

## GBS Assay (Panther Fusion® System)

Voor *in-vitro*diagnostiek.

Alleen Rx.

### INHOUD

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Algemene informatie</b> .....                            | <b>2</b>  |
| Beoogd gebruik .....  | 2         |
| Samenvatting en uitleg van de test .....                    | 2         |
| Uitgangspunten van de procedure .....                       | 2         |
| Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen .....                | 3         |
| Eisen voor opslag en verwerking van reagentia .....         | 6         |
| Afname en opslag van specimens .....                        | 7         |
| Vervoer van specimens .....                                 | 8         |
| <b>Geleverde reagentia en materialen</b> .....              | <b>8</b>  |
| Benodigde en apart geleverde materialen .....               | 9         |
| <b>Testprocedure voor Panther Fusion-systeem</b> .....      | <b>9</b>  |
| Procedurele opmerkingen .....                               | 10        |
| <b>Kwaliteitscontrole</b> .....                             | <b>11</b> |
| Negatieve en positieve controles .....                      | 11        |
| Interne controle .....                                      | 11        |
| <b>Interpretatie van resultaten</b> .....                   | <b>12</b> |
| <b>Beperkingen</b> .....                                    | <b>13</b> |
| <b>Prestaties van de Panther Fusion System-assay</b> .....  | <b>14</b> |
| Verwachte waarden .....                                     | 14        |
| Reproduceerbaarheid .....                                   | 15        |
| Klinische prestaties .....                                  | 16        |
| Analytische sensitiviteit .....                             | 18        |
| Analytische specificiteit en microbiële interferentie ..... | 18        |
| Interferentie .....   | 21        |
| Overdrachts-/kruisbesmetting .....                          | 22        |
| Nauwkeurigheid van de assay .....                           | 23        |
| <b>Literatuur</b> .....                                     | <b>24</b> |

## Algemene informatie

### Beoogd gebruik

De Panther Fusion® GBS Assay (Panther Fusion® GBS-assay) is een geautomatiseerde kwalitatieve *in-vitro*diagnostische test die gebruik maakt van realtime PCR voor de detectie van Groep B *Streptococcus*-DNA via verrijkte Lim- of Carrot-bouillonkweek van vaginale of rectale uitstrijkjes afgenomen bij vrouwen ante partum na 18-24 uur incubatie.

Deze test wordt uitgevoerd op het Hologic Panther Fusion-systeem en is bedoeld om te helpen bij het bepalen van de GBS-kolonisatiestatus van vrouwen ante partum. Deze test diagnosticeert of controleert de behandeling van GBS-infecties niet. De Panther Fusion GBS-assay levert geen resultaten op met betrekking tot de gevoeligheid. Voor het uitvoeren van gevoeligheidstests zoals aanbevolen voor penicilline-allergische vrouwen zijn kweekisolaten nodig.

### Samenvatting en uitleg van de test

Groep B *Streptococcus* (GBS), *Streptococcus agalactiae*, zijn grampositieve bacteriën die geassocieerd worden met voorbijgaande kolonisatie door het hele lichaam, inclusief, maar niet beperkt tot, de vagina, het gastro-intestinale kanaal en de urethra.<sup>1</sup> Het komt zelden voor dat GBS bij gezonde personen ziekten veroorzaakt, maar het kan ernstige ziekten veroorzaken bij immuungecompromitteerde patiënten, ouderen en pasgeborenen.<sup>2</sup> Het belangrijkste probleem voor de gezondheid is vroegneonatale infectie (early-onset disease, EOD), die binnen 7 dagen na de geboorte optreedt en wordt veroorzaakt door verticale transmissie van moeder op kind tijdens de bevalling. Verticale transmissie vindt plaats bij een opstijgende GBS-kolonisatie in de vagina naar het vruchtwater nadat de bevalling begonnen is en/of wanneer de vliezen breken.<sup>3,4</sup> Pasgeborenen die een early-onset infectie krijgen, vertonen meestal binnen de eerste 24 tot 48 uur na de bevalling ademhalings symptomen of tekenen van sepsis<sup>5</sup>; meningitis wordt ook waargenomen, maar met een lagere frequentie.

De primaire strategie om EOD aan te pakken en te voorkomen is intraveneuze intrapartum-antibiotica (tijdens de bevalling). Deze strategie is uitgebreid bestudeerd en is uiterst effectief gebleken bij het verminderen van de incidentie van verticale transmissie van GBS. Om een intrapartum-antibioticaprotocol effectief toe te passen, is het belangrijk om moeders die daar baat bij hebben nauwkeurig te identificeren. In 2002 en 2010 heeft de CDC haar GBS-preventierichtlijnen geactualiseerd en een universele op cultuur gebaseerde screeningaanpak aanbevolen om te bepalen welke vrouwen kandidaten zijn en intrapartum-antibiotica moeten krijgen.<sup>6,7</sup>

### Uitgangspunten van de procedure

Het Panther Fusion-systeem automatiseert de specimenverwerking, waaronder cellyse, nucleïnezuur-capture, -amplificatie en -detectie voor de Panther Fusion GBS-assay. Een interne controle (IC-X) wordt automatisch aan elk specimen toegevoegd via de working Fusion Capture Reagent-X (wFCR-X) voor controle op onderbrekingen tijdens specimenprocessing, -amplificatie en -detectie door fouten in het reagens of remmende bestanddelen.

**Opmerking:** Het Panther Fusion-systeem voegt de IC-X toe aan de FCR-X. Nadat de IC-X is toegevoegd aan de FCR-X, wordt hiernaar verwezen als wFCR-X.

**Monsterprocessing en nucleïnezuur-capture:** Specimens worden eerst geïncubeerd in een alkaline reagens (Panther Fusion Enhancer Reagent-X; FER-X) om cellyse mogelijk te maken. Het nucleïnezuur dat vrijkomt tijdens de lysisstap hybridiseert met de magnetische deeltjes in de FCR-X. De capturedeeltjes worden vervolgens in een magnetisch veld gescheiden van de restspecimenmatrix door een reeks wasstappen met een mild reinigingsmiddel. Het captured nucleïnezuur wordt vervolgens geëluëerd van de magnetische deeltjes met een reagens met een lage ionsterkte (Panther Fusion Elution Buffer).

**PCR-amplificatie en fluorescentiedetectie:** Een enkele unitdosis PCR-mastermix wordt gereconstitueerd met Panther Fusion Reconstitution Buffer en gecombineerd met het geëluëerd nucleïnezuur in een reageerbuis. PCR-gebaseerde amplificatie van het target treedt op met targetspecifieke forward en reverse primers, waardoor een fluorescentiesignaal wordt gegenereerd. De Panther Fusion GBS-software berekent een cycle threshold-resultaat (Ct, cyclusedrempel) om kwalitatief de aanwezigheid van de analyt te bepalen. De analyttargets en bijbehorende fluorescerende kanalen die bij de Panther Fusion GBS-assay worden gebruikt, staan in onderstaande tabel:







| Analyt           | Gen-gericht         | Kanaal |
|------------------|---------------------|--------|
| GBS              | SIP en Cfb          | FAM    |
| Interne controle | Niet van toepassing | RED677 |

## Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- A. Voor *in-vitro*diagnostiek.
- B. Lees deze gehele bijsluiter en de *Gebruikershandleiding van het Panther Fusion-systeem* zorgvuldig door.
- C. Panther Fusion Enhancer Reagent-X (FER-X) is corrosief, schadelijk bij inslikken en veroorzaakt ernstige brandwonden aan de huid en oogletsel.
- D. Alleen personeel dat adequaat is opgeleid in het gebruik van deze assay en in het omgaan met potentieel besmettelijk materiaal, mag deze procedures uitvoeren. Als er materiaal is gemorst, desinfecteer dan onmiddellijk volgens de toepasselijke procedures binnen de instelling.
- E. De specimens kunnen besmettelijk zijn. Gebruik universele voorzorgsmaatregelen bij het uitvoeren van deze assay. De juiste methoden voor verwerking en afvoer moeten worden vastgesteld door het hoofd van het laboratorium. Alleen personeel dat afdoende is getraind in het verwerken van besmettelijke materialen, mag worden toegestaan om deze diagnostische procedure uit te voeren.<sup>8</sup>
- F. Gebruik alleen de meegeleverde of aangegeven wegwerpartikelen bestemd voor het laboratorium.
- G. Draag poederloze wegwerphandschoenen, oogbescherming en labjassen tijdens het verwerken van specimens en reagentia. Was uw handen grondig na het hanteren van specimens en reagentia.
- H. Werp alle materialen weg die in contact zijn gekomen met specimens en reagentia in overeenstemming met de toepasselijke nationale, internationale en regionale regelgeving.

