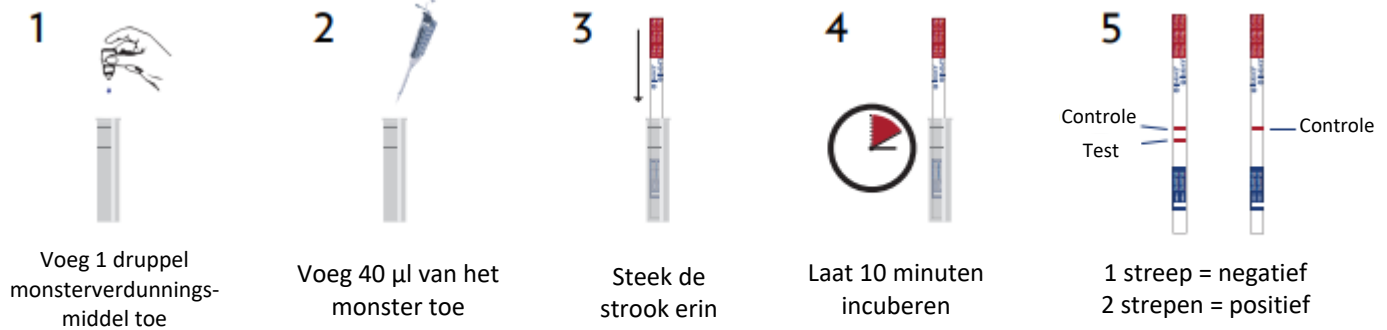


Voor de detectie van Cryptokokkenantigeen

Rx ONLY



BEDOELD GEBRUIK

De laterale doorstromingstest voor cryptococcaal antigeen (CrAg LFA) is een niet-geautomiseerd, immunochromatografisch testsysteem voor de kwalitatieve of semi-kwantitatieve detectie van de capsulepolysaccharide-antigenen van het *Cryptococcus*-soortencomplex (*Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii*) in serum, plasma, veneus volbloed en hersenvocht (CSF).

De CrAg LFA is een laboratoriumtest op recept die kan worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van cryptococcosis.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Cryptococcosis wordt veroorzaakt door beide soorten van het *Cryptococcus*-soortencomplex (*Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii*).¹ Personen met een verzwakte cellulaire immuniteit lopen het grootste risico op infectie.² Cryptococcosis is een van de meest voorkomende opportunistische infecties bij aids-patiënten.³ Cryptococcosis is wereldwijd verantwoordelijk voor 15% van de hiv-gerelateerde sterfgevallen.⁴ De detectie van cryptococcaal antigeen (CrAg) in serum en hersenvocht (CSF) wordt al uitgebreid gebruikt en heeft een zeer hoge gevoeligheid en specificiteit.⁵⁻⁶ De CrAg LFA maakt gebruik van zeer gevoelige en specifieke anti-cryptococcale monoklonale antilichamen van muizen. Deze antilichamen zijn zeer gevoelig voor glucuronoxylomannan (GXM), het primaire antigeen dat door het organisme wordt afgescheiden. De CrAg LFA vertoont een verhoogde gevoeligheid voor alle serotypes van het organisme, met name serotype C (*C. gattii*).⁷⁻⁹ Detectie van CrAg met de CrAg LFA wordt veelvuldig gebruikt wanneer cryptokokkenziekte wordt vermoed.¹⁰⁻¹³

BIOLOGISCHE PRINCIPES

De CrAg LFA is een niet-geautomiseerde, dipstick-sandwich-immunochromatografische test waarmee cryptococcaal antigeen kan worden gedetecteerd in serum, plasma, volbloed en hersenvocht (CSF). De monsters worden met een pipet in een schoon, platbodembakje gedaan, waarna LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) wordt toegevoegd, gevolgd door een CrAg laterale doorstromingsteststrip (REF.-nr.: LFCR50). De test duurt 10 minuten en de resultaten moeten tussen 10 minuten en 2 uur later worden afgelezen.

De CrAg LFA is opgebouwd uit anti-CrAg monoklonale antilichamen die gekoppeld zijn aan colloïdaal goud. Deze binden zich aan capsulepolysaccharide-antigenen van het *Cryptococcus*-soortencomplex (*Cryptococcus neoformans* en *Cryptococcus gattii*) die in het monster aanwezig kunnen zijn, terwijl het monster de teststrip opzuigt. Als CrAg in het monster aanwezig is, bindt het zich aan de anti-CrAg monoklonale antilichamen. Het antilichaam-antigeencomplex migreert verder omhoog langs het membraan door middel van capillaire stroming, waar het in contact komt met de testlijn, waarop anti-CrAg monoklonale antilichamen zijn geïmmobiliseerd. Het antilichaam-antigeencomplex vormt een sandwich op de teststreep, waardoor een zichtbare streep ontstaat. Bij een juiste doorstroming en reactiviteit van de reagentia zal het opzuigen van elk monster, positief of negatief, ervoor zorgen dat het controle-antilichaam naar de controlestreep beweegt. Geïmmobiliseerde antilichamen op de controlestreep binden zich aan het controle-antilichaam en vormen een zichtbare controlestreep. **LET OP:** De controlestreep is een migratiecontrole en geen controle voor het toevoegen van monsters. Bij een positieve testuitslag ontstaan twee strepen (teststreep en controlestreep). Negatieve testresultaten vormen slechts één streep (controle). Als er geen controlestreep ontstaat, is de test ongeldig.

GELEVERDE REAGENTIA

Elke kit bevat voldoende reagentia voor 50 testen.

| | | | |
|---|--------|---|----------|
| 1 | GLF025 | LF-monsterverdunner Glycine gebufferde zoutoplossing; bevat 0,095% natriumazide en 0,5 mg/ml blokkeermiddel | 3 ml |
| 2 | EI0010 | LF-titratieverdunningsmiddel Glycine gebufferde zoutoplossing; bevat 0,095% natriumazide | 6 ml |
| 3 | LFCR50 | CrAg laterale doorstromingsteststrips 50 LFA-teststrips verpakt in een droogmiddelflesje met eraan bevestigde dop; de strips zijn 0,4 cm breed en 7,6 cm hoog | 50 stuks |

| | | | |
|--|--------|--|------|
| | CB1020 | CrAg positief-controle 500 ng/ml <i>Cryptococcus</i> -antigeen (stam 184A – klinisch isolaat van Tulane University) ¹⁵ in een glycine-gebufferde zoutoplossing; bevat 0,095% natriumazide | 1 ml |
|--|--------|--|------|

Raadpleeg de veiligheidsinformatiebladen voor meer informatie over gevaren en waarschuwingen.

BENODIGDE MATERIALEN DIE NIET WORDEN MEEGELEVERD

- Wegwerphandschoenen
- Veiligheidsbril
- Pipetten die in staat zijn om 40 µl en 80 µl te meten en af te geven en bijbehorende wegwerptips of wegwerp-transferpipetten met een vast volume (40 µl)
- Wegwerpmicrocentrifugebuisjes met platte bodem, reageerbuisjes met platte bodem of een microtiterplaat met platte bodem waarin de teststrip past
- Permanente stift om buisjes of strips te labelen
- Timer
- Afvalbak voor biologisch gevaarlijk afval

STABILITEIT EN OPSLAG VAN REAGENTIA

De gehele CrAg LFA-testkit moet worden bewaard bij de aangegeven temperatuur (2-30°C) tot de vervaldatum die op de etiketten van de reagentia staat vermeld. De kwaliteit van het product kan na de vervaldatum niet meer worden gegarandeerd.

Ongebruikte teststrips moeten direct teruggeplaatst worden in het droogmiddelflesje met de eraan bevestigde dop stevig gesloten. Alle reagentia moeten direct na gebruik goed worden afgesloten.

VOORZORGSMAATREGELEN INZAKE REAGENTIA

1. Specifieke standaardisatie is noodzakelijk voor de productie van onze hoogwaardige reagentia en materialen. De gebruiker is volledig verantwoordelijk voor eventuele wijzigingen in de hierin gepubliceerde procedures.
2. Gebruik de kit of de reagentia uit de kit niet na de vermelde vervaldatum.
3. Bij elk gebruik dienen de onderdelen van de testkit visueel te worden gecontroleerd op duidelijke tekenen van microbiële besmetting, lekkage of aanzienlijke fysieke schade aan de teststrip. Verwijder het product als aan deze voorwaarden wordt voldaan.
4. IMMY kan de prestaties van haar producten niet garanderen wanneer deze worden gebruikt met materialen die van andere fabrikanten zijn gekocht. Het gebruik van andere producten in combinatie met deze test is niet geëvalueerd en kan tot onjuiste resultaten leiden.
5. Draag altijd handschoenen bij het hanteren van de reagentia in deze kit, aangezien sommige reagentia geconserveerd zijn met minder dan 0,1% (w/w) natriumazide. Natriumazide mag nooit door de afvoer worden gespoeld, omdat deze chemische stof kan reageren met loden of koperen leidingen en daarbij potentieel explosieve metaalaziden kan vormen. Overtollige reagentia dienen in een daarvoor bestemde afvalbak te worden weggegooid.
6. De volgende componenten zijn niet afhankelijk van de batch van het testsysteem: LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) en LF-titratieverdunningsmiddel (REF.-nr.: EI0010) kunnen daarom worden gebruikt met elke batch CrAg laterale doorstromingsteststrips (REF.-nr.: LFCR50), mits deze niet verlopen zijn.
7. De controlestreep dient als migratiecontrole en is niet bedoeld als controle voor het toevoegen van monsters.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN VOOR GEBRUIKERS

1. Uitsluitend voor in-vitro diagnostisch gebruik.
2. Het gebruik van deze kit met andere monsters dan menselijk serum, plasma, volbloed en hersenvocht wordt afgeraden.
3. Draag beschermende kleding, waaronder een laboratoriumjas, oog-/gezichtsbescherming en wegwerphandschoenen, en behandel de reagentia van de kit en de patiëntmonsters volgens de vereiste goede laboratoriumpraktijken. Was uw handen grondig na het uitvoeren van de test.
4. Voorkom dat er monsters of oplossingen spatten.
5. Gemorste biologische materialen moeten grondig worden afgewist met een effectief desinfectiemiddel. Mogelijke desinfectiemiddelen zijn onder andere (maar niet uitsluitend): een oplossing van 10% bleekmiddel, 70% ethanol of 0,5% Wescodyne Plus™. Materialen die gebruikt worden om gemorste vloeistoffen op te ruimen, moeten mogelijk als biologisch gevaarlijk afval worden afgevoerd.

- Gooi alle monsters en materialen die voor de test zijn gebruikt, weg alsof ze een infectieus agens bevatten. Chemisch en biologisch gevaarlijk afval uit laboratoria moet worden behandeld en afgevoerd in overeenstemming met alle lokale, regionale en nationale regelgeving.
- De CrAg laterale doorstromingsteststrips (REF.-nr.: LFCR50) kunnen na het testen van monsters biologisch gevaarlijk zijn. Behandel en verwijder ze op de juiste manier.
- Veiligheidsinformatiebladen zijn op aanvraag beschikbaar.

MONSTERVERZAMELING

Verzamel monsters aseptisch met behulp van vastgestelde technieken door gekwalificeerd personeel. Bij het hanteren van patiëntmonsters moeten adequate maatregelen worden genomen om blootstelling aan mogelijk aanwezige ziekteverwekkers te voorkomen. Voor optimale resultaten dienen steriele, niet-hemolytische monsters te worden gebruikt.

Indien er vertraging optreedt bij de verwerking van het monster, is opslag bij 2-8°C gedurende maximaal 72 uur toegestaan. Serum, plasma en hersenvocht kunnen gedurende langere perioden bij <20°C worden bewaard, mits ze niet herhaaldelijk worden ontdooid en opnieuw ingevroren. Natrium-EDTA, kalium-EDTA, natriumcitraat en natriumheparine zijn gevalideerde anticoagulantia voor plasma-afname. Volbloed **mag NIET** bewaard worden bij temperaturen lager dan 0°C. Serum, plasma en hersenvocht moeten tijdens transport worden bewaard bij 2-8°C of <20°C. Volbloed dat wordt vervoerd, moet op een temperatuur van 2-8°C worden bewaard, niet lager dan -20°C.

De monsters moeten vóór de test op kamertemperatuur worden gebracht.

PROCEDURE

KWALITATIEVE PROCEDURE

- Voeg 1 druppel toe aan of pipetteer 40 µl LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) naar een geschikt, gelabeld reservoir met platte bodem (wegwerp microcentrifugebuisje met platte bodem, reageerbuisje met platte bodem of microtiterplaat met platte bodem enz.). Het is ook raadzaam om de laterale doorstromingsteststrips te labelen voordat deze in het monster wordt ingebracht.
- Voeg 40 µl van het monster uit stap 1 toe aan het reservoir en meng goed.
- Plaats één CrAg laterale doorstromingsteststrip (REF.-nr.: LFCR50) in het reservoir.
LET OP: Plaats alle ongebruikte teststrips terug in het droogflesje en sluit de eraan bevestigde dop goed af. Sluit alle reagensflessen goed af wanneer ze niet in gebruik zijn.
- Laat de test 10 minuten op kamertemperatuur draaien.
LET OP: U kunt de resultaten aflezen tussen 10 minuten en 2 uur na het inbrengen van de teststrips.
- Lees en noteer de resultaten (zie "DE TESTPROCEDURE LEZEN" hieronder).

SEMI-KWANTITATIEVE PROCEDURE

- Bereid verdunningen voor, beginnend met een initiële verdunning van 1:5, gevolgd door seriële verdunningen van 1:2 tot 1:2560:
- Plaats 10 microcentrifugebuisjes of reageerbuisjes met platte bodem in een geschikt rek en nummer ze van 1 tot 10 (1:5 tot en met 1:2560). Voor deze stap kunnen 10 microwells van een microtiterplaat met platte bodem worden gebruikt.
LET OP: Mogelijk zijn extra verdunningen nodig als het monster positief is bij een verdunning van 1:2560. Voor methoden om strips te besparen kunt u contact opnemen met IMMY om onze titratiealgoritme-procedure aan te vragen.
- Voeg 4 druppels toe aan of pipetteer 160 µl LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) naar buis nr. 1.
- Voeg 2 druppels toe aan of pipetteer 80 µl LF-titratieverdunningsmiddel (REF.-nr.: EI0010) naar elk van de buisjes met de nummers 2-10.
- Voeg 40 µl van het monster toe aan buisje nr. 1 en meng goed. Dit is een verdunning van het monster in een verhouding van 1:5.
- Breng 80 µl van het 1:5-monster over van buisje nr. 1 naar buisje nr. 2 en meng goed. Ga door met deze verdunningsprocedure tot en met buisje nr. 10. Gooi 80 µl van buis nrs. 10 en 40 µl van buis nr. 1 weg, zodat elk van de 10 buizen een volume van 80 µl bevat.
- Plaats in elk van de 10 buizen een CrAg laterale doorstromingsteststrip (REF.-nr.: LFCR50).
- Laat de test 10 minuten op kamertemperatuur draaien.
LET OP: U kunt de resultaten aflezen tussen 10 minuten en 2 uur na het inbrengen van de teststrips.
- Lees en noteer de resultaten (zie "DE TESTPROCEDURE LEZEN" hieronder).

KWALITEITSCONTROLEPROCEDURE

Positieve en negatieve controles verifiëren of de kit naar behoren werkt en garanderen dat er geen productdefecten of verontreinigingen zijn opgetreden. Een positieve controle (CrAg positief-controle) kan worden geëvalueerd door 1 druppel of 40 µl LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) te combineren met 1 druppel of 40 µl CrAg positief-controle (REF.-nr.: CB1020) in een microcentrifugebuisje met platte bodem, een reageerbuisje met platte bodem of een microtiterplaat met platte bodem. Een negatieve controle (LF-monsterverdunningsmiddel) kan worden geëvalueerd door 2 druppels of 80 µl LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) toe te voegen aan een apart microcentrifugebuisje met platte bodem, een reageerbuisje met platte bodem of een microtiterplaat met platte bodem. Plaats een CrAg laterale doorstromingsteststrip (REF.-nr.: LFCR50) in elk buisje met een controlemonster en laat de test 10 minuten draaien.
LET OP: U kunt de resultaten aflezen tussen 10 minuten en 2 uur na het inbrengen van de strips.

Twee (2) strepen (test en controle) duiden op een positief resultaat, en één streep (controle) duidt op een negatief resultaat. Aanvullende controles kunnen worden getest volgens de richtlijnen of vereisten van lokale, staats- en/of federale regelgeving of accreditatieorganisaties.

DE TESTPROCEDURE LEZEN

Lees de reactie af op elk teststripje. De aanwezigheid van twee strepen (teststreep en controlestreep), ongeacht de intensiteit van de teststreep, inclusief zwakke strepen, duidt op een positief resultaat.

Bij de semi-kwantitatieve titratieprocedure moet de titer van de patiënt worden gerapporteerd als de hoogste verdunning die een positief resultaat oplevert. **LET OP:** De titers verkregen met IMMY's CrAg LFA zijn niet gelijk aan de titers verkregen met andere cryptococcale antigeentesten.

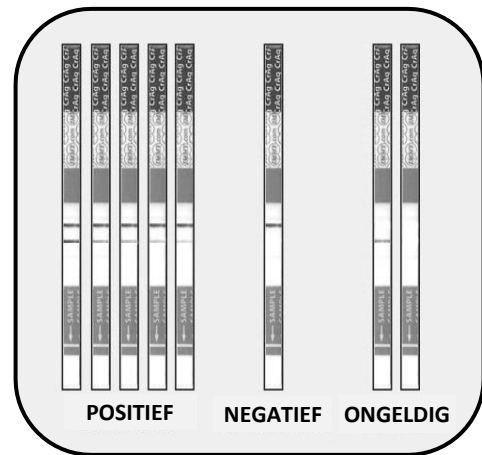
Documentnummer: PIS-00317

Een zwakke streepintensiteit kan wijzen op een monster met een hoge titer. De semi-kwantitatieve procedure moet worden uitgevoerd om remming van de teststreep door een hoge titer uit te sluiten.

Een enkele controlestreep duidt op een negatief resultaat. Als klinische tekenen en symptomen wijzen op een cryptococcosisinfectie, moet de semi-kwantitatieve procedure worden uitgevoerd om vals-negatieve resultaten uit te sluiten die worden veroorzaakt door hoge antigeenconcentraties in het monster, waardoor de controlestreep niet kan ontstaan.

Als de controlestreep niet verschijnt, zijn de resultaten ongeldig en moet de test worden herhaald. Teststrepen die slechts op één helft van de teststrip verschijnen, moeten als ongeldig worden beschouwd en de test moet worden herhaald om een positief of negatief resultaat te bevestigen. De controlestreep dient als migratiecontrole en is niet bedoeld als controle voor het toevoegen van monsters.

De stabiliteit van de controle- en teststrepen na de uitleestijd (10 minuten – 2 uur) is niet gevalideerd.



RESULTATEN

Voor een geldige test moet controlestreep aanwezig zijn. Als er geen controlestreep aanwezig is, moet de test als ongeldig worden beschouwd en moet de test worden herhaald. Teststrepen die slechts op één helft van de teststrip verschijnen, moeten als ongeldig worden beschouwd en de test moet worden herhaald om een positief of negatief resultaat te bevestigen. De controlestreep dient als migratiecontrole en is niet bedoeld als controle voor het toevoegen van monsters.

De aanwezigheid van twee strepen (een controlestreep en een streep in de testzone), ongeacht de intensiteit van de teststreep, inclusief zwakke strepen, duidt op een positief resultaat. Een zwakke streepintensiteit kan wijzen op een monster met een hoge titer. De semi-kwantitatieve procedure moet worden uitgevoerd om remming van de teststreep door een hoge titer uit te sluiten.

Een enkele controlestreep duidt op een negatief resultaat. Als klinische tekenen en symptomen wijzen op een cryptococcosisinfectie, moet de semi-kwantitatieve procedure worden uitgevoerd om vals-negatieve resultaten uit te sluiten die worden veroorzaakt door hoge antigeenconcentraties in het monster, waardoor de controlestreep niet kan ontstaan.

Interpretaties gebaseerd op de semi-kwantitatieve methode kunnen een indicatie geven van de prognose en de respons op de behandeling. Cryptococcon-antigeentiters hoger dan 1:160 worden in verband gebracht met de ontwikkeling van meningitis.¹⁶

Een negatieve uitslag sluit de diagnose van de ziekte niet uit. Het monster kan worden afgenomen voordat er aantoonbaar antigeen aanwezig is.

De stabiliteit van de controle- en teststrepen na de meetperiode (10 minuten tot 2 uur) is niet gevalideerd.

BEPERKINGEN VAN DE PROCEDURE

- De prestatiekenmerken van de test zijn niet vastgesteld voor andere matrices dan serum, plasma, volbloed en hersenvocht.
- De titers verkregen met de CrAg LFA zijn niet gelijk aan titers verkregen met andere cryptococcale antigeentesten.¹⁷
- Afhankelijk van de ziekte en de prevalentie van het organisme, mag de test niet worden uitgevoerd als screeningsprocedure voor de algemene bevolking. De voorspellende waarde van een positieve of negatieve serologische uitslag hangt af van de voorafkansen op de aanwezigheid van cryptococcosis.
- Het testen van hemolytische serummonsters kan leiden tot vals-negatieve en vals-positieve resultaten vanwege de hoge achtergrondkleur op de teststrip.
- Zwak ingekapselde stammen kunnen leiden tot vals-negatieve resultaten.¹⁸
- Volgens gepubliceerde rapporten kan *T. beigeli* vals-positieve resultaten veroorzaken.¹⁹
- Bij patiënten met hoge concentraties (>40 µg/ml) van heterofiele antilichamen, zoals humane anti-muisantilichamen (HAMA), kunnen vals-positieve resultaten optreden.
- Bij hoge concentraties (>0,1 mg/ml) kunnen antigenen van *Paracoccidioides brasiliensis* enige kruisreactiviteit vertonen.
- Er werd enige kruisreactiviteit waargenomen met menselijke sera die *Aspergillus* GM bevatten.
- De CrAg LFA is niet geëvalueerd bij pasgeborenen.
- Gebruik tijdens het testen reservoirs met een platte bodem om voldoende contact te garanderen tussen het testmonster en de CrAg LFA-teststrip.
- Teststrepen die slechts op één helft van de teststrip verschijnen, moeten als ongeldig worden beschouwd en de test moet worden herhaald om een positief of negatief resultaat te bevestigen.
- Deze test is niet bedoeld voor zelfonderzoek of testen in de buurt van een patiënt in de EU.
- Bij patiënten met extreem hoge concentraties (≥0,140 mg/ml) cryptococcale antigeen kunnen de testresultaten zwak zijn en in sommige gevallen zelfs vals-negatief.

VERWACHTE WAARDEN

De frequentie van cryptococcosis is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de patiëntenpopulatie, het type instelling en de epidemiologie. In deze studie werden 100% van de echt-positieve gevallen, zoals vastgesteld door middel van kweek en/of Oost-Indische inkt, gedetecteerd.

SPECIFIEKE PRESTATIEKENMERKEN

KLINISCHE SENSITIVITEIT EN SPECIFICITEIT

De CrAg LFA werd vergeleken met de goudenstandaard-diagnoses van cryptococcosis (kweek en/of Oost-Indische inkt) om de gevoeligheid en specificiteit van de test te evalueren. Deze onderzoeken omvatten een mix van zowel prospectieve als retrospectieve monsters. Hieronder vindt u samenvattende tabellen van de verzamelde gegevens.

| Serum | | Cultuur/Oost-Indische inkt | |
|----------|----------|----------------------------|----------|
| | | Positief | Negatief |
| CrAg LFA | Positief | 138 | 6 |
| | Negatief | 0 | 152 |

| Serum | Berekend | 95% CI |
|---------------|----------|---------------|
| Gevoeligheid | 100% | 97,4% - 100% |
| Specificiteit | 96,2% | 91,9% - 98,6% |

| Plasma | | Cultuur/Oost-Indische inkt | |
|----------|----------|----------------------------|----------|
| | | Positief | Negatief |
| CrAg LFA | Positief | 81 | 0 |
| | Negatief | 1 | 54 |

| Plasma | Berekend | 95% CI |
|---------------|----------|--------------|
| Gevoeligheid | 98,8% | 93,4% - 100% |
| Specificiteit | 100% | 93,4% - 100% |

| Volbloed | | Cultuur/Oost-Indische inkt | |
|----------|----------|----------------------------|----------|
| | | Positief | Negatief |
| CrAg LFA | Positief | 148 | 11 |
| | Negatief | 2 | 186 |

| Volbloed | Berekend | 95% CI |
|---------------|----------|---------------|
| Gevoeligheid | 98,7% | 95,3% - 99,8% |
| Specificiteit | 94,4% | 90,2% - 97,2% |

| CSF | | Cultuur/Oost-Indische inkt | |
|----------|----------|----------------------------|----------|
| | | Positief | Negatief |
| CrAg LFA | Positief | 65 | 1 |
| | Negatief | 0 | 99 |

| CSF | Berekend | 95% CI |
|---------------|----------|--------------|
| Gevoeligheid | 100% | 94,5% - 100% |
| Specificiteit | 99% | 94,6% - 100% |

VERGELIJKING VAN EIA-METHODEN

De CrAg LFA werd geëvalueerd met behulp van 197 serummonsters die naar een Amerikaans referentielaboratorium waren gestuurd voor cryptococcaal antigeentesten. Deze monsters werden getest met behulp van de CrAg LFA en een commercieel verkrijgbare cryptococcaal antigeen EIA. De resultaten van deze vergelijkingen worden weergegeven in de onderstaande tabellen.

| Serum | | CrAg EIA | |
|----------|----------|----------|----------|
| | | Positief | Negatief |
| CrAg LFA | Positief | 96 | 7 |
| | Negatief | 0 | 94 |

| Serum | Berekend | 95% CI |
|-----------------------------|--------------|------------|
| % positieve overeenstemming | 100% (96/96) | 96% - 100% |
| % negatieve overeenstemming | 93% (94/101) | 86% - 97% |

VERGELIJKING VAN DE IMMY-LATEXAGGLUTINATIEMETHODE

De CrAg LFA werd geëvalueerd met behulp van 197 serummonsters die naar een Amerikaans referentielaboratorium waren gestuurd voor cryptococcaal antigeentesten. Deze monsters werden getest met behulp van de CrAg LFA en een commercieel verkrijgbare cryptococcaal antigeen-agglutinatietest. Deze vergelijking leverde een algehele overeenstemming van 99% op.

SEMI-KWANTITATIEVE METHODEVERGELIJKING

Daarnaast werden 62 van deze monsters getest met behulp van de semi-kwantitatieve titratieprocedure in zowel de CrAg LFA als de IMMY-cryptococcaal antigeen-agglutinatietest. Lineaire regressieanalyse van de gegevens leverde een R²-waarde van 0,905 op.

ANALYTISCHE GEVOELIGHEID

Om de detectielimiet vast te stellen, werd een C₅ - C₉₅ experiment uitgevoerd met de CrAg LFA door gezuiverd cryptococcaal antigeen te verdunnen in LF-monsterverdunningsmiddel (REF.-nr.: GLF025) en 24 herhalingen per concentratie te testen met behulp van de CrAg laterale doorstromingsteststrips (REF.-nr.: LFCR50). De resultaten van deze tests worden weergegeven in de volgende tabel:

| Concentratie | Aantal positief | % positief |
|--------------|-----------------|------------|
| 0,50 ng/ml | 0 | 0% (0/24) |

| | | |
|------------|----|--------------|
| 0,75 ng/ml | 0 | 0% (0/24) |
| 1,00 ng/ml | 4 | 17% (4/24) |
| 1,25 ng/ml | 12 | 50% (12/24) |
| 1,50 ng/ml | 21 | 88% (21/24) |
| 1,75 ng/ml | 24 | 100% (24/24) |
| 2,00 ng/ml | 24 | 100% (24/24) |
| 2,50 ng/ml | 24 | 100% (24/24) |
| 3,00 ng/ml | 24 | 100% (24/24) |

| | |
|---|-------------------|
| C ₅ -C ₉₅ -interval | 1,00 - 1,50 ng/ml |
|---|-------------------|

KRUISREACTIVITEIT

De CrAg LFA werd geëvalueerd op kruisreactiviteit met een panel van serummonsters van patiënten met verschillende pathologieën. De resultaten van deze tests worden weergegeven in de onderstaande tabel.

| Pathologie | Aantal monsters | % positief |
|-------------------|-----------------|------------|
| Penicilliosis | 5 | 0% (0/5) |
| Sporotrichose | 6 | 0% (0/6) |
| HAMA | 5 | 0% (0/5) |
| Syfilis | 10 | 0% (0/10) |
| Rodehond | 5 | 0% (0/5) |
| Mycoplasmosose | 10 | 0% (0/10) |
| Toxoplasmose | 7 | 0% (0/7) |
| CMV | 10 | 0% (0/10) |
| Blastomycose | 10 | 0% (0/10) |
| Coccidioidomycose | 10 | 0% (0/10) |
| Histoplasmose | 10 | 0% (0/10) |
| Candidiasis | 10 | 0% (0/10) |
| Aspergillus GM+ | 10 | 10% (1/10) |
| Reumafactor | 10 | 0% (0/10) |

Daarnaast werd kruisreactiviteit beoordeeld door ruwe kweekfiltraantigenen te testen bij verschillende concentraties met behulp van de CrAg LFA. Bij hoge concentraties (>0,1 mg/ml) vertoonden antigenen van *Paracoccidioides brasiliensis* enige kruisreactiviteit.

Antigenen van de volgende organismen werden getest en vertoonden geen kruisreactiviteit:

Aspergillus terreus
Aspergillus niger

Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus

Deze test is niet geëvalueerd op kruisreactiviteit met de volgende organismen of pathologieën:

Candida dubliniensis
Candida tropicalis
Candida parapsidosis
Candida krusei
Candida glabrata
Cladosporium trichoides
Streptococcus pneumoniae
Salmonella typhi

Pneumocystis carinii
Zygomyceten
Antinucleaire antistof +
Hepatitis A-virus
Hepatitis C-virus
Staphylococcus aureus
Neisseria meningitidis
Mycobacterium tuberculosis

INTERFERENTIE

De CrAg LFA werd geëvalueerd op interferentie door sera van patiënten met icterus, hemolyse en lipemie te testen, zowel onbewerkt als verrijkt met cryptococcaal antigeen. De sera zonder toegevoegde stof testten allemaal negatief, terwijl de sera met toegevoegde stof allemaal positief testten; er werd dus geen interferentie waargenomen. Het serum van patiënten met hemolyse vertoonde een hoge achtergrondreactiviteit van de laterale doorstromingsteststrips, wat kon leiden tot vals-negatieve en vals-positieve resultaten.

REPRODUCEERBAARHEID EN PRECISIE

De CrAg LFA werd geëvalueerd op reproduceerbaarheid en precisie door serum te spiken met cryptococcaal antigeen om een panel te produceren bestaande uit een negatief monster, een sterk negatief (C₅) monster, een zwak positief monster en een matig positief monster. Dit testpaneel werd tweemaal per dag getest op drie locaties met in totaal vijf operators gedurende een periode van vijf dagen om zowel de reproduceerbaarheid tussen laboratoria als de reproduceerbaarheid en precisie van de test binnen hetzelfde laboratorium te bepalen. De resultaten van dit onderzoek worden weergegeven in de onderstaande tabel.

| PANEEL | Locatie 1 % pos | Locatie 2 % pos | Locatie 3 % pos | Algemeen % pos |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Negatief | 0% (0/30) | 0% (0/30) | 0% (0/15) | 0% (0/75) |
| Hoog negatief | 7% (2/30) | 0% (0/30) | 0% (0/15) | 3% (2/75) |
| Laag positief | 100% (30/30) | 100% (30/30) | 100% (15/15) | 100% (75/75) |
| Matig positief | 100% (30/30) | 100% (30/30) | 100% (15/15) | 100% (75/75) |

HOOGGEDOSEERD HAAKEFFECT (PROZONING)

Hoewel zeldzaam, kunnen extreem hoge concentraties (≥0,140 mg/ml) cryptococcaal antigeen leiden tot zwakke teststrepen en in extreme gevallen zelfs tot negatieve testresultaten. Als er bij zwak positieve of negatieve testresultaten een vermoeden bestaat van prozoning, moet de semi-kwantitatieve titratieprocedure worden gevolgd om vals-negatieve resultaten uit te sluiten.

MEETBEREIK

De CrAg LFA-meetbereik van de test ligt tussen de detectielimiet (LoD) en het hoogdosis-haakeffect, wat een meetbereik is van 1,25 ng/ml tot 0,140 mg/ml.













REFERENTIEPROCEDURES EN -MATERIALEN

Er zijn geen referentiemetingprocedures of -materialen beschikbaar voor de gebruiker.

BIBLIOGRAFIE

- Lin X, Heitman J. The Biology of the *Cryptococcus neoformans* Species Complex (De biologie van het *Cryptococcus neoformans*-soortencomplex). *Annu Rev Microbiol.* 2006;60(1): 69-105.
- Zhou Q, Murphy WJ. Immune response and immunotherapy to *Cryptococcus* infections (Immuunrespons en immunotherapie bij cryptokokkeninfecties). *Immunol Res.* 2006;35(3): 191-208.
- Park BJ, Wannemuehler K, Marston B, Govender N, Pappas P, Chiller T. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS (Schatting van de huidige wereldwijde prevalentie van cryptokokkenmeningitis bij mensen met hiv/aids). *AIDS.* 2009;23(4): 525-530.
- Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis (Mondiale ziektebelasting van HIV-gerelateerde cryptokokkenmeningitis: een geactualiseerde analyse). *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8): 873-881.
- Doering TL. How sweet it is! Cell wall biogenesis and polysaccharide capsule formation in *Cryptococcus neoformans* (Wat heerlijk! Celwandbiogenese en polysaccharidecapsulevorming bij *Cryptococcus neoformans*). *Annu Rev Microbiol.* 2009;63: 223-247.
- Goodman JS, Kaufman L, Koenig MG. Diagnosis of cryptococcal meningitis. Value of immunologic detection of cryptococcal antigen. (Diagnose van cryptokokkenmeningitis. De waarde van immunologische detectie van cryptococcaal antigeen.) *N Engels J Med.* 1971;285(8): 434-436.
- Kozel TR. Virulence factors of *Cryptococcus neoformans* (Virulentiefactoren van *Cryptococcus neoformans*). *Trends Microbiol.* 1995;3(8);295-299.
- Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, et al. Large-scale evaluation of the immune-mycology lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid (Grootschalige evaluatie van de immunomycologie laterale doorstromings- en enzymgekoppelde immunoassays voor de detectie van cryptococcaal antigeen in serum en hersenvocht). *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(1): 52-55.
- Gates-Hollingsworth MA, Kozel TR. Serotype sensitivity of a lateral flow immunoassay for cryptococcal antigen (Serotypegevoeligheid van een laterale doorstromingstest voor cryptococcaal antigeen). *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20(4): 634-635.
- Lindsley MD, Mekha N, Baggett HC, et al. Evaluation of a newly developed lateral flow immunoassay for the diagnosis of cryptococcosis. (Evaluatie van een nieuw ontwikkelde laterale doorstromingstest voor de diagnose van cryptococcosis). *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):321-325.
- McMullan BJ, Halliday C, Sorrell TC, et al. Clinical utility of the cryptococcal antigen lateral flow assay in a diagnostic mycology laboratory (Klinische bruikbaarheid van de cryptococcale antigeen laterale doorstromingstest in een diagnostisch mycologisch laboratorium). *PLoS One.* 2012;7(11): e49541.
- Escandón P, Lizarazo J, Agudelo CI, Chiller T, Castañeda E. Evaluation of a rapid lateral flow immunoassay for the detection of cryptococcal antigen for the early diagnosis of cryptococcosis in HIV patients in Colombia (Evaluatie van een snelle laterale doorstromingstest voor de detectie van cryptococcaal antigeen voor de vroege diagnose van cryptococcosis bij hiv-patiënten in Colombia). *Med Mycol.* 2013;51(7): 765-768.
- Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, Xu JF. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: a meta-analysis and systematic review (Evaluatie van een nieuwe cryptococcale antigeen laterale flow-immunoassay in serum, hersenvocht en urine voor de diagnose van cryptococcosis: een meta-analyse en systematische review). *PLoS One.* 2015;10(5): e0127117.
- Rick F, Niyibizi AA, Shroufi A, et al. Cryptococcal antigen screening by lay cadres using a rapid test at the point of care: A feasibility study in rural Lesotho (Screening op cryptococcaal antigeen door leken met behulp van een snelle test op de plaats van zorg: een haalbaarheidsstudie in landelijk Lesotho). *PLoS One.* 2017;12(9): e0183656.
- Domer JE, Lyon FL, Murphy JW. Cellular immunity in a cutaneous model of cryptococcosis (Cellulaire immuniteit in een cutaan model van cryptococcosis). *Infect Immun.* 1983;40(3):1052-1059.
- Letang E, Müller MC, Ntamatungiro AJ, et al. Cryptococcal Antigenemia in Immunocompromised Human Immunodeficiency Virus Patients in Rural Tanzania: A Preventable Cause of Early Mortality (Cryptococcaal antigenemie bij immuungecompromitteerde hiv-patiënten op het platteland van Tanzania: een vermijdbare oorzaak van vroegtijdige sterfte). *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2): ofv046.
- Binnicker MJ, Jespersen DJ, Bestrom JE, Rollins LO. Comparison of four assays for the detection of cryptococcal antigen (Vergelijking van vier testen voor de detectie van cryptococcaal antigeen). *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(12):1988-1990.
- Birkhead M, Naicker SD, Blasich NP, et al. *Cryptococcus neoformans*: Diagnostic Dilemmas, Electron Microscopy, and Capsular Variants (*Cryptococcus neoformans*: diagnostische dilemma's, elektronenmicroscopie en kapselvarianten). *Trop Med Infect Dis.* 2019; 4(1):1.
- Rivet-Dañon D, Guitard J, Grenouillet F, et al. Rapid diagnosis of *Cryptococcus* using an antigen detection immunochromatographic test (Snelle diagnose van *Cryptococcus* met behulp van een immunochromatografische test voor antigeendetectie). *J Infect.* 2015;70(5): 499-503.

INTERNATIONAAL GEBRUIK VAN SYMBOLEN

| | | | |
|---|-----------------------------------|---|--|
|  | Bewaren bij 2-30°C |  | Lotnummer |
|  | Gefabriceerd door |  | Referentienummer |
|  | Vervaldatum |  | In vitro diagnostiek |
|  | Beschermen tegen vocht |  | Voldoende voor "#" tests |
|  | Raadpleeg de gebruiksaanwijzing |  | Uitsluitend op recept verkrijgbaar |
|  | Uitsluitend voor eenmalig gebruik |  | Voldoet aan de IVDR-vereisten van de Europese Unie |

MEDEDELING VOOR GEBRUIKERS IN DE EUROPESE UNIE

Elk ernstig incident dat zich heeft voorgedaan in verband met dit apparaat moet worden gemeld aan IMMY en aan de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar de gebruiker en/of de patiënt gevestigd is.

De samenvatting van veiligheid en prestaties (Summary of Safety and Performance, SSP) zal beschikbaar zijn in de Europese database voor medische hulpmiddelen (EUDAMED), zodra EUDAMED beschikbaar is. De SSP is gekoppeld aan de Basic UDI-DI van dit product, met artikelnummer 081638702CR2003W9.

<https://ec.europa.eu/tools/eudamed>

Revisiedatum 2025-10-06

Rev. 0

Voor een lijst met wijzigingen in de gebruiksaanwijzing kunt u een e-mail sturen naar info@immy.com

Voor landspecifieke gebruiksaanwijzingen kunt u terecht op IMMY.com/resources



IMMY, Inc.

2701 Corporate Centre Dr
Norman, OK 73069 VS
+1 (405) 360-4669 / (800) 654-3639
Fax: +1 (405) 364-1058
E-mail: info@immy.com
www.immy.com



MDSS
Schiffgraben 41
30175 Hannover, Germany