

1 | BEOOGD GEBRUIK

BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is een snelle *in vitro* immunochromatografische test voor de kwalitatieve en differentieële detectie van nucleocapside-eiwitantigenen van SARS-CoV-2 en kerneiwitantigenen van influenza A (inclusief subtype H1N1), influenza B in nasofaryngeale (NF) uitstrijkjes. De test is bedoeld als hulpmiddel bij de snelle diagnose van SARS-CoV-2-, influenza A- en influenza B-infecties.

2 | SAMENVATTING

COVID-19 is een acute ademhalingsaandoening die wordt veroorzaakt door SARS-CoV-2, dat behoort tot de virusfamilie die het ernstige acute ademhalingsyndroom (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) veroorzaakt. Ongeveer 2% van de mensen met COVID-19 overlijden aan deze ziekte.

Seizoensinfluenza A of B, veroorzaakt door influenza A- of B-virussen, is wereldwijd verantwoordelijk voor bijna een half miljoen doden per jaar.

De meest voorkomende symptomen van deze ademhalingsinfecties zijn hetzelfde: koorts, vermoeidheid, droge hoest, loopneus of verstopte neus. Deze ziekten verspreiden zich van persoon tot persoon via druppels uit de neus of mond wanneer een geïnfecteerde persoon hoest of uitademt. Deze druppels slaan neer op voorwerpen en oppervlakken. Andere personen raken geïnfecteerd wanneer ze in contact komen met deze voorwerpen of oppervlakken en vervolgens hun ogen, neus of mond aanraken, of wanneer ze de druppels van een geïnfecteerde persoon inademen.

Tijdens de globale COVID-19-pandemie is het essentieel dat de voor de symptomen verantwoordelijke pathogenen snel worden geïdentificeerd om de juiste therapeutische maatregelen te nemen of zelfs isolatie moet worden toegepast om de pandemie te beheersen. Een snelle diagnose van influenza A & B- en SARS-CoV-2-infecties helpen beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg bij de behandeling van patiënten en bij een meer efficiëntere en effectiever bestrijding van de ziekten.

3 | PRINCIPE VAN DE TEST

De BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is een kwalitatieve immunoassay gebaseerd op een membraan dat specifieke antilichamen gebruikt om het nucleocapside-eiwit van SARS-CoV-2 en het kerneiwit in influenza A & B in nasofaryngeale (NF) uitstrijkjes te detecteren. De teststrips bevatten gekleurde deeltjes die zijn geconjugeerd met antilichamen tegen het nucleocapside-eiwit van SARS-CoV-2 of het kerneiwit van influenza A & B. Antilichamen voor het nucleocapside-eiwit van SARS-CoV-2 of het kerneiwit van influenza A & B zijn eveneens gecoat op de membranen. Wanneer het monster wordt toegevoegd aan de monsterkuijpes, dan lossen de gedroogde conjugaten in de reagens pad op en migreren samen met het monster. Als SARS-CoV-2 of influenza A & B antigenen in het monster aanwezig zijn, dan wordt een complex gevormd tussen het anti-SARS-CoV-2- of influenza A & B-conjugaat en de virusdeeltjes worden ingevangen door de specifieke anti-SARS-CoV-2 of influenza A & B antilichamen die zijn gecoat op de testlijngebieden (T voor de COVID-19-strip, A en B voor de influenza-strip). De afwezigheid van de T-, A- en B-lijnen duidt op een negatief resultaat.

De test bevat een interne procedurele controle in de vorm van een gekleurde lijn die zichtbaar wordt in de controle (C) gebieden. Dit geeft aan dat er voldoende monstervolume is toegevoegd in elk monsterkuijpe en dat migratie langs de membranen heeft plaatsgevonden.

4 | INHOUD VAN DE KIT

Geleverde materialen

Testcassettes	Extractiebuisen
Extractiebuffers	Druppelaars
Steriele wattenstaafjes (CE 0197)	Werkstation
Bijsluiters	

Benodigde maar niet meegeleverde materialen

Klok, timer of stopwatch

5 | VOORZORGSMAATREGELEN

- Lees vóór de uitvoering van een test alle informatie in de bijsluiters zorgvuldig door.
- Uitsluitend bedoeld voor professioneel *in vitro* diagnostisch gebruik, voor de kwalitatieve detectie van SARS-CoV-2 en/of influenza A & B-antigenen in nasofaryngeale uitstrijkjes. Niet gebruiken als de vervaldatum is verstreken.
- Niet eten, drinken of roken in de omgeving waar de monsters of kits worden gebruikt.