- I. De vervaldata vermeld op de Aptima Specimen Transfer Tubes hebben betrekking op de overdracht van een monster in de buis en niet op het testen van het monster. Specimens die worden verzameld/overgebracht voorafgaand aan deze vervaldata zijn geldig voor tests op voorwaarde dat zij zijn getransporteerd en opgeslagen in overeenstemming met de juiste bijsluiters, zelfs als deze vervaldata zijn verstreken.
- J. Zorg dat de specimens worden verzonden onder de juiste opslagomstandigheden om hun integriteit te waarborgen. De stabiliteit van de specimens in andere dan de aanbevolen verzendingsomstandigheden is niet geëvalueerd.
- K. Voorkom kruisbesmetting tijdens de stappen waarin de specimens worden verwerkt. Specimens kunnen een extreem hoog niveau aan bacteriën of andere organismen bevatten. Zorg ervoor dat specimenhouders niet met elkaar in contact komen en voer gebruikt materiaal niet af boven open houders. Vervang uw handschoenen als deze met een specimen in contact komen.
- L. Gebruik de reagentia en controles niet na de vervaldatum.
- M. Sla de assaycomponenten op volgens de aanbevolen bewaarcondities. Zie *Eisen voor opslag en verwerking van reagentia* en *Testprocedure voor Panther Fusion-systeem* voor meer informatie.
- N. Er mogen geen assayreagentia of vloeistoffen worden gecombineerd. Flessen voor reagentia of vloeistoffen mogen niet helemaal worden gevuld. Het Panther Fusion-systeem controleert het niveau van de reagentia.
- O. Voorkom microbiële en ribonuclease verontreiniging van reagentia.
- P. De kwaliteitscontrole-eisen moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met lokale, provinciale en/of federale regelgeving of accreditatie-eisen en standaardprocedures voor kwaliteitscontrole van elk laboratorium.
- Q. Gebruik de assaycartridge niet als de verzegeling van de opbergzak is verbroken of als de folie van de assaycartridge niet intact is. Neem contact op met de afdeling Technische Ondersteuning van Hologic als van een van beide sprake is.
- R. Gebruik geen vloeistofpakketten die zijn beschadigd of die lekken. Neem contact op met de afdeling Technische Ondersteuning van Hologic als dat gebeurt.
- S. Hanteer de assaycartridges voorzichtig. Laat de assaycartridges niet vallen en keer deze niet om. Vermijd langdurige blootstelling aan omgevingslicht.
- T. Enkele reagentia van deze kit zijn geëtiketteerd met risico- en veiligheidssymbolen.

**Opmerking:** Informatie met gevarencommunicatie voor de etikettering van wereldwijd in de handel gebrachte producten geeft de classificaties van de Amerikaanse en Europese veiligheidsinformatiebladen (SDS) aan. Voor informatie met gevarencommunicatie die specifiek is voor uw regio raadpleegt u de voor de regio bestemde SDS in de bibliotheek met veiligheidsgegevensbladen via [www.hologicds.com](http://www.hologicds.com).

| <b>US Hazard Information</b>   |  |
|--|--|
|   | <p><b>Panther Fusion Oil</b><br/><i>Polydimethylsiloxane 95-100%</i></p> <p><b>WARNING</b><br/>H315 - Causes skin irritation<br/>H319 - Causes serious eye irritation<br/>P264 - Wash face, hands and any exposed skin thoroughly after handling<br/>P280 - Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection<br/>P305 + P351 + P338 - IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing<br/>P337 + P313 - If eye irritation persists: Get medical advice/attention<br/>P302 + P352 - IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water<br/>P332 + P313 - If skin irritation occurs: Get medical advice/attention<br/>P362 - Take off contaminated clothing and wash before reuse</p>   |
| <br>     | <p><b>Panther Fusion Enhancer Reagent-X (FER-X)</b><br/><i>Lithium Hydroxide Monohydrate 5-10%</i></p> <p><b>DANGER</b><br/>H302 - Harmful if swallowed<br/>H314 - Causes severe skin burns and eye damage<br/>P264 - Wash face, hands and any exposed skin thoroughly after handling<br/>P270 - Do not eat, drink or smoke when using this product<br/>P260 - Do not breathe dust/fume/gas/mist/vapors/spray<br/>P280 - Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection<br/>P305 + P351 + P338 - IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing<br/>P310 - Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician<br/>P303 + P361 + P353 - IF ON SKIN (or hair): Remove/Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower<br/>P363 - Wash contaminated clothing before reuse<br/>P304 + P340 - IF INHALED: Remove victim to fresh air and keep at rest in a position comfortable for breathing<br/>P310 - Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician<br/>P301 + P312 - IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell<br/>P330 - Rinse mouth<br/>P301 + P330 + P331 - IF SWALLOWED: rinse mouth. Do NOT induce vomiting<br/>P405 - Store locked up<br/>Dispose of contents/container to an approved waste disposal plant</p> |
| <b>Europese gevareninformatie</b>  |  |
|   | <p><b>Panther Fusion Oil</b><br/><i>Polydimethylsiloxane 100%</i></p> <p><b>WAARSCHUWING</b><br/>H315 - Veroorzaakt huidirritatie<br/>H319 - Veroorzaakt ernstige oogirritatie</p>   |
| <br> | <p><b>Panther Fusion Enhancer Reagent-X (FER-X)</b><br/><i>LITHIUM HYDROXIDE, MONOHYDRATE 5-10%</i></p> <p><b>GEVAAR</b><br/>H302 - Schadelijk bij inslikken<br/>H314 - Veroorzaakt ernstige brandwonden en oogletsel<br/>P260 - Stof/rook/gas/nevel/damp/spuitnevel niet inademen<br/>P280 - Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen<br/>P303 + P361 + P353 - BIJ CONTACT MET DE HUID (of het haar): verontreinigde kleding onmiddellijk uittrekken - huid met water afspoelen/afdouchen<br/>P305 + P351 + P338 - BIJ CONTACT MET DE OGEN: voorzichtig afspoelen met water gedurende een aantal minuten; contactlenzen verwijderen, indien mogelijk; blijven spoelen<br/>P310 - Onmiddellijk een ANTIGIFCENTRUM of een arts raadplegen<br/>P280 - Oogbescherming/gelaatsbescherming dragen</p>  |

**Eisen voor opslag en verwerking van reagentia**

A. In de onderstaande tabel staan de eisen voor opslag en verwerking voor deze assay vermeld.

| Reagens                                   | Ongeopende opslag | In systeem/<br>Open stabiliteit <sup>1</sup> | Geopende opslag                       |
|---|-------------------|--|---------------------------------------|
| Panther Fusion GBS Assay Cartridge        | 2 °C tot 8 °C     | 60 dagen                                     | 2 °C tot 8 °C <sup>2</sup>            |
| Panther Fusion Capture Reagent-X (FCR-X)  | 15 °C tot 30 °C   | 30 dagen                                     | 15 °C tot 30 °C                       |
| Panther Fusion Enhancer Reagent-X (FER-X) | 15 °C tot 30 °C   | 30 dagen                                     | 15 °C tot 30 °C                       |
| Panther Fusion Internal Control-X (IC-X)  | 2 °C tot 8 °C     | (In wFCR-X)                                  | Niet van toepassing                   |
| Panther Fusion Elution Buffer             | 15 °C tot 30 °C   | 60 dagen                                     | 15 °C tot 30 °C                       |
| Panther Fusion-olie                       | 15 °C tot 30 °C   | 60 dagen                                     | 15 °C tot 30 °C                       |
| Panther Fusion Reconstitution Buffer I    | 15 °C tot 30 °C   | 60 dagen                                     | 15 °C tot 30 °C                       |
| Panther Fusion GBS Positive Control       | 2 °C tot 8 °C     | Wegwerpflacon                                | Niet van toepassing, eenmalig gebruik |
| Panther Fusion Negative Control           | 2 °C tot 8 °C     | Wegwerpflacon                                | Niet van toepassing, eenmalig gebruik |

Wanneer reagentia uit het Panther Fusion-systeem worden gehaald, moeten deze onmiddellijk opnieuw op de juiste opslagtemperatuur worden gebracht.

