
Breathomix

Breathomix – Exhaled breath analysis for disease
Bargelaan 200 + 2333 CW Leiden + T. [redacted] + www.breathomix.com
IBAN NL67 RABO [redacted] 5.1.2e + CoC 71801103 + VAT NL858854636B01
Breathomix is a trade name of Breathomix BV

HANDLEIDING RESULTAAT INTERPRETATIE

DOCUMENT FILE TITLE	20210225 - v05 - Handleiding resultaat interpretatie
CONFIDENTIALITY	Public
CONTROLLED BY	5.1.2e 5.1.2e
DATE	26/02/2021
VERSION	0.5
PAGES	13

Inhoud

1. Doel van deze handleiding 4
2. Interpretatie van testresultaten 4
3. Verdieping Super Users 5
4. Alle mogelijke uitslagen in de resultaten sectie en bijbehorende acties 8
5. Voorbeeld van een goede ademcurve 9
6. Voorbeelden van ademcurves die niet goedgekeurd mogen worden 10
7. Voorbeelden omgevingsluchtmetingen 12
8. Referenties 13

11581685 0251

1. Doel van deze handleiding

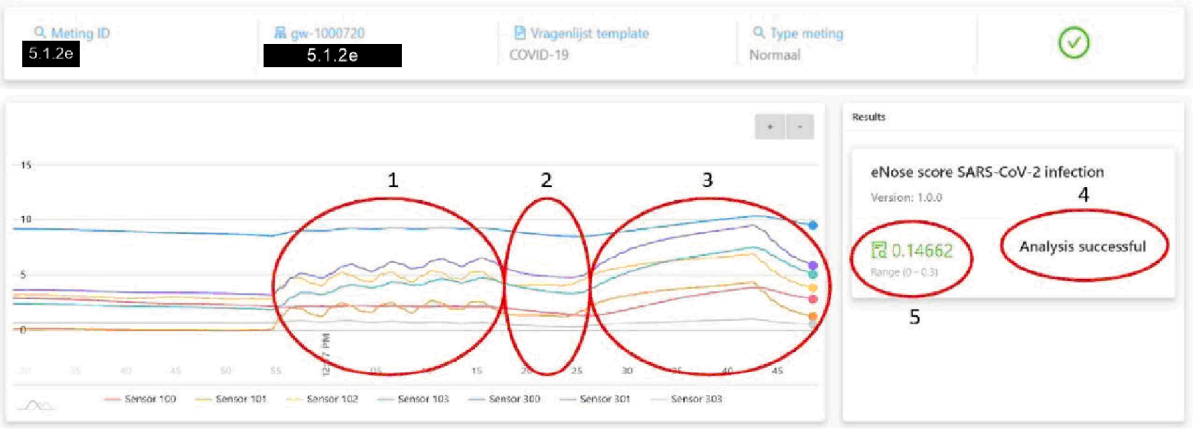
Het doel van deze handleiding is het geven van uitleg met betrekking tot de interpretatie van de testuitslagen van de ademtest. De inhoud van dit document heeft als doel de Gebruiker te helpen bij de vertaling van de studieresultaten en de toepasbaarheid hiervan op de interpretatie van de testuitslagen.

De juiste toepassing van de SpiroNose en het BreathBase platform, een juiste afname van de test, de uiteindelijke interpretatie, de diagnose stelling en de daaraan verbonden vervolgstappen zijn de verantwoordelijkheid van de Gebruiker. Meer informatie over het diagnostische model die Breathomix hanteert in haar online analyse platform en de totstandkoming van de gekozen afkapwaarden (0-0.3) is na te lezen in de (samenvatting van de) wetenschappelijke publicatie van de studieresultaten[1].

Gezien het stadium waarin gebruik van de ademtest met de SpiroNose en het BreathBase platform zich bevindt, is de handleiding niet statisch. De meest actuele versie wordt steeds op het dashboard van de het online analyse platform (Https://portal.breathbase.org) gepubliceerd.