- Behandel alle monsters alsof ze infectieuze agentia bevatten. Neem de vastgestelde voorzorgsmaatregelen tegen microbiologische gevaren gedurende de gehele procedure in acht en volg de standaardprocedures voor de juiste afvoer van monsters op.
- De gebruikte tests, monsters en mogelijk besmet materiaal dienen te worden weggegooid in overeenstemming met lokale regelgeving.
- Draag beschermende kleding zoals laboratoriumjassen, wegwerp handschoenen en oogbescherming tijdens het testen van de monsters en vermijd aanraking van de membranen van het reagens en monsterkuijpes.
- Luchtvochtigheid en temperatuur kunnen de resultaten nadelig beïnvloeden.
- Meng of verwissel geen componenten van kits met een verschillend partijnummer.
- Gebruik voor het nemen van nasofaryngeale uitstrijkjes het in de kit meegeleverde nasofaryngeale wattenstaafje.
- Om de nauwkeurigheid van de resultaten te waarborgen, dienen visueel bloederige monsters niet te worden gebruikt.
- Het testhulpmiddel dient tot gebruik in de verzegelde verpakking te worden bewaard.
- Wattenstaafjes, buizen en testhulpmiddel zijn voor éénmalig gebruik.

6 | OPSLAG EN STABILITEIT

- De kit kan worden bewaard bij kamertemperatuur of gekoeld (2-30°C).
- Geen van de componenten van de testkit mogen worden ingevroren.
- De test is stabiel tot de vervaldatum vermeld op het hermetisch gesloten zakje.
- Gebruik geen testhulpmiddelen en reagentia als de vervaldatum is verstreken.
- Testhulpmiddelen die meer dan 1 uur uit de verzegelde verpakking zijn geweest, dienen te worden weggegooid.

7 | MONSTERNAME

Gebruik het nasofaryngeale wattenstaafje dat in de kit is meegeleverd:

1. Plaats het wattenstaafje voorzichtig horizontaal in het neusgat van de patiënt, evenwijdig aan het gehemelte (en niet naar boven gericht) totdat een weerstand voelbaar is of de afstand hetzelfde is als die van het oor tot het neusgat van de patiënt, wat aangeeft dat het wattenstaafje in contact is met de nasofarynx.
2. Strijk voorzichtig langs het oppervlak van het achterste deel van de nasofarynx. Draai het wattenstaafje een aantal keren rond en laat het een aantal seconden op de plek zitten zodat de afscheidingsvloeistoffen goed kunnen worden opgenomen.
3. Trek met een draaiende beweging voorzichtig het wattenstaafje terug uit de neusholte.

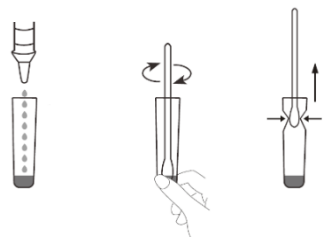


OPMERKING: Monsters kunnen met beide zijden van hetzelfde wattenstaafje worden verzameld. Het is echter niet nodig om beide zijden te gebruiken als het wattenstaafje van de eerste zijde al helemaal is verzadigd met vloeistof. Als een afwijkend neustussenschot of blokkade het nemen van een monster uit een neusgat belemmert, gebruik dan hetzelfde wattenstaafje om een monster te nemen uit het andere neusgat.

8 | MONSTERVOORBEREIDINGSPROCEDURE

1. Plaats de extractiebuis in het werkstation. Zorg ervoor dat de buis stevig en op de bodem van het werkstation staat.
2. Houd de fles met extractiebuffer verticaal ondersteboven en knijp erin om de oplossing in de buis te druppelen zonder de rand van de buis aan te raken. Voeg 8 druppels oplossing (ongeveer 300 µL) toe aan de extractiebuis.
3. Stop het wattenstaafje in de extractiebuis. Draai het ongeveer 10 seconden rond en druk de kop tegen de binnenkant van de extractiebuis om de antigenen vrij te laten komen.
4. Haal het wattenstaafje eruit terwijl de kop tegen de binnenkant van de reactiebuis aandrukt om het monster volledig uit het wattenstaafje te extraheren. Gooi het wattenstaafje weg overeenkomstig het protocol voor de afvoer van biologisch gevaarlijk afval. De geëxtraheerde oplossing wordt gebruikt als testmonster.

8 druppels
extractiebuffer



9 | TRANSPORT EN OPSLAG VAN MONSTERS

Het nasofaryngeale wattenstaafje niet meer terugdoen in de oorspronkelijke papieren verpakking.