<sup>1</sup> Stabiliteit in het systeem begint op het moment dat de reagens op het Panther Fusion-systeem wordt geplaatst voor de Panther Fusion GBS-assaycartridge, FCR-X, FER-X en IC-X. Stabiliteit in het systeem begint voor de Panther Fusion Reconstitution Buffer I, Panther Fusion Elution Buffer en Panther Fusion Oil Reagent wanneer de reagensverpakking voor de eerste keer wordt gebruikt.

<sup>2</sup> Wanneer de assaycartridge uit het Panther Fusion-systeem wordt verwijderd, sla deze dan op in een luchtdichte houder met droogmiddel bij de aanbevolen opslagtemperatuur.

- B. wFCR-X en FER-X zijn gedurende 60 dagen stabiel met de dop erop en opgeslagen bij 15 °C tot 30 °C. Niet in de koelkast bewaren.
- C. Voer ongebruikte reagentia waarvan de stabiliteit in het systeem is overschreden af.
- D. Vermijd kruisbesmetting tijdens de verwerking en opslag van reagentia.
- E. **De reagentia mogen niet worden ingevroren.**

## Afname en opslag van specimens

**Specimen:** klinisch materiaal afgenomen bij een patiënt geplaatst in een geschikt transportsysteem.

**Monsters:** een algemenere term om elk materiaal voor testen op het Panther Fusion-systeem te beschrijven waaronder specimens en controles.

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

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

### A. Afname en verrijking van specimen

1. Neem vaginaal/rectaal uitstrijkje(s) af volgens de standaardtechniek met een gevlokt wattenstaafje. Plaats het staafjespecimen onmiddellijk in niet-nutritieve media (Liquid Stuart's of Amies).
2. Na afname kunnen de staafjes tot 48 uur bij 15 °C tot 30 °C worden bewaard.
3. Inoculeer het (de) staafje(s) rechtstreeks in de gewenste verrijkingbouillon (Lim of Carrot).
4. Incubeer aëroob gedurende 18 tot 24 uur bij 35 °C tot 37 °C volgens de standaardtechniek.
5. Na verrijking kan het specimen onder een van de volgende omstandigheden worden bewaard:
  - 15 °C tot 30 °C tot maximaal 24 uur; of
  - 2 °C tot 8 °C tot maximaal 5 dagen.

### B. Processing van het specimen

1. Voorafgaand aan het testen op het Panther Fusion-systeem, moet het verrijkte specimen opnieuw worden gesuspendeerd en moet 1 mL van het specimen worden overgebracht naar de Aptima Specimen Transfer Tube (specimentransferbuis) met 2,9 mL Specimen Transport Medium (STM).
2. Na de overdracht kan het specimen onder een van de volgende omstandigheden worden bewaard:
  - 15 °C tot 30 °C tot maximaal 72 uur; of
  - 2 °C tot 8 °C tot maximaal 5 dagen.

**Opmerking:** *Het wordt aangeraden om het specimen dat is overgebracht naar de Aptima Specimen Transfer Tube afgesloten en rechtop in een rek te bewaren.*

### C. Opslag van monsters na het testen

1. Monsters mogen in het Panther Fusion-systeem blijven zitten of later worden verwijderd en getest zolang de totale tijd in het systeem de opslagconditie zoals beschreven in Stap B niet wordt overschreden.
2. Verwijderde monsters moeten worden afgedekt met een nieuwe, schone plasticfolie of foliebarrière.

3. Als geteste monsters moeten worden vervoerd, verwijder dan de doorprikbare dop en plaats er een nieuwe niet-doorprikbare dop op. Als monsters moeten worden vervoerd voor tests op een andere locatie, dan moeten de aanbevolen temperaturen worden gehandhaafd. Voordat de dop van eerder geteste en opnieuw afgesloten monsters wordt verwijderd, moet de specimenbuis gedurende 5 minuten bij 420 RCF (relatieve centrifugale kracht) worden gecentrifugeerd om alle vloeistoffen naar de bodem van de buis te brengen. Vermijd opspatten en kruisbesmetting.

## Vervoer van specimens

De specimens moeten onder dezelfde omstandigheden worden bewaard als beschreven in *Afname en opslag van specimens*.

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

## Geleverde reagentia en materialen

### Assay-verpakking

| Componenten <sup>1</sup>  | Cat. Nr.  | Opslag          |
|---|-----------|-----------------|
| <b>Panther Fusion GBS Assay Cartridges 96 Tests</b><br>Panther Fusion GBS-assaycartridge, 12 tests, 8 per doos  | PRD-04484 | 2 °C tot 8 °C   |
| <b>Panther Fusion GBS Assay Controls</b><br>Panther Fusion GBS Positive Control tube, 5 per doos<br>Panther Fusion Negative Control tube, 5 per doos                                      | PRD-04485 | 2 °C tot 8 °C   |
| <b>Panther Fusion Internal Control-X 960 Tests</b><br>Panther Fusion Internal Control-X tube, 4 per doos  | PRD-04476 | 2 °C tot 8 °C   |
| <b>Panther Fusion Extraction Reagent-X 960 Tests</b><br>Panther Fusion Capture Reagent-X bottle, 240 tests, 4 per doos<br>Panther Fusion Enhancer Reagent-X bottle, 240 tests, 4 per doos | PRD-04477 | 15 °C tot 30 °C |
| <b>Panther Fusion Elution Buffer 2400 Tests</b><br>Panther Fusion Elution Buffer (pakket), 1200 tests, 2 per doos   | PRD-04334 | 15 °C tot 30 °C |
| <b>Panther Fusion Reconstitution Buffer I 1920 Tests</b><br>Panther Fusion Reconstitution Buffer I, 960 Tests, 2 per doos   | PRD-04333 | 15 °C tot 30 °C |
| <b>Panther Fusion Oil Reagent 1920 Tests</b><br>Panther Fusion Oil Reagent, 960 tests, 2 per doos   | PRD-04335 | 15 °C tot 30 °C |

<sup>1</sup> Componenten kunnen ook in de volgende bundels worden besteld:

Panther Fusion Universal Fluids Kit (pakket), PRD-04430, bevat 1 Panther Fusion Oil en Panther Fusion Elution Buffer.