2. Interpretatie van testresultaten

Na het afnemen van de ademtest van de cliënt en het stoppen van de meting in het BreathBase platform, verschijnt het testresultaat in beeld (Figuur 1).



Figuur 1. *Resultaat weergegeven na ademtest. De curve toont 5 rustige ademhalingen (1), het vasthouden van de adem (2), en de maximale langzame uitademing (3). De resultaten sectie toont de kwaliteit van de analyse (4) en de eNose score (5).*

LET OP: Interpreteer de resultaten enkel wanneer de curve goed is en de analyse successful/voltooid is.

Hoe?

1. Kijk eerst naar de kwaliteit van de geblazen curve. De 5 rustige ademhalingen (1), het vasthouden van de adem (2) en de maximale langzame uitademing (3), moeten duidelijk als 'hobbels' zichtbaar zijn in de lijnen. Zie hoofdstuk 5 voor voorbeelden van curves die niet goedgekeurd moeten worden.
2. Als de kwaliteit van de curve goed is, kijkt u naar de analyse status (4). Als de analyse status **Analysis Successful** weergeeft (
3. Figuur **1**) kijkt u naar de eNose score die geblazen is (5).
4. Als de analyse status Analysis Uncertain of Analysis Error weergeeft is de analyse mislukt is en krijgt u geen eNose score te zien (Figuur 2 en 3). Laat cliënten niet meer dan 1x blazen. Als de analyse

11581685 0251

status Analysis Error of Analysis Uncertain weergeeft of de geblazen curve er niet goed uitziet, is het advies om iemand direct door te sturen voor een vervolg test.

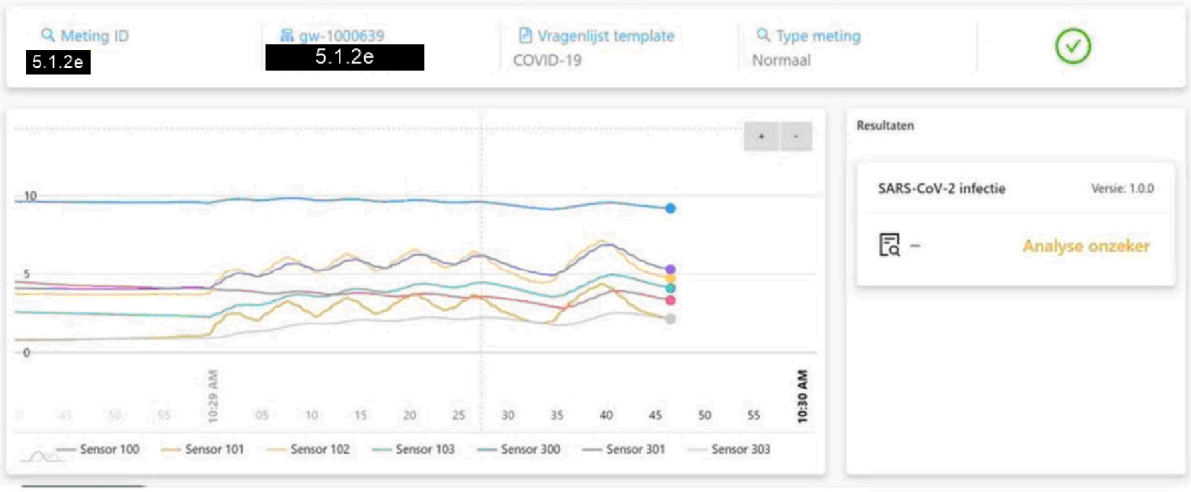
5. Bij analyse status **Analysis Successful** zijn er twee mogelijke uitslagen:
    a. **Als de eNose score tussen de 0 en de 0.3 ligt;** is de kans dat iemand een Covid-19 infectie heeft zeer klein (Figuur 1);
    b. **Als de eNose score boven de 0.3 ligt;** is de kans op een Covid-19 infectie verhoogd[1]. Daarom is een vervolg test noodzakelijk om dit verder te onderzoeken. Het advies is daarom om de persoon direct door te sturen voor een vervolg test zoals bijvoorbeeld een PCR test.

LET OP:

1. Laat cliënten niet meer dan 1x blazen. Als de analyse status Analysis Error of Analysis Uncertain weergeeft of de geblazen curve er niet goed uitziet, is het advies om iemand direct door te sturen voor een vervolg test.
2. Iemand blaast altijd een eNose score tussen de 0 en de 1. Een hogere eNose score (bv. 0.9134) zegt echter niets over of iemand meer of minder kans heeft om besmet te zijn met Covid-19[1].
3. De test geeft slechts een momentopname weer.

3. Verdieping Key Users

Een Analysis Uncertain analyse status zoals te zien is in Figuur 2 is in veel gevallen het gevolg van een onstabiele of niet representatieve omgevingsmeting. Wanneer 2 opeenvolgende cliënten bij dezelfde SpiroNose het resultaat Analysis Uncertain krijgen, raden wij aan om een nieuwe omgevingsmeting te starten.



Figuur 2. *Resultaat weergegeven na ademtest 'Analyse onzeker'/'Analysis Uncertain'.*

Een Analysis Error analyse status zoals te zien is in Figuur 3 is meestal het gevolg van een verkeerd afgenomen of uitgevoerde ademmanoeuvre. Er zijn verschillende automatische controles in het BreathBase platform die de kwaliteit van de afgenomen ademcurve checken om een zo betrouwbaar

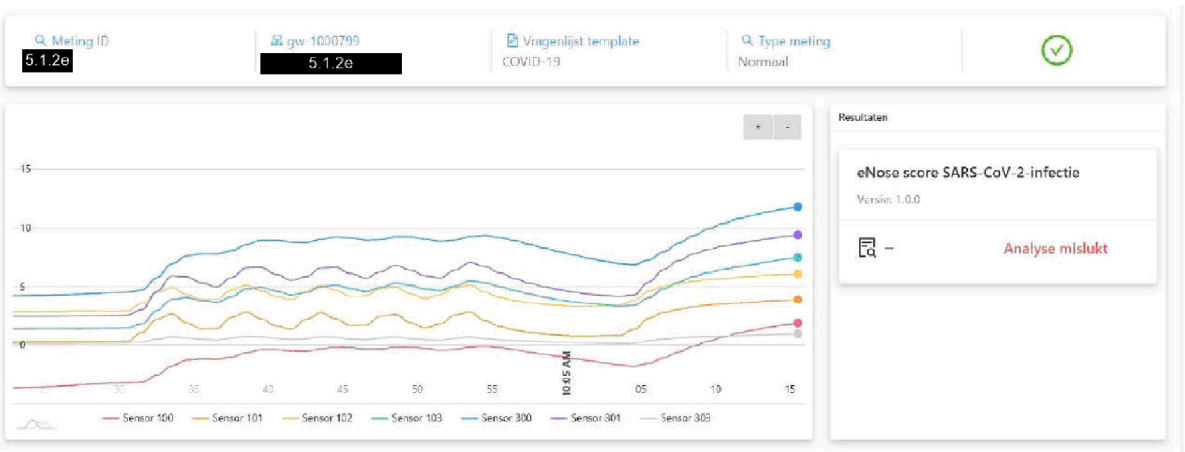
11581685 0251

mogelijke meting te waarborgen. Als een ademcurve niet aan deze voorwaarden voldoet, resulteert dit in de analyse status Analysis Error.

LET OP: De automatische controles kunnen niet alle gebruikersfouten detecteren. Het is aan de Gebruiker zelf om altijd volgens bovenstaand stappenplan de curve te beoordelen. De Gebruiker is uiteindelijk verantwoordelijk voor de juiste toepassing van de test, de interpretatie van de curves en het stellen van een diagnose. Als de test niet goed is uitgevoerd is de uitslag onbetrouwbaar, ook als de uitslag <0.3 bedraagt.

Controles die zijn ingebouwd:

