

### 1. Beoogd gebruik

De NADAL® COVID-19 Ag Test is een laterale-stroom chromatografisch immunoassay voor de kwalitatieve detectie van virale nucleoproteïne antigenen van SARS-CoV-2 in menselijke nasofaryngeale en orofaryngeale monsters (zie hoofdstuk 12 "Beperkingen"). Deze test is bedoeld voor gebruik als hulpmiddel bij de diagnose van SARS-CoV-2-infecties. Let op: de concentratie van virale nucleoproteïne antigenen kan gedurende het verloop van de ziekte variëren en daardoor onder de detectiegrens van de test komen. De mogelijke overdraagbaarheid van testpersonen kan niet worden uitgesloten op basis van negatieve testresultaten. De testprocedure is niet geautomatiseerd en vereist geen speciale training of kwalificaties. De NADAL® COVID-19 Ag Test is exclusief ontworpen voor professioneel gebruik.

### 2. Introductie en klinische betekenis

COVID-19 (Corona Virus Disease) is de infectieziekte welke veroorzaakt is door het recent ontdekte coronavirus SARS-CoV-2. De meest voorkomende symptomen van COVID-19 zijn koorts, droge hoest, vermoeidheid, sputumproductie, kortademigheid, keelpijn

en hoofdpijn. Sommige patiënten hebben last van spierpijn, rillingen, misselijkheid, neusverstopping en diarree. Deze symptomen beginnen langzaam en zijn in de meeste gevallen mild. Sommige mensen raken geïnfecteerd zonder symptomen te ontwikkelen of zich onwel te voelen. De meeste mensen (ca. 80%) geneest zonder speciale behandeling van de ziekte. Ongeveer één op de zes mensen die geïnfecteerd raken met COVID-19 raken ernstig ziek en krijgen ademhalingsproblemen. Ouderen en mensen met reeds bestaande aandoeningen, zoals hoge bloeddruk, hartproblemen of diabetes, hebben een grotere kans op het ontwikkelen van een ernstig ziektebeeld. Tot nu toe is ca. 2% van de geïnfecteerde mensen overleden.

COVID-19 wordt overgedragen via ademhalingsdruppeltjes, welke uitgeademd worden door geïnfecteerde mensen door te hoesten, niezen of te praten. Deze druppeltjes kunnen worden ingeademd of direct worden ingeslikt door anderen of kunnen oppervlakken besmetten welke vervolgens enkele dagen lang infectieus kunnen zijn. De meeste schattingen inzake de incubatieperiode van COVID-19 reiken van 1 tot 14 dagen, waarbinnen mensen mogelijk al infectieus kunnen zijn zonder symptomen van de ziekte te vertonen.

### 3. Testprincipe

De NADAL® COVID-19 Ag Test is een laterale stroom chromatografisch immunoassay voor de kwalitatieve detectie van virale nucleoproteïne antigenen van SARS-CoV-2 in menselijke nasofaryngeale en orofaryngeale monsters. De anti-SARS-CoV-2-antilichamen zijn in het testlijng gebied (T) van het membraan geïmmobiliseerd. Er is een monster aan het extractiebuisje met buffer toegevoegd, om SARS-CoV-2-antigenen vrij te laten komen. Tijdens de test binden geëxtraheerde antigenen aan anti-SARS-CoV-2-antilichamen, die geconjungeerd zijn in gekleurde deeltjes en geprecoat zijn op het monsterpad van de testcassette. Het mengsel migreert vervolgens chromatografisch door capillaire werking over het membraan en zorgt voor een wisselwerking met de reagentia op het membraan. De complexen worden dan gevangen door de anti-SARS-CoV-2-antilichamen in het testlijng gebied (T). Overmatige gekleurde deeltjes worden in het controlelijng gebied (C) gevangen. De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijng gebied (T) duidt op een positief resultaat. De afwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijng gebied (T) duidt op een negatief resultaat.

De formatie van een gekleurde lijn in het controlelijng gebied (C) dient als procedurele controle en betekent dat er voldoende testmonster is aangebracht en dat het membraan voldoende doorlatend is.