## Benodigde en apart geleverde materialen

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

| Materiaal  | Cat. Nr.                  |
|--|---------------------------|
| Panther System   | 303095                    |
| Panther Fusion-module  | PRD-04173                 |
| Panther Fusion System  | PRD-04172                 |
| Aptima Assay Fluids Kit (pakket)<br>(Aptima Wash Solution, Aptima Buffer voor Deactivation Fluid en Aptima Oil Reagent)  | 303014<br>(1000 tests)    |
| Multi-tube units (MTUs, uit meerdere buisjes bestaande eenheden)   | 104772-02                 |
| Panther-afvalzakpakket   | 902731                    |
| Panther-afvalbakdeksel   | 504405                    |
| Of Panther System Run Kit voor Realtime Assays<br>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels en assayvloeistoffen   | PRD-03455<br>(5000 tests) |
| Of Panther System Run Kit<br>(tijdens het uitvoeren van TMA-assays op hetzelfde moment als het uitvoeren van<br>realtime TMA-assays)<br>bevat MTU's, afvalzakken, afvalbakdeksels, automatische detectie* en assayvloeistoffen | 303096<br>(5000 tests)    |
| Panther Fusion-buizenrekken, 1008 tests, 18 rekken per doos  | PRD-04000                 |
| Wegwerpbare tips voor vloeistofhantering (Liquid Handling, LiHa), 1000 µL  | 10612513 (Tecan)          |
| Aptima Specimen Transfer Kit (transportkit)  | 301154C                   |
| Aptima-doorprikbare doppen (optioneel)   | 105668                    |
| Niet-doorprikbare reservedoppen (optioneel)  | 103.036A                  |
| Reservedoppen voor extractiereagensflessen   | CL0040                    |
| P1000-pipet en tips met hydrofobe afsluitingen   | —                         |
| Bleekmiddel, 5% tot 7% (0,7 M tot 1,0 M) natriumhypochlorietoplossing  | —                         |
| Poederloze wegwerphandschoenen   | —                         |

\*Alleen nodig voor Panther Aptima TMA-assays.

## Testprocedure voor Panther Fusion-systeem

**Opmerking:** Raadpleeg de Gebruikershandleiding van het Panther Fusion-systeem voor meer informatie over procedures.

### A. Voorbereiding werkgebied

1. Veeg de werkoppervlakken af met 2,5% tot 3,5% (0,35 M tot 0,5 M) natriumhypochlorietoplossing. Laat de natriumhypochlorietoplossing ten minste 1 minuut intrekken en spoel de werkoppervlakken daarna af met gedeïoniseerd (DI) water. De natriumhypochlorietoplossing mag niet opdrogen. Bedek het tafelblad met schone, absorberende laboratoriumtafelkleden met een plastic achterkant.
2. Reinig een apart deel van het werkoppervlak waar monsters worden voorbereid volgens de procedure zoals beschreven in stap A.1.

## B. Prepareren van het reagens

1. Haal de flessen IC-X, FCR-X en FER-X uit de opslag.
2. Open de flessen IC-X, FCR-X en FER-X en gooi de doppen weg. Open de TCR-deur bovenaan in het Panther Fusion-systeem.
3. Plaats de IC-X-, FCR-X- en FER-X-flessen in de juiste posities op de TCR-carrousel.
4. Sluit de TCR-deur.

**Opmerking:** Het Panther Fusion-systeem voegt IC-X toe aan de FCR-X. Nadat de IC-X is toegevoegd aan de FCR-X, wordt het wFCR-X genoemd. Indien de FCR-X en FER-X uit het systeem worden verwijderd, gebruik dan nieuwe doppen en sla onmiddellijk op volgens de juiste opslagcondities.

## C. Hanteren van specimens

**Opmerking:** Prepareer de specimens volgens de instructies voor processing van het specimen in het hoofdstuk Afname en opslag van specimens voordat u de specimens in het Panther Fusion-systeem plaatst.

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

**Opmerking:** Om een processingfout te vermijden, dient u ervoor te zorgen dat er een gepast volume aan specimen aan de Aptima Specimen Transfer Tube wordt toegevoegd. Wanneer 1 mL aan verrijkte kweekspecimen wordt toegevoegd aan de Aptima Specimen Transfer Tube, beschikt u over voldoende volume om 3 nucleïnezuurextracties uit te voeren.

## D. Voorbereiding van het systeem

Voor instructies over het instellen van het Panther Fusion-systeem inclusief het laden van monsters, reagentia, assaycartridges en universele vloeistoffen zie de *Gebruikershandleiding van het Panther Fusion-systeem*.

## Procedurele opmerkingen

## A. Controles

1. De Panther Fusion GBS Positive Control en de Panther Fusion Negative Control kunnen in elke rekpositie en in elke rij van het monstercompartiment op het Panther Fusion-systeem worden geplaatst.
2. Wanneer de controlebuizen zijn gepipetteerd en voor de Panther Fusion GBS-assay worden geprocessed, zijn deze tot 30 dagen actief (de frequentie van de controles wordt door een beheerder geconfigureerd) tenzij de resultaten van de controle ongeldig zijn of wanneer een nieuwe lot assaycartridges wordt geladen.
3. Elke controlebuis kan slechts één keer worden getest.
4. Specimens van patiënten kunnen worden gepipetteerd wanneer aan een van de volgende twee voorwaarden wordt voldaan:
  - a. Geldige resultaten voor de controles worden in het systeem geregistreerd.
  - b. Op het systeem worden op dit moment een paar controles verwerkt.

## Kwaliteitscontrole

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

### Negatieve en positieve controles

Voor geldige resultaten moet een set assaycontroles worden getest. Elke keer dat een nieuwe lot assaycartridges in het Panther Fusion-systeem wordt geladen of wanneer de vervaldatum van de huidige lot aan geldige controles voor een actieve cartridgepartij is verstreken, moet een replicate van de negatieve assaycontrole en positieve assaycontrole worden getest.

Het Panther Fusion-systeem is geconfigureerd om assaycontroles uit te voeren op een door de beheerder gespecificeerde interval met een maximum van 30 dagen. De software op het Panther Fusion-systeem waarschuwt de gebruiker wanneer er assaycontroles nodig zijn en start geen nieuwe tests voordat de assaycontroles geladen zijn en de verwerking ervan is begonnen.

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

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

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

### Interne controle

Tijdens de automatische monsterprocessing op het Panther Fusion-systeem wordt aan elk monster een interne controle toegevoegd. Tijdens de processing worden de acceptatiecriteria voor interne controle automatisch door de software van het Panther Fusion-systeem gecontroleerd. Detectie van de interne controle is voor monsters die positief zijn voor GBS geen vereiste. In alle monsters die negatief zijn voor GBS, moet de interne controle worden gedetecteerd. Monsters die niet aan die criteria voldoen, worden als ongeldig gemeld. Elk monster met een ongeldig resultaat moet opnieuw worden getest.

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

## Interpretatie van resultaten

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

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

*Tabel 1: Interpretatie van resultaten*

| <b>GBS-resultaat</b>  | <b>IC-resultaat</b> | <b>Interpretatie</b>   |
|-----------------------|---------------------|--|
| Negatief              | Geldig              | GBS niet aangetroffen.   |
| Positief <sup>1</sup> | Geldig              | GBS aangetroffen.  |
| Ongeldig <sup>2</sup> | Ongeldig            | Ongeldig. Er is een fout opgetreden bij het genereren van het resultaat. Test het monster opnieuw. |

Ct = cycle threshold (cyclusdrempel), IC = internal control (interne controle)

<sup>1</sup> Monsters met een GBS (FAM) Ct-waarde minder dan de FAM Ct-drempel van 40 worden als GBS-positief gerapporteerd.

<sup>2</sup> Samples met een GBS (FAM) Ct-waarde groter dan de FAM Ct-drempel van 40 en een IC (RED677) Ct-waarde groter dan de RED677 Ct-drempel van 38 worden als ongeldig gerapporteerd.

