QIAGEN doet in het bijzonder afstand van enige andere licenties die worden genoemd of geïmpliceerd, anders dan de uitdrukkelijk gestelde.
5. De koper en gebruiker van het panel gaan ermee akkoord dat zij geen stappen ondernemen en niemand anders toestaan stappen te ondernemen die tot bovenstaande verboden handelingen kunnen leiden of deze vergemakkelijken. QIAGEN mag de verbodsbepalingen in deze Beperkte licentieovereenkomst afdwingen bij de rechter en zal alle onderzoekskosten en gerechtelijke kosten, inclusief advocaatkosten, verhalen bij elke handeling om deze Beperkte licentieovereenkomst of een intellectueel eigendomsrecht in verband met de panel en/of de onderdelen ervan af te dwingen.

Zie voor bijgewerkte licentievoorwaarden www.qiagen.com.

Handelsmerken: QIAGEN®, Sample to Insight®, QIAstat-Dx®, DiagCORE® (QIAGEN Group). Gedeponeerde namen, handelsmerken, etc., die in dit document worden gebruikt, ook al zijn deze niet specifiek als zodanig aangeduid, mogen niet worden beschouwd als niet wettelijk beschermd.

06/2025 HB-3697-001 © 2025 QIAGEN. Alle rechten voorbehouden.