Overmatige gekleurde deeltjes worden in het controlelijng gebied (C) gevangen. De aanwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijng gebied (T) duidt op een positief resultaat. De afwezigheid van een gekleurde lijn in het testlijng gebied (T) duidt op een negatief resultaat.

De formatie van een gekleurde lijn in het controlelijng gebied (C) dient als procedurele controle en betekent dat er voldoende testmonster is aangebracht en dat het membraan voldoende doorlatend is.

### 4. Geleverde reagentia en materialen

- 20 NADAL® COVID-19 Ag-testcassettes\*
- Extra materiaal geleverd overeenkomstig 93/42/EEG: Door mogelijke tekorten van COVID-19 accessoiregerelateerde medische producten, kan de fabrikant van de wattenstaafjes wijzigen. Daarom zijn de geleverde wattenstaafjes afkomstig van een van de onderstaande fabrikanten.


a) 20 steriele wattenstaafjes CE0086

 Puritan Medical Products Company LLC  
31 School Street  
Guilford, Maine 04443-0149 VS (geautoriseerde vertegenwoordiger EU: EMERGO EUROPE, DE Haag, Nederland)


b) 20 steriele wattenstaafjes CE0197

 Jiangsu Changfeng Medical Industry Co., Ltd  
Touqiao Town, Guangling District, Yangzhou, Jiangsu 225109 China (geautoriseerde vertegenwoordiger EU: Lins Service & Consulting GmbH, Obere Seegasse 34/2, 69124 Heidelberg, Duitsland)

c) 20 steriele wattenstaafjes CE0197

 CITOTEST LABWARE MANUFACTURING CO., LTD  
No.48, Xinxu Road, Haimen, Jiangsu province (geautoriseerde vertegenwoordiger EU: WellKang Ltd

d) Floqswabs; CE 0123 Copan Italië

 S.p.A.,  
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italië

- 20 extractiebuisjes incl. druppelopzetstukken
- 2 bufferflesjes (7 mL ieder)\*\*
- 1 reagenshouder
- 1 bijsluiters

\*bevat het conserveermiddel natriumazide: <0,1%

\*\*Buffer bevat de volgende conserveermiddelen: natriumazide: <0,1 mg/mL

Er is geen gevarenlabel vereist conform Verordening (EG) nr. 1272/2008 CLP. De concentraties zijn lager dan de vrijstellingsdrempel.

### 5. Overig benodigd materiaal

- Timer

### 6. Opslag en stabiliteit

De tests kunnen het best, tot de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking, worden bewaard bij 2-30°C. De testcassettes zijn stabiel totdat de houdbaarheidsdatum die op de foliezakjes staat. De testcassettes moeten in de afgesloten foliezakjes blijven totdat ze gebruikt worden. Vries de testkits niet in. Gebruik de tests niet na verstrijken van de houdbaarheidsdatum vermeld op de verpakking. Zorg ervoor dat de componenten van de testkit tegen besmetting zijn beschermd. Gebruik de testcassettes niet indien er een mogelijke microbacteriële besmetting of neerslag is. Biologische besmetting van monsterhouders, reagentia of andere testbenodigdheden kunnen leiden tot onnauwkeurige resultaten.