## Beperkingen

- A. Deze assay mag alleen gebruikt worden door personeel dat training in de procedure heeft gehad. Het niet naleven van deze instructies kan tot foutieve resultaten leiden.
- B. Betrouwbare resultaten zijn afhankelijk van een adequate afname, transport, opslag en verwerking van specimen.
- C. Vervuiling kan worden voorkomen door naleving van goede laboratoriumpraktijken en de procedures die in deze bijsluiters staan aangegeven.
- D. De Panther Fusion GBS-assay is uitsluitend bestemd voor laboratoriumgebruik in een ziekenhuis-, klinische, referentie- of staatslaboratorium. Het apparaat is niet bedoeld voor gebruik door point-of-care.
- E. Een positief testresultaat duidt niet noodzakelijkerwijs op de aanwezigheid van levensvatbare organismen. Het is echter een aanname voor de aanwezigheid van Groep B *Streptococcus* DNA.
- F. Negatieve resultaten sluiten de aanwezigheid van GBS niet uit en dienen niet te worden gebruikt als enige basis voor behandeling of andere beslissingen over het patiëntbeheer.
- G. GBS-kolonisatie tijdens de zwangerschap kan met intermitterend (met tussenpozen), persistent (aanhoudend) of transiënt (van voorbijgaande aard) zijn. De klinische bruikbaarheid van GBS-screening neemt af wanneer tests meer dan 5 weken voorafgaand aan de bevalling worden uitgevoerd.
- H. De Panther Fusion GBS-assay levert geen resultaten op met betrekking tot de gevoeligheid. Voor het uitvoeren van gevoeligheidstests zoals aanbevolen voor penicilline-allergische vrouwen zijn kweekisolaten nodig.
- I. Mutaties in primer/probe-bindingsregio's kunnen de detectie met behulp van de Panther Fusion GBS-assay beïnvloeden.
- J. Resultaten van de Panther Fusion GBS-assay zoals geïmplementeerd op het Panther Fusion-systeem moeten worden gebruikt als aanvulling op klinische observaties en andere informatie die beschikbaar is voor de arts. De test is niet bedoeld om dragers van Groep B *Streptococcus* te onderscheiden van die met streptokokkenziekte. De testresultaten kunnen worden beïnvloed door gelijktijdige antibioticatherapie, aangezien GBS-DNA na antimicrobiële therapie mogelijk nog steeds wordt gedetecteerd.
- K. Gebruik van de assay voor andere klinische specimen dan de gespecificeerde werd niet geëvalueerd en hiervoor zijn geen prestatiekenmerken vastgesteld.

## Prestaties van de Panther Fusion System-assay

### Verwachte waarden

De prestaties van de Panther Fusion GBS-assay werden geëvalueerd in een prospectieve klinische studie van vaginale/rectale uitstrijkspecimens van vrouwen ante partum op drie locaties in de Verenigde Staten. Over het algemeen was de prevalentie van GBS-kolonisatie zoals bepaald door de Panther Fusion GBS-assay 24,2% (229/947); overwegende dat de prevalentie door conventionele kweek 21,4% (203/947) was, zoals blijkt uit Tabel 2.

Tabel 2: Panther Fusion GBS-assay en kweekprevalentie

| Kweekmedium     | Klinische site | N   | Panther Fusion GBS Assay |               | Conventionele kweek |               |
|-----------------|----------------|-----|--------------------------|---------------|---------------------|---------------|
|                 |                |     | N-Positief               | % Prevalentie | N-Positief          | % Prevalentie |
| Lim-bouillon    | 1              | 300 | 65                       | 21,7%         | 60                  | 20,0%         |
|                 | 2              | 343 | 71                       | 20,7%         | 60                  | 17,5%         |
|                 | Algemeen       | 643 | 136                      | 21,2%         | 120                 | 18,7%         |
| Carrot-bouillon | 3              | 304 | 93                       | 30,6%         | 83                  | 27,3%         |
| Gecombineerd    | Algemeen       | 947 | 229                      | 24,2%         | 203                 | 21,4%         |

## Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid van de Panther Fusion GBS-assay werd geëvalueerd op drie locaties in de Verenigde Staten met behulp van zeven panelleden. De tests werden uitgevoerd met behulp van een partij testreagentia en zes gebruikers (twee op elke locatie). Op elke locatie werd twee keer per dag getest gedurende vijf niet-opeenvolgende dagen. Elke run werd bij elk panellid drie keer herhaald. Met behulp van de Lim-bouillonmatrix werd een negatief panellid aangemaakt. Positieve panelleden werden gecreëerd door GBS te spiken bij 1-2X LoD (detectielimiet, laag-positief) of 3X LoD (matig-positief) aan concentraties van de doelanalyt in de Lim-bouillonmatrix. De overeenkomst met het verwachte resultaat was 100% voor de negatieve en matig-positieve panelleden en  $\geq 98,9\%$  voor de laag-positieve panelleden voor de drie beoordeelde GBS-stammen (serotypen III, V en niet-hemolytisch isolaat - NH), zoals getoond in Tabel 3.

Tabel 3: Overeenkomst van Panther Fusion GBS Assay-resultaten met verwachte resultaten

| Beschrijving    | Panels        |                       | Verwacht Resultaat | Percentuele overeenkomst met verwacht resultaat |                        |
|-----------------|---------------|-----------------------|--------------------|---|------------------------|
|                 | Samenstelling | Concentratie (CFU/mL) | GBS                | N   | % (95%CI)              |
| GBS III Low Pos | 1-2X LoD      | 262                   | +                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |
| GBS III Mod Pos | 3X LoD        | 504                   | +                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |
| GBS V Low Pos   | 1-2X LoD      | 188                   | +                  | 89/90   | 98,9<br>(94,0 - 99,8%) |
| GBS V Mod Pos   | 3X LoD        | 367                   | +                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |
| GBS NH Low Pos  | 1-2X LoD      | 523                   | +                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |
| GBS NH Mod Pos  | 3X LoD        | 900                   | +                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |
| Neg             | Negatief      | N.v.t.                | -                  | 90/90   | 100<br>(95,9 - 100%)   |

CI = Score confidence interval (score betrouwbaarheidsinterval), LoD = limit of detection (detectielimiet), N/A = not applicable (niet van toepassing), Mod = moderate (matig), Neg = negative (negatief), Pos = positive (positief).

De totale variabiliteit van het GBS-sigitaal gemeten als %CV varieerde van 1,51% tot 2,25% bij laag- en matig-positieve panelleden. Voor alle variatiebronnen, met uitzondering van reeksen, bedroegen de %CV-waarden  $\leq 1,33\%$ , zoals aangegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Signaalvariabiliteit van de Panther Fusion GBS-assay per panellid

| Beschrijving van panel | N  | Gemiddelde Ct | Tussen locaties |        | Tussen gebruikers |        | Tussen dagen |        | Tussen runs |        | Binnen runs |        | Totaal |        |
|------------------------|----|---------------|-----------------|--------|-------------------|--------|--------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------|--------|
|                        |    |               | SD              | CV (%) | SD                | CV (%) | SD           | CV (%) | SD          | CV (%) | SD          | CV (%) | SD     | CV (%) |
| GBS III Low Pos        | 90 | 37,1          | 0,49            | 1,33%  | 0,47              | 1,26%  | 0,18         | 0,48%  | 0,14        | 0,37%  | 0,55        | 1,47%  | 0,77   | 2,09%  |
| GBS III Mod Pos        | 90 | 36,2          | 0,45            | 1,24%  | 0,41              | 1,12%  | 0,15         | 0,41%  | 0,05        | 0,14%  | 0,42        | 1,15%  | 0,66   | 1,81%  |
| GBS V Low Pos          | 90 | 37,3          | 0,44            | 1,17%  | 0,41              | 1,09%  | 0,09         | 0,23%  | 0,11        | 0,31%  | 0,68        | 1,82%  | 0,84   | 2,25%  |
| GBS V Mod Pos          | 90 | 36,3          | 0,31            | 0,84%  | 0,31              | 0,85%  | 0,26         | 0,72%  | 0,08        | 0,23%  | 0,48        | 1,33%  | 0,61   | 1,69%  |
| GBS NH Low Pos         | 90 | 36,2          | 0,27            | 0,75%  | 0,27              | 0,74%  | 0,14         | 0,40%  | 0,10        | 0,28%  | 0,50        | 1,37%  | 0,58   | 1,61%  |
| GBS NH Mod Pos         | 90 | 35,4          | 0,20            | 0,57%  | 0,20              | 0,55%  | 0,16         | 0,45%  | 0,03        | 0,08%  | 0,46        | 1,31%  | 0,53   | 1,51%  |
| Negatief               | 90 | 31,9          | 0,32            | 1,00%  | 0,30              | 0,95%  | 0,06         | 0,20%  | 0,16        | 0,50%  | 0,26        | 0,83%  | 0,56   | 1,77%  |

Ct = threshold cycle (cyclusedrempel), CV = coefficient of variation (variatioëfficiënt), Pos = positive (positief), SD = standard deviation (standaarddeviatie).

De signaalvariabiliteit, gemeten als %CV, was  $\leq 1,35\%$  tussen de locaties/operatoren, tussen dagen/lopen, of in het algemeen voor de Panther Fusion GBS-assay, positieve en negatieve controle, zoals aangetoond in Tabel 5.

Tabel 5: Signaalvariabiliteit van de Panther Fusion GBS-assaycontroles

| Controle | N  | Gemiddelde Ct | Tussen Sites/ Operators |        | Tussen Dagen/ Runs |        | Totaal |        |
|----------|----|---------------|-------------------------|--------|--------------------|--------|--------|--------|
|          |    |               | SD                      | CV (%) | SD                 | CV (%) | SD     | CV (%) |
| Positief | 15 | 31,9          | 0,17                    | 0,53%  | 0,10               | 0,32%  | 0,22   | 0,70%  |
| Negatief | 15 | 28,3          | 0,20                    | 0,72%  | 0,27               | 0,94%  | 0,38   | 1,35%  |

Ct = threshold cycle (cyclusedrempel), CV = coefficient of variation (variatioëfficiënt), Pos = positive (positief), SD = standard deviation (standaarddeviatie).

## Klinische prestaties

Een prospectieve multicentrische studie werd uitgevoerd met gebruik van resterende verrijkte kweekmonsters (Lim-bouillon en Carrot-bouillon) van specimens van vaginale/rectale uitstrijkjes die bij vrouwen ante partum werden afgenomen tijdens een routinematige GBS-screening. In totaal werden 947 specimens getest met zowel de referentiekweekmethode als de Panther Fusion GBS-assay en werden de klinische gevoeligheid en specificiteit bepaald. De resultaten worden getoond in tabel 6, 7 en 8.



Tabel 6: Specimens Lim-bouillon

| Lim-bouillon                  |          | Referentiemethode                       |                 |        |
|-------------------------------|----------|---|-----------------|--------|
|                               |          | Positief                                | Negatief        | Totaal |
| Panther Fusion GBS Assay      | Positief | 120                                     | 16 <sup>1</sup> | 136    |
|                               | Negatief | 0                                       | 507             | 507    |
|                               | Totaal   | 120                                     | 523             | 643    |
| Gevoeligheid                  |          | 120/120 = 100% (95% CI: 96,9% - 100%)   |                 |        |
| Specificiteit                 |          | 507/523 = 96,9% (95% CI: 95,1% - 98,1%) |                 |        |
| Positief voorspellende waarde |          | 120/136 = 88,2% (95% CI: 81,7% - 92,6%) |                 |        |
| Negatief voorspellende waarde |          | 507/507 = 100% (95% CI: 99,3% - 100%)   |                 |        |

CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)

<sup>1</sup> Van 16 valse positieven, waren 14 (87,5%) positief op de Becton Dickinson BD MAX GBS-assay.

Tabel 7: Specimens Carrot-bouillon

| Carrot-bouillon               |          | Referentiemethode                       |          |        |
|-------------------------------|----------|---|----------|--------|
|                               |          | Positief                                | Negatief | Totaal |
| Panther Fusion GBS Assay      | Positief | 83                                      | 10       | 93     |
|                               | Negatief | 0                                       | 211      | 211    |
|                               | Totaal   | 83                                      | 221      | 304    |
| Gevoeligheid                  |          | 83/83 = 100% (95% CI: 95,6% - 100%)     |          |        |
| Specificiteit                 |          | 211/221 = 95,5% (95% CI: 91,9% - 97,5%) |          |        |
| Positief voorspellende waarde |          | 83/93 = 89,3% (95% CI: 81,3% - 94,1%)   |          |        |
| Negatief voorspellende waarde |          | 211/211 = 100% (95% CI: 98,2% - 100%)   |          |        |

CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval)

Tabel 8: Specimens gecombineerd Lim-bouillon en Carrot-bouillon

| Gecombineerd Lim- en Carrot-bouillon |          | Referentiemethode                       |          |        |
|--------------------------------------|----------|---|----------|--------|
|                                      |          | Positief                                | Negatief | Totaal |
| Panther Fusion GBS Assay             | Positief | 203                                     | 26       | 229    |
|                                      | Negatief | 0                                       | 718      | 718    |
|                                      | Totaal   | 203                                     | 744      | 947    |
| Gevoeligheid                         |          | 203/203 = 100% (95% CI: 98,1% - 100%)   |          |        |
| Specificiteit                        |          | 718/744 = 96,5% (95% CI: 94,9% - 97,6%) |          |        |
| Positief voorspellende waarde        |          | 203/229 = 88,7% (95% CI: 83,9% - 92,1%) |          |        |
| Negatief voorspellende waarde        |          | 718/718 = 100% (95% CI: 99,5% - 100%)   |          |        |

CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval).

## Analytische sensitiviteit

De analytische gevoeligheid (LoD) van de Panther Fusion GBS-assay werd bepaald door seriële verdunningen van 11 GBS-serotypen en één niet-hemolytisch (NH) isolaat te testen in de Limbouillon negatieve klinische matrix. Dertig replicates werden getest met elk van de drie reagenspartijen voor een gecombineerd totaal van 90 replicates per verdunning. Probitanalyse werd uitgevoerd voor elke reagenspartij met de gerapporteerde 95% LoD op basis van de slechtste schatting, zoals weergegeven in Tabel 9. Targetspecifieke LoD-concentraties werden geverifieerd door het testen van nog eens 20 herhalingen met één reagenspartij.

Tabel 9: GBS Limit of Detection (LoD, detectielimiet)

| GBS-Serotype | 95% LoD in CFU/mL (95% CI) |
|--------------|----------------------------|
| Ia           | 137,4 (103,7 - 209,7)      |
| Ib           | 140,5 (100,6 - 234,7)      |
| Ic           | 136,3 (99,2 - 220,5)       |
| II           | 179,0 (135,1 - 276,2)      |
| III          | 168,0 (125,2 - 261,5)      |
| IV           | 84,0 (63,0 - 130,4)        |
| V            | 122,3 (92,2 - 186,8)       |
| VI           | 282,0 (201,9 - 475,8)      |
| VII          | 250,8 (180,2 - 424,8)      |
| VIII         | 231,3 (167,3 - 380,9)      |
| IX           | 301,0 (202,0 - 567,7)      |
| NH           | 300,2 (212,0 - 523,0)      |

CFU = colony forming units (kolonievormende eenheden), CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval), NH = non-hemolytic (niet-hemolytisch).

## Analytische specificiteit en microbiële interferentie

De analytische specificiteit van de Panther Fusion GBS-assay werd geëvalueerd door het testen van een panel van 110 micro-organismen (zoals vermeld in Tabel 10), bestaande uit virale, bacteriële, schimmel-, parasiet-, protozoan- en giststammen die pathogenen of flora vertegenwoordigen die gewoonlijk aanwezig zijn in het vaginale/rectale kanaal of verwant zijn aan de GBS-familie. Bacteriën en gist werden getest bij concentraties van  $1 \times 10^6$  CFU/mL, tenzij anders aangegeven. Virussen, schimmels, parasieten en protozoën werden getest bij  $1 \times 10^5$  PFU/mL, tenzij anders genoteerd. Organismen werden zowel met als zonder gespiked GBS-analyt in een concentratie van 3X LoD getest. Geen van de geteste stoffen bleek effect te hebben op de prestaties van de Panther Fusion GBS-assay.