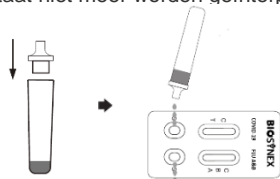
Voor het beste resultaat moeten de nasofaryngeale wattenstaafjes zo snel mogelijk na het verzamelen worden getest. Als onmiddellijk testen niet mogelijk is:

- het nasofaryngeale wattenstaafje kan bij kamertemperatuur niet langer dan 24 uur in een luchtdicht afgesloten houder worden bewaard.
- Het geëxtraheerde monster in de extractiebuis kan 24 uur bij kamertemperatuur worden bewaard of 2 dagen bij 2-8°C.

10 | TESTPROCEDURE

Laat vóór het testen de testcassette, monster, buffer, en/of controles op kamertemperatuur komen (15-30°C).

1. Verwijder de cassette uit het hermetisch gesloten zakje en gebruik deze binnen het uur. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.
2. Plaats de punt van de druppelaar bovenop de extractiebuis.
3. Keer de extractiebuis met monster om en voeg 3 druppels (ongeveer 80 µL) toe in elk monsterkuijpe (S) door in de buis met de geëxtraheerde oplossing te knijpen.
4. Start de timer en wacht op het verschijnen van de gekleurde bandjes. De resultaten moeten na 10 minuten worden afgelezen. Na 15 minuten mag het resultaat niet meer worden geïnterpreteerd.



11 | INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN

Voor COVID-19:

POSITIEF:



De aanwezigheid van twee lijnen, de controlelijn (C) en de testlijn (T) in het resultaatvenster geeft aan dat SARS-CoV-2-antigenen zijn gedetecteerd in het monster.

NEGATIEF:



De aanwezigheid van alleen de controlelijn (C) in het resultaatvenster geeft een negatief resultaat aan voor SARS-CoV-2.

Voor influenza A & B:

POSITIEF:



De aanwezigheid van twee lijnen, de controlelijn (C) en de testlijn(en) (A en/of B), in het resultaatvenster geeft aan dat influenza A- en/of B-antigenen zijn gedetecteerd in het monster.

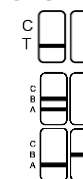
NEGATIEF:



De aanwezigheid van alleen de controlelijn (C) in het resultaatvenster geeft een negatief resultaat aan voor influenza A & B.

Voor zowel COVID-19 als influenza A & B

ONGELDIG:



Als de controlelijn (C) na de uitvoering van de test niet zichtbaar wordt in het resultaatvenster van de COVID-19- en/of influenza A & B-strip(s), dan wordt het resultaat als ongeldig beschouwd. Ongeldige tests kunnen worden veroorzaakt door het niet juist opvolgen van de instructies of de kwaliteit van de test is slecht omdat de vervaldatum is verstreken. Het wordt aanbevolen de monsters opnieuw te testen met een nieuwe test.

OPMERKINGEN:

1. De kleurintensiteit in het testlijngedebied (T en A, B) kan variëren afhankelijk van de concentratie van de in het monster aanwezige antigenen. Daarom dient elke verkleuring in het testlijngedebied (T of A, B) te worden beschouwd als een positief resultaat. Let erop dat dit slechts een kwalitatieve test is. De concentratie van de antigenen in het monster kan niet worden bepaald met deze test.

2. Te weinig monstervolume, onjuiste verwerkingsprocedure of verlopen tests zijn de meest waarschijnlijke redenen voor een foutief controlebandje.

12 | KWALITEITSCONTROLE

De test is inclusief procedurele controle. De gekleurde lijn die verschijnt in de controlegebieden (C) is de interne procedurele controle. Deze bevestigt dat voldoende monstervolume aanwezig is en dat de procedurele techniek correct is opgevolgd.

Controlenormen worden niet meegeleverd bij deze test. Wel wordt aanbevolen dat positieve en negatieve controles worden getest als onderdeel van goede laboratoriumpraktijk, ter bevestiging en controle van resp. de testprocedure en de testprestaties.

13 | BEPERKINGEN

1. De BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is uitsluitend bedoeld voor professioneel *in vitro* diagnostisch gebruik. De test moet worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van COVID-19 en/of influenza A&B-antigenen in nasofaryngeale uitstrijkjes. De kwantitatieve waarde, noch de mate waarin de concentratie(s) van het/de SARS-CoV-2-virus en/of influenza A&B-virus stijgt/stijgen, kan worden bepaald met behulp van deze kwalitatieve test.
2. De etiologie van respiratoire infectie veroorzaakt door micro-organismen anders dan SARS-CoV-2 en influenza A & B, wordt niet vastgesteld met deze BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test.
3. De BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is in staat zowel levensvatbare als niet-levensvatbare deeltjes van SARS-CoV-2 en influenza A & B te detecteren. De prestatie van de test hangt af van de hoeveelheid antigeen en kan afwijken van virale cultuurresultaten die met hetzelfde monster zijn verkregen.
4. Het niet opvolgen van de testprocedure kan de testprestatie negatief beïnvloeden en/of leiden tot ongeldige testresultaten.
5. Als de testresultaten negatief zijn bij aanhoudende klinische symptomen, wordt aanbevolen extra testen uit te voeren met andere klinische methoden. Een negatief resultaat biedt geen enkele garantie dat er geen SARS-CoV-2- en influenza A & B-antigenen in het monster aanwezig zijn. Het kan namelijk zijn dat de hoeveelheid antigeen onder het minimale detectieniveau van de test is of dat het monster niet op de juiste wijze is verzameld of vervoerd.
6. Zoals bij alle diagnostische tests dient na evaluatie van alle klinische en laboratoriumbevindingen de diagnose door een arts te worden bevestigd.
7. Positieve testresultaten sluiten co-infecties met andere pathogenen niet uit.
8. Het gebruik van receptvrije en voorgeschreven neussprays bij hoge concentraties kan de resultaten verstoren en leiden tot ongeldige en niet-juiste testresultaten.
9. Negatieve resultaten sluiten infectie(s) met SARS-CoV-2, influenza A en/of B niet uit. Vooral bij personen die in contact zijn geweest met het virus. Follow-up tests met behulp van moleculaire diagnostiek dient te worden overwogen om infectie bij deze personen uit te sluiten.
10. De extractiebuffer kan virussen doden maar niet alle virussen inactiveren.

14 | PRESTATIEKENMERKEN

Sensitiviteit, specificiteit en nauwkeurigheid

De COVID-19-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is geëvalueerd met monsters die zijn afgenomen bij patiënten. RT-PCR is gebruikt als referentiemethode. De studie omvatte 662 monsters.

COVID-19	PCR		Totale resultaten
	Positief	Negatief	
BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS	Positief	77	77
	Negatief	2	583
Totale resultaten		79	662

Gevoeligheid: 97,5% (95% CI*: 91,1%-99,7%) *Betrouwbaarheidsintervallen

Specificiteit: 100% (95% CI*: 99,4%-99,7%)

Nauwkeurigheid: 99,7% (95% CI*: 98,9%-100%)

De gevoeligheid van de COVID-19-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is ook berekend op basis van de Ct van de positieve klinische monsters.





COVID-19		PCR			PCR Negatief	Totale resultaten
		0 ≤ Ct ≤ 20	21 ≤ Ct ≤ 29	30 ≤ Ct ≤ 35		
BIO SYNEX® COMBO COVID-FLU BSS	Positief	22	45	10	0	77
	Negatief	0	0	2	583	585
Totale resultaten		22	45	12	583	662

Gevoeligheid 0 ≤ Ct ≤ 20: 100% (95% CI*: 84,6%-100%)

Gevoeligheid 21 ≤ Ct ≤ 29: 100% (95% CI*: 92,1%-100%)

Gevoeligheid 30 ≤ Ct ≤ 35: 83,3% (95% CI*: 51,6%-97,9%)

De influenza A & B-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test is geëvalueerd met monsters die zijn afgenomen bij patiënten. RT-PCR is gebruikt als referentiemethode. De studie omvatte 334 monsters.

Influenza A		RT-PCR		Totale resultaten
		Positief	Negatief	
BIO SYNEX® COMBO COVID-FLU BSS	Positief	68	14	82
	Negatief	10	242	252
Totale resultaten		78	256	334

Relatieve gevoeligheid: 87,2%

Relatieve specificiteit: 94,5%

Nauwkeurigheid: 92,8%

Influenza B		RT-PCR		Totale resultaten
		Positief	Negatief	
BIO SYNEX® COMBO COVID-FLU BSS	Positief	49	7	56
	Negatief	4	274	278
Totale resultaten		53	281	334

Relatieve gevoeligheid: 92,5%

Relatieve specificiteit: 97,5%

Nauwkeurigheid: 96,7%

Kruisreactiviteiten

Er is geen kruisactiviteit aangetoond op de COVID-19-strip bij menselijke coronavirus positieve monsters (229E, OC43, NL63), MERS-CoV, influenza A & B virus, RSV, parainfluenza virus (typen 1-4a), rhinovirus, adenovirus, enterovirus, bofvirus, coxsackie virus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus sp.* groepen A, B, C, *Mycobacterium tuberculosis* en *Bordetella pertussis*.

De influenza A & B-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test maakt detectie van de volgende menselijke stammen mogelijk:

Influenza A H1N1	Influenza A H3N2	Influenza A H7N9	Influenza B
Mal/302/54, New Jersey/8/76, NWS/33, WS/33, Guangdong- Maonan/SWL1536/2019	Aichi/2/68, Hong Kong/8/68, Port Chalmers/1/73, Hong Kong/2671/2019	Anhui/1/2013	Russia/69, Hong Kong/5/72, Lee/40, Brigit, R5, Wisconsin/1/2010, Florida/78/2015, Phuket/3073/2013, Washington/02/2019

Er is geen kruisactiviteit aangetoond op de influenza A & B-strip bij monsters die positief zijn voor SARS-CoV-2, adenovirus, coxsackie virus, cytomegalovirus (CMV), parainfluenza virus (typen 1-4a), enterovirus, bofvirus, RSV, rhinovirus, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus sp.* groepen A, B, C.

Aantoonbaarheidsgrens

De detectiegrens van de COVID-19-test is 750 TCID₅₀/ml (mediaan infectieuze dosis weefselcultuur [Median Tissue Culture Infectious Dose]). TCID₅₀ geeft de concentratie aan waarbij 50% van de gekweekte cellen is geïnfecteerd na inoculatie met een verdunde oplossing virale vloeistof. Het gebruikte materiaal was ZeptoMetrix, 0810587CFHI.

De detectiegrens van de influenza A & B-test ligt tussen 1,6 x 10³ en 2,5 x 10⁵ CEID₅₀/ml, afhankelijk van de virusstammen (mediaan infectieuze dosis kippenembryo, [Median Chicken Embryo Infectious Dose]). TCID₅₀ geeft de concentratie aan waarbij 50% van de kippenembryo's is geïnfecteerd na inoculatie met een verdunde oplossing virale vloeistof.

Interfererende stoffen

Er is geen positieve of negatieve interferentie aangetoond met de volgende stoffen op de COVID-19-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS: Volbloed (4%), mucine (0,05%), ambroxol (7,5 mg/mL), OTC mondwaters; OTC keelpastilles; OTC neussprays.

Volbloed, mucine en een aantal receptvrije producten en gewone chemische stoffen werden geëvalueerd en interfereerden niet met de influenza A & B-strip van de BIOSYNEX® COMBO COVID-FLU BSS-test: Volbloed (4%), mucine (0,05%), ambroxol (7,5 mg/mL), mometasonfuroaat (0,05%), OTC mondwaters; OTC keelpastilles; OTC neussprays.

LITERATUURLIJST

- Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011;81:85-164.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-192.
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Williams, KM, Jackson MA, Hamilton M. (2002) Rapid Diagnostic Testing for URIs in Children: Impact on Physician Decision Making and Cost. *Infect. Med.* 19(3): 109-111.
- Betts, R.F. 1995. Influenza virus, p. 1546-1567. In G.L. Mandell, R.G. Douglas, Jr. and J.E. Bennett (ed.), Principle and practice of infectious diseases, 4th ed. Churchill Livingstone, Inc., New York, N.Y.
- WHO recommendations on the use of rapid testing for influenza diagnosis, World Health Organisation, July 2005.
- N. Kubo, H. Ikematsu, S. Nabeshima: Evaluation of an Immunochromatography Test Kit for Rapid Diagnosis of Influenza, *Kansenshogaku Zasshi*, 2003,77:1007-1014.
- M. Hara, S. Takao, S. Fukuda, Y. Shimazu, M. Kuwayama and K. Miyazaki: Comparison of Four Rapid Diagnostic Kits Using Immunochromatography to Detect Influenza B Viruses, *Kansenshogaku Zasshi*, 2005,79:803-811.

SYMBOLLEN

	Let op, zie gebruiksaanwijzing		Tests per kit		Catalogusnummer
	Uitsluitend bedoeld voor in vitro diagnostisch gebruik		Bewaren tussen 2-30 °C		Niet hergebruiken
	Niet gebruiken indien verpakking is beschadigd		Partijnummer		Uiterste gebruiksdatum
	Fabrikant		Buffer		

IFU_SW40008_NL_V03202012R02
Datum van herziening: December 2020