## 7. Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

- Uitsluitend bestemd voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik.
- Lees aandachtig de volledige gebruiksaanwijzing door alvorens de test uit te voeren.
- Niet gebruiken indien de houdbaarheidsdatum op de verpakking verstreken is.
- Gebruik de componenten van de testkit niet indien de primaire verpakking is beschadigd.
- Alleen voor eenmalig gebruik.
- Breng geen monsters op het reactievlak aan (resultaatgedeelte).
- Om besmetting te voorkomen dient het reactieve gedeelte (resultaat gedeelte) niet aangeraakt te worden.
- Vermijd kruisbesmetting van monsters door telkens een nieuw extractiebuisje voor ieder monster te gebruiken.
- Substitueer of meng geen componenten van verschillende testkits.
- Gebruik de buffer niet als deze verkleurd of troebel is. Verkleuring of troebelheid kan een teken zijn van microbiële verontreiniging.
- Eet, drink en rook niet in de buurt waar monsters en testkits worden gebruikt.
- Draag bij de omgang met monsters beschermende kleding, zoals een laboratoriumjas, wegwerphandschoenen en een veiligheidsbril.
- Behandel alle monsters zo alsof ze besmettelijke reagentia bevatten. Neem tijdens het uitvoeren van de test de voorzorgsmaatregelen voor microbiologische risico's in acht alsmede de standaardrichtlijnen voor het correct afvoeren van monsters.
- Bij verdere verwerkingen van monsters en patiëntbeheer dienen de plaatselijke COVID-19-richtlijnen en -voorschriften gevolgd te worden.
- De testkit bevat producten van dierlijke oorsprong. Gecertificeerde kennis van de herkomst en/of hygiënische omstandigheden van de dieren geeft geen volledige garantie voor de afwezigheid van overdraagbare ziekteverwekkers. Om deze reden wordt aangeraden deze producten als mogelijk infectieus aan te merken en deze overeenkomstig de standaard veiligheidsmaatregelen te behandelen (bijv. niet inslikken of inademen).
- De temperatuur kan een negatieve invloed op de testresultaten hebben.
- Gebruikte testmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

## 8. Monsterafname, -voorbereiding en -opslag

### Orofaryngeale monsters:

- Breng voorzichtig een steriel wattenstaafje in de keelholte aan en verzamel secretie door het wattenstaafje diverse keren tegen de rode achterste wand van de keelholte en de beide gehemeltebogen te wrijven. Raak niet de tong, de tanden en het tandvlees aan.

### Nasofaryngeale monsters:

- Breng het wattenstaafje in een neusgat aan, parallel ten opzichte van het gehemelte (niet omhoog) totdat u weerstand voelt of de afstand gelijk is van het oor tot aan het neusgat van de patiënt, wat op een contact met de nasofarynx duidt.
- Wrijf en rol nu het wattenstaafje voorzichtig. Laat het wattenstaafje enkele seconden achter op plaats waar u het heeft aangebracht, om secreties op te nemen.
- Verwijder het wattenstaafje langzaam en voer daarbij een draaiende beweging uit. De monsters kunnen met hetzelfde wattenstaafje in beide neusgaten worden verzameld, maar het is niet nodig om monsters in beide neusgaten af te nemen als de tip is verzadigd met vloeistof van de eerste afname.

### Notitie:

- Gebruik alleen wattenstaafjes die uit synthetische vezels bestaan en een kunststofas hebben. Gebruik geen calciumalginaat wattenstaafjes of wattenstaafjes met een houten as, omdat deze substanties kunnen bevatten die sommige virussen inactiveren en verdere tests kunnen verhinderen.
- Afgenomen monsters moeten zo snel mogelijk worden getest. Gebruik verse afgenomen monsters voor de beste testprestatie.
- Als de monsters niet onmiddellijk worden getest, kunnen de monsters na afname 24 uur bij een temperatuur van 2-8°C worden bewaard.
- Virale transportmedia (VTM), zonder gedenatureerde middelen, kunnen tijdens de opslag van monsters voor de volgende antigendetectie met de NADAL® COVID-19 Ag Test worden gebruikt. Om de sensitiviteit zo min mogelijk te beïnvloeden, wordt een laag volume van VTM (bijv. 1 mL) aanbevolen.
- Gebruik geen monsters die met bloed in aanraking zijn geweest, omdat dit invloed kan hebben op de monsterstroom en tot onnauwkeurige testresultaten kan leiden.

## 9. Testprocedure

### Breng, vooraf aan het testen, tests, monsters, buffers en/of controles op kamertemperatuur (15-30°C).

1. Plaats een schoon extractiebuisje, gelabeld met de naam van de patiënt of controlegegevens, in het desbetreffende gebied van de reagenshouder.
2. Meng de buffer voorzichtig door behoedzaam het flesje te draaien.
3. Houd het bufferflesje verticaal, zonder de rand van het buisje te raken, en voeg 10 druppels aan het extractiebuisje toe.
4. Steek het wattenstaafje met het afgenomen monster in het buisje. Draai het wattenstaafje en knijp het 10-15 keer samen door de wand van het extractiebuisje samen te drukken tegen het wattenstaafje, om de antigenen in het wattenstaafje te onttrekken.
5. Laat de oplossing 2 minuten staan.
6. Verwijder het wattenstaafje en druk het staafje stevig tegen de wand van het buisje, om zoveel mogelijk vloeistof eruit te drukken. Voer het wattenstaafje af overeenkomstig de richtlijnen voor de omgang met besmettelijke reagentia.
7. Verwijder de testcassette uit het foliezakje en gebruik deze zo spoedig mogelijk. U bereikt de beste resultaten indien u de test onmiddellijk na het openen van het zakje gebruikt. Label de testcassette met de patiënt- of controlegegevens.
8. Plaats de testcassette op een schone en vlakke ondergrond.
9. Plaats een druppelopzetstuk op het extractiebuisje, draai het buisje om, en breng 2 druppels van de geëxtraheerde oplossing op de uitsparing (S) voor het monster van de testcassette aan.
10. Start de timer.

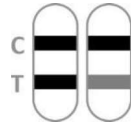
11. Wacht tot de gekleurde lijn(en) verschijnen. Lees het testresultaat na exact 15 minuten af. Interpreteer het resultaat niet meer na 15 minuten.



## 10. Testinterpretatie

### Positief:

Twee gekleurde lijnen verschijnen in het resultaatgebied. Een lijn verschijnt in het controlelijng gebied (C) en de andere lijn verschijnt in het testlijng gebied (T).



**Notitie:** De kleurintensiteit in het testlijng gebied (T) kan afhankelijk van de concentratie van virale nucleoproteïne antigenen van SARS- CoV-2 in het monster variëren . Iedere aanwezigheid van de kleur in het testlijng gebied (T) dient als een positief resultaat aangemerkt te worden. Let op: dit is een kwalitatieve test die de concentratie van analyten in het monster niet kan bepalen.

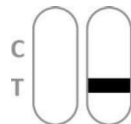
### Negatief:

Er verschijnt slechts één gekleurde lijn in het controlelijng gebied (C). Er verschijnt geen gekleurde lijn in het testlijng gebied (T).



### Ongeldig

De controlelijn (C) verschijnt niet. Het resultaat van een test, die na de vastgelegde analysetijd geen controlelijn laat zien, moet verworpen worden. Controleer de testprocedure en herhaal de test met een nieuwe testcassette. Indien het probleem zich blijft voordoen, stop dan met het gebruik van de testkits en neem contact op met uw leverancier.



Onvoldoende monstermateriaal, incorrecte uitvoering of tests waarvan de houdbaarheidsdatum is verstreken zijn de meest voorkomende redenen dat de controlelijn niet verschijnt.

## 11. Kwaliteitscontrole

Een interne procedurele controle is inbegrepen in de testcassette:

Een gekleurde lijn die in het controlelijng gebied (C) verschijnt, wordt als een interne procedurele controle beschouwd. Deze bevestigt voldoende monstermateriaal, voldoende doorlatendheid van het membraan en een correcte procedurele uitvoering.

*Goede Laboratoriumpraktijken* (GLP) raadt het gebruik van extern controlemateriaal aan om een correcte werking van de testkit te garanderen.

## 12. Beperkingen

- De NADAL® COVID-19 Ag Test is uitsluitend bedoeld voor professioneel *in-vitro* diagnostisch gebruik. De test dient alleen te worden gebruikt voor de kwalitatieve detectie van virale nucleoproteïne antigenen van SARS- CoV-2 in menselijke nasofaryngeale en orofaryngeale monsters. Noch de kwantitatieve waarde noch de toename/afname in de concentratie van virale nucleoproteïne antigenen van SARS- CoV-2 kan met deze kwalitatieve test worden bepaald.
- De NADAL® COVID-19 Ag Test detecteert slechts de aanwezigheid van virale nucleoproteïne antigenen van SARS- CoV-2 in monsters en dient niet als enig criterium voor een COVID-19-diagnose te worden gebruikt.
- De NADAL® COVID-19 Ag Test kan zowel levensvatbare als niet-levensvatbare SARS-CoV-2-virussen detecteren.