Tabel 10: Micro-organismen en geëvalueerde concentraties

| Pathogeen  | Concentratie*<br>(CFU/mL of PFU/mL) | Pathogeen  | Concentratie*<br>(CFU/mL of PFU/mL) |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <i>Bacillus cereus</i>   | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus anginosus</i>                           | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Yersinia enterocolitica</i> subsp.<br><i>enterocolitica</i> | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Prevotella oralis</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Anaerococcus prevotii</i>                                   | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus canis</i>                               | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Propionibacterium acnes</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp.<br><i>lactis</i> | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Clostridium difficile</i>                                   | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Corynebacterium sp (genitalium)</i>                   | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Bifidobacterium adolescentis</i><br><i>Reuter</i>           | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus pneumoniae</i><br>(orale groep)         | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Candida albicans</i> (NIH 3147)                             | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus mutans</i><br>(orale groep)             | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Candida glabrata</i> (CBS 138)                              | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Corynebacterium urealyticum</i>                       | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Candida tropicalis</i>                                      | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Lactobacillus reuteri</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i>                                 | 1x10 <sup>5</sup> *                 | <i>Lactobacillus sp.</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                   | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Lactobacillus casei</i>                               | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Proteus mirabilis</i>                                       | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Lactobacillus acidophilus</i>                         | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Alcaligenes faecalis</i>                                    | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus gordonii</i><br>(orale groep)           | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                                  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Bulkholderia cepacia</i>                              | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                            | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Aeromonas hydrophila</i>                              | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Campylobacter jejuni</i>                                    | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Moraxella atlantae</i>                                | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Providencia stuartii</i>                                    | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Prevotella bivia</i>                                  | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Micrococcus luteus</i>                                      | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Pasteurella aerogenes</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Rhodococcus equi</i>                                  | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                   | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Listeria monocytogenes</i>                            | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Lactobacillus gasseri</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                            | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i>                    | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Proteus vulgaris</i>  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Atopobium vaginae</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Toxoplasma gondii</i>                                       | 1x10 <sup>5</sup> *                 | <i>Bifidobacterium brevis</i>                            | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Enterococcus faecium</i>                                    | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Abiotropha defectiva</i>                              | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Escherichia coli</i>  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Anaerococcus tetradius</i>                            | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                                    | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Finexgoldia magna</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Morganella morganii</i>                                     | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Peptostreptococcus anaerobius</i>                     | 1x10 <sup>6</sup>                   |

Tabel 10: Micro-organismen en geëvalueerde concentraties (vervolg)

| Pathoogeen   | Concentratie*<br>(CFU/mL of PFU/mL) | Pathoogeen   | Concentratie*<br>(CFU/mL of PFU/mL) |
|--|-------------------------------------|--|-------------------------------------|
| <i>Shigella flexneri</i>                           | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Anaerococcus lactolyticus</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i><br>(groep A)         | 1x10 <sup>6</sup>                   | Human herpesvirus 4 (EBV)  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Streptococcus ratti</i>                         | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Bacteroides fragilis</i>                                      | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>                  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Bordetella pertussis</i>                                      | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                     | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Chlamydia trachomatis</i>                                     | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                       | 1x10 <sup>6</sup>                   | Human herpesvirus 5 (CMV)  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Hafnia alvei</i>  | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Shigella sonnei</i>                             | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Trichomonas vaginalis</i>                                     | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Citrobacter freundii</i>                        | 1x10 <sup>6</sup>                   | Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)                           | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Enterococcus gallinarum</i>                     | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Moraxella catarrhalis</i>                                     | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>                       | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Mycoplasma genitalium</i>                                     | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                      | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Prevotella melaninogenica</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus criceti</i>                       | 1x10 <sup>6</sup>                   | Rubellavirus   | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                      | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Serratia marcescens</i>                                       | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                          | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus intermedius</i>                                 | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus bovis</i> (groep D)               | 1x10 <sup>6</sup>                   | Human Papilloma Virus Type 16 (HPV16)                            | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Streptococcus parasanguinis</i>                 | 1x10 <sup>6</sup>                   | Hepatitis-B-virus  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Streptococcus equi subsp. equi</i><br>(groep D) | 1x10 <sup>6</sup>                   | Hepatitis-C-virus  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Enterococcus durans</i>                         | 1x10 <sup>6</sup>                   | Herpes-simplex-virus -1 (HSV-1)                                  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Lactobacillus plantarum</i>                     | 1x10 <sup>6</sup>                   | Herpes-simplex-virus -2 (HSV-2)                                  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i>                  | 1x10 <sup>6</sup>                   | Human herpesvirus 3 (VZV)  | 1x10 <sup>5</sup> *                 |
| <i>Streptococcus constellatus</i>                  | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Arcanobacterium pyogenes</i>                                  | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus oralis</i><br>(orale groep)       | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Mobiluncus curtisii subsp. curtisii</i>                       | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Bacillus coagulans</i>                          | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Gardnerella vaginalis</i>                                     | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus pseudoporcinus</i>                | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Salmonella enterica subsp. enterica ser. dublin</i> (groep D) | 1x10 <sup>6</sup>                   |
| <i>Streptococcus mitis</i><br>(orale groep)        | 1x10 <sup>6</sup>                   | <i>Streptococcus acidominus</i>                                  | 1x10 <sup>6</sup>                   |

CFU = colony-forming units (kolonievormende eenheden), PFU = plaque-forming units (plaquevormende eenheden).

\* Micro-organismen die als geëxtraheerd DNA werden geëvalueerd, werden in kopieën/mL getest.

## Interferentie

Vruchtwater, bloed, urine, ontlasting en andere mogelijk storende endogene en exogene stoffen die aanwezig kunnen zijn in vaginale/rectale specimens werden in de Panther Fusion GBS-assay geëvalueerd. Aan de klinisch negatieve Lim-bouillonmatrix werden concentraties toegevoegd die groter waren dan de klinisch relevante hoeveelheden van de potentieel storende stoffen en in een 3X LoD-concentratie ongespiked of met GBS-analyt gespiked getest. De substanties bestonden uit actuele medicatie, glijmiddelen, deodorants, laxeermiddelen en contraceptiva, zoals getoond in Tabel 11.

Alle geteste stoffen bleken geen effect te hebben op de prestaties van de Panther Fusion GBS-assay.

Tabel 11: Potentieel storende stoffen

| Stof  | Bestanddelen  | Concentratie |
|---|---|--------------|
| Menselijk vruchtwater                                     | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Menselijk volbloed EDTA                                   | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Menselijk volbloed Na-citraat                             | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Menselijk serum   | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Menselijk urinemonster                                    | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Menselijk faecesmonster                                   | N.v.t.  | 4% v/v       |
| Plaatselijke aambeienzalf (H-crème preparaat)             | Minerale olie, petrolatum, fenylephrine HCl   | 3,4% w/v     |
| Anti-diarree, geneesmiddel (Pepto Bismol)                 | Bismut-subsalicylaat  | 4% v/v       |
| Persoonlijk glijmiddel (K-Y Jelly persoonlijk glijmiddel) | Glycerinen, methylparabenen, propylparabenen  | 2,2% w/v     |
| Glijmiddel, gel (Aquagel)                                 | N.v.t.  | 2,1% w/v     |
| Vaginale jeukremmende crème (OTC) (Vagisil)               | Benzocaïne, resorcinol  | 3,9% w/v     |
| Vaginale jeukremmende crème (OTC) (Gyno-Daktarin)         | Miconazolnitraat  | 3,8% w/v     |
| Vaginale schimmelwerende crème (OTC) (Monistat)           | Miconazolnitraat  | 3,1% w/v     |
| Vaginale schimmelwerende gel                              | <i>Candida albicans</i> 27X HPUS, <i>Candida parapsilosis</i> 27X HPUS, <i>Pulsatilla</i> 27X HPUS  | 3,0% w/v     |
| Anti-diarreecapsule (Kaopectate)                          | Bismut-subsalicylaat  | 1,1% w/v     |
| Deodorantpoeder (Vagisil)                                 | Gemodificeerd maïszetmeel, magnesiumstearaat, natriumbicarbonaat, aloë-barbadensisblad-extract, tocoferylacetaat, tricalciumfosfaat, minerale olie, polyoxymethyleen ureum, maltodextrine, parfum | 1,1% w/v     |
| Deodorantzetpillen (Norforms-zetpillen)                   | PEG-20, PEG-32, PEG-20 Stearaat, benzethoniumchloride, methylparabenen, melkzuur, parfum, neutresse (geursynthese)  | 2,1% w/v     |

Tabel 11: Potentieel storende stoffen (vervolg)

| Stof  | Bestanddelen   | Concentratie |
|---|--|--------------|
| Deodorantspray (FDS)                          | Isopropylmyristaat, gemodificeerd maïszetmeel, magnesiumstearaat, parfum, zinkricinolaat, laureth-3, benzylalcohol, minerale olie (paraffinum liquidum, minerale olie), tetrahydroxypropylethyleendiamine, natriumbicarbonaat, citronellol, linalool, propyleenglycol, butylfenylmethylpropional, lanolinealcohol, anijsalcohol, oleylalcohol, benzylbenzoaat, chamomilla recutita, bloemenextract, tocoferylacetaat, aloë-barbadensisblad-extract | 1,5% w/v     |
| Lichaamspoeider (Gold Bond Powder)            | Menthol  | 0,4% w/v     |
| Lichaamsolie                                  | Isopropylmyristaat, sesamzaadolie, PEG-40, sorbitaanperoleaat, propylparabeen, BHT, parfum   | 4% v/v       |
| Zaaddodende crème                             | Nonoxynol-9  | 2,1% w/v     |
| Oraal laxermiddel (Metamucil-vezelsupplement) | Psylliumvezels   | 2,2% w/v     |
| Grains de Vals (SennosideB)                   | Sennocide B  | 0,4% w/v     |
| Oraal laxermiddel (Phillips Milk of Magnesia) | Magnesiumhydroxide   | 7,3% w/v     |
| Laxermiddel                                   | Bisacodyl  | 0,9% w/v     |
| Astroglide Liquid, persoonlijk glijmiddel     | Glycerine, propyleenglycol, polyquaternium 15, methylparabeen, propylparabeen  | 2,7% w/v     |
| Enema Solution (Fleet enema)                  | Dinatriumwaterstoffosfaatdodecahydraat / natriumwaterstoffosfaatdihydraat  | 4% v/v       |

N/A = not applicable (niet van toepassing), OTC = over the counter (zonder voorschrift), v/v = volume/volume, w/v = weight/volume (gewicht/volume).

## Overdrachts-/kruisbesmetting

Er werd een onderzoek uitgevoerd naar overdrachts-/kruisbesmetting met Lim-negatieve monsters die tussen hoog-positieve monsters werden geplaatst en getest. Hoog-positieve monsters werden geprepareerd door het spiken van GBS bij  $1 \times 10^6$  CFU/mL ( $> 5,000X$  LoD). In totaal werden tien runs met negatieve monsters en positieve monsters, geplaatst in een schaakbordpatroon, getest naast vier runs met negatieve specimens over twee verschillende instrumenten voor een gecombineerd totaal van 300 positieve en 420 negatieve monsters. Bij een overdrachtpercentage van 0,0% werden geen vals-positieve resultaten waargenomen.

## Nauwkeurigheid van de assay

De nauwkeurigheid van de Panther Fusion GBS-assay werd geëvalueerd door een panel van 7 leden. Het panel gedurende 12 niet-opeenvolgende dagen door drie gebruikers getest over vijf afzonderlijke runs per dag, waarbij gebruik werd gemaakt van drie reagenspartijen op één Panther Fusion-systeem. De panelleden worden beschreven in Tabel 12 plus een samenvatting van de overeenstemming met de verwachte resultaten voor elke target. Tabel 13 toont de gemiddelde en variabiliteitsanalyse tussen locaties, tussen gebruikers, tussen dagen, tussen runs en binnen runs en algeheel (totaal) voor Ct.

Tabel 12: Percentuele overeenkomst met verwachte resultaat

| Panelid          | % positief        | % overeenkomst (95% CI) |
|------------------|-------------------|-------------------------|
| GBS III 1-2X LoD | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| GBS III 3X LoD   | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| GBS V 1-2X LoD   | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| GBS V 3X LoD     | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| GBS NH 1-2X LoD  | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| GBS NH 3X LoD    | 100%<br>(180/180) | 100%<br>(97,9 - 100)    |
| Negatief         | 0%<br>(0/180)     | 100%<br>(97,9 - 100)    |

CI = confidence interval (betrouwbaarheidsinterval), LoD = limit of detection (detectielimiet), NH = non-hemolytic (niet-hemolytisch).

Tabel 13: Signaalvariabiliteit

| Panelid          | Gemiddelde Ct | Tussen reagenspartijen |        | Tussen gebruikers |        | Tussen dagen |        | Tussen runs |        | Binnen runs |        | Totaal |        |
|------------------|---------------|------------------------|--------|-------------------|--------|--------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------|--------|
|                  |               | SD                     | CV (%) | SD                | CV (%) | SD           | CV (%) | SD          | CV (%) | SD          | CV (%) | SD     | CV (%) |
| GBS III 1-2X LoD | 36,3          | 0,06                   | 0,16%  | 0,16              | 0,45%  | 0,11         | 0,31%  | 0,33        | 0,91%  | 0,43        | 1,18%  | 0,53   | 1,46%  |
| GBS III 3X LoD   | 35,4          | 0,17                   | 0,48%  | 0,12              | 0,35%  | 0,13         | 0,36%  | 0,34        | 0,95%  | 0,32        | 0,90%  | 0,43   | 1,22%  |
| GBS V 1-2X LoD   | 36,4          | 0,13                   | 0,37%  | 0,13              | 0,35%  | 0,17         | 0,46%  | 0,29        | 0,78%  | 0,50        | 1,36%  | 0,55   | 1,51%  |
| GBS V 3X LoD     | 35,4          | 0,13                   | 0,38%  | 0,11              | 0,31%  | 0,12         | 0,34%  | 0,28        | 0,79%  | 0,41        | 1,14%  | 0,46   | 1,31%  |
| GBS NH 1-2X LoD  | 35,7          | 0,23                   | 0,65%  | 0,12              | 0,35%  | 0,14         | 0,39%  | 0,31        | 0,86%  | 0,38        | 1,06%  | 0,46   | 1,28%  |
| GBS NH 3X LoD    | 34,8          | 0,19                   | 0,55%  | 0,04              | 0,12%  | 0,10         | 0,29%  | 0,28        | 0,81%  | 0,29        | 0,84%  | 0,40   | 1,14%  |
| Negatief (IC)    | 31,5          | 0,24                   | 0,77%  | 0,08              | 0,24%  | 0,14         | 0,43%  | 0,32        | 1,03%  | 0,27        | 0,86%  | 0,41   | 1,32%  |

Ct = threshold cycle (cyclusedrempel), CV = coefficient of variation (variatiecoëfficiënt), LoD = limit of detection (detectielimiet), SD = standard deviation (standaarddeviatie).

## Literatuur

1. Ohlsson, A., and Shah, V.S. 2009. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. Cochrane Database Syst Rev 3:CD007467. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007467.pub2>.
2. Schuchat, A. 1998. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 11:497–513.
3. Desa, D.J., and Trevenen, C.L. 1984. Intrauterine infections with group B beta-haemolytic streptococci. Br J Obstet Gynaecol 91:237–239.
4. Katz, V., and Bowes, W.A. Jr. 1988. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. J Reprod Med 33:445–449.
5. Franciosi, R.A., Knostman, J.D., and Zimmerman, R.A. 1973. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J Pediatr 82:707–718.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR 51 (No. RR-11).
7. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR 59 (No. RR-10).
8. Clinical & Laboratory Standards Institute. Document M29: Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. CLSI website. <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m29/>. Bezocht in september 2017.



**Hologic N.V.**  
Da Vincilaan 5  
1930 Zaventem  
Belgium

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

Klantenservice: +1 800 442 9892  
customersupport@hologic.com

Technische  
Ondersteuning: +1 888 484 4747  
molecularsupport@hologic.com

Ga voor meer contactinformatie naar [www.hologic.com](http://www.hologic.com).

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

BD MAX is een handelsmerk van Becton, Dickinson, en Company.

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

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

©2017–2018 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

AW-17997-1501 Herz. 001  
2018-08