- De paragrafen "Monsterafname, -voorbereiding en -opslag" alsmede de paragraaf "Testprocedure" moeten bij het testen nauwkeurig worden gevolgd. Het niet volgen van deze paragrafen kan tot onnauwkeurige testresultaten leiden omdat de concentratie van antigenen in het wattenstaafje sterk afhankelijk is van de correcte procedure.
- Zoals bij alle diagnostische tests dienen alle resultaten in combinatie met andere klinische informatie door een arts te worden geïnterpreteerd.
- Gedurende een SARS-CoV-2-infectie kan de concentratie van virale nucleoproteïne antigenen onder de detectiegrens van de test komen.
- Indien het testresultaat negatief is en klinisch symptomen zich blijven voordoen, wordt aangeraden met andere klinische methoden verder te testen. Een negatief resultaat sluit in geen enkel geval de mogelijkheid van een SARS-CoV-2-infectie uit en dient met een moleculaire test te worden bevestigd.

## 13. Verwachte waarden

Virale deeltjes van SARS-CoV-2 zijn normaliter in de luchtwegen van COVID-19-patiënten aanwezig. Een positief testresultaat kan op een acute infectie duiden. Virusconcentraties in nasofaryngeale en orofaryngeale monsters kunnen gedurende de ziekte variëren en kunnen onder de detectiegrens van sneltests komen, zelfs als de patiënten nog steeds symptomen vertonen. Echter kan het virus ook bij herstellende patiënten nog langere tijd aantoonbaar aanwezig zijn. De mogelijke overdraagbaarheid van testpersonen kan niet worden uitgesloten op basis van negatieve testresultaten.

## 14. Prestatiekenmerken

### Klinische prestatie

#### Diagnostische sensitiviteit en specificiteit

De NADAL® COVID-19 Ag Test werd met klinische monsters geëvalueerd, waarvan de status met RT-PCR werd bevestigd (Ct-bereik positief: 20-37). De sensitiviteit werd berekend voor het bereik van een hoge tot middelhoge virusbelasting (Ct 20-30) en van een hoge tot zeer lage virusbelasting (Ct 20-37). De resultaten worden in de volgende tabellen weergegeven.

		RT-PCR, Ct 20-30		
		Positief	Negatief	Totaal
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positief	120	0	120
	Negatief	3	161	164
	Totaal	123	161	284

Diagnostische sensitiviteit (Ct 20-30): 97,6% (93,1% - 99,2%)\*

Totale overeenkomst (Ct 20-30): 98,9% (96,9% - 99,6%)\*

Diagnostische specificiteit: >99,9% (97,7% - 100%)\*

\*95% Betrouwbaarheidsinterval

		RT-PCR, Ct 20-37		
		Positief	Negatief	Totaal
NADAL® COVID-19 Ag Test	Positief	150	0	150
	Negatief	37	161	198
	Totaal	187	161	348

Diagnostische sensitiviteit (Ct 20-37): 80,2% (73,9% - 85,3%)\*

Totale overeenkomst (Ct 20-37): 89,4% (85,7% - 92,2%)\*

Diagnostische specificiteit: >99,9% (97,7% - 100%)\*

\*95% Betrouwbaarheidsinterval

Om de sterke afhankelijkheid van de diagnostische sensitiviteit van de virusbelasting weer te geven, wordt in de volgende tabel de sensitiviteit voor verschillende Ct-waardebereiken van de PCR (referentie) weergegeven:

Ct-bereik	Sensitiviteit
20 – 25	97,12%
20 – 30	97,56%
20 – 32	96,21%
20 – 35	85,71%
20 – 37	80,21%

Let op: Ct-waarden kunnen tussen verschillende PCR-systemen bij dezelfde virusconcentratie variëren.

#### Detectiegrens

De detectiegrens van de NADAL® COVID-19 Ag Test is  $2 \times 10^{2.4}$  TCID50/mL en werd bepaald met een SARS-CoV-2-controle met een bekende virustiter.

De detectiegrens van de NADAL® COVID-19 Ag Test is 0,4 ng/mL voor een recombinant SARS-CoV-2-nucleoproteïne.

#### Interfererende substanties

De volgende substanties, die normaliter in respiratoire monsters aanwezig zijn of kunstmatig in de luchtwegen worden aangebracht, zijn geanalyseerd met concentraties die hieronder staan en tonen geen enkele interferentie met de NADAL® COVID-19 Ag Test.

Substantie	Concentratie	Substantie	Concentratie
3 OTC neussprays	10%	Guaiacol glyceryl ether	20 mg/mL
3 OTC mondspoelingen	10%	Mucine	1%
3 OTC-keeldruppels	10%	Mupirocine	250 µg/mL
4-acetamidofenol	10 mg/mL	Oxymetazoline	10 mg/mL
Acetylsalicylzuur	20 mg/mL	Fenylefrine	10 mg/mL
Salbutamol	20 mg/mL	Fenylpropa-nolamine	20 mg/mL
Chloorfenamine	5 mg/mL	Relenza® (zanamivir)	20 mg/mL
Dexamethason	5 mg/mL	Rimantadine	500 ng/mL
Dextromethorfan	10 mg/mL	Tamiflu® (oseltamivir)	100 mg/mL
Difenhydramine	5 mg/mL	Tobramycine	40 mg/mL
Doxylamine succinaat	1 mg/mL	Triamcinolon	14 mg/mL
Flunisolide	3 mg/mL		

#### Kruisreactiviteit

De monsters werden voorzien van de volgende ziekteverwekkers en met de NADAL® COVID-19 Ag Test getest:

HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, mazelenvirus

*Streptococcus pneumoniae*, Epstein-Barr-virus, *Bordetella parapertussis*, influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2), influenza A (H5N1), influenza A (H7N9), influenza A (H7N7), influenza B Victoria lineage, Influenza B Yamagata lineage, *Haemophilus influenzae*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis*, respiratoir syncytieel virus, adenovirus, parainfluenzavirus type 1, 2, 3, humaan metapneumovirus, rhinovirus, coxsackievirus type A16, norovirus, bofvirus, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* groep C, *Staphylococcus aureus*.

Er is geen kruisreactiviteit met de monsters geobserveerd wanneer deze getest werden met de NADAL® COVID-19 Ag Test.

#### Nauwkeurigheid

##### Herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid

De nauwkeurigheid werd bepaald door het testen van 10 kopieën van negatieve, zwak en sterk positieve controles.

De reproduceerbaarheid werd bepaald door het testen van drievoudige kopieën van negatieve, zwak en sterk positieve controles. De tests werden op 5 verschillende dagen door 3 gebruikers met 3 onafhankelijke charges van de NADAL® COVID-19 Ag Test op 3 verschillende locaties uitgevoerd.

De NADAL® COVID-19 Ag Test toont een acceptabele herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid. De negatieve en positieve waarden werden met een nauwkeurigheid van >99% correct geïdentificeerd.

#### 15. Referenties

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – ninth update, 23 April 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
2. Cui J, Li F, Shi ZL, Origin and evolution of pathogenic coronaviruses, *Nat Rev Microbiol* 2019; 17:181-192.
3. He, X., Lau, E.H.Y., Wu, P. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 26, 672–675 (2020).
4. Su S, Wong G, Shi W, et al, Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses, *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
5. Weiss SR, Leibowitz JL, Coronavirus pathogenesis, *Adv Virus Res* 2011; 81:85-164.

Rev. 2, 2020-09-02 OM

De vertaling van dit document is gebaseerd op het originele Duitse document. Er kunnen derhalve geen rechten aan deze vertaling worden ontleend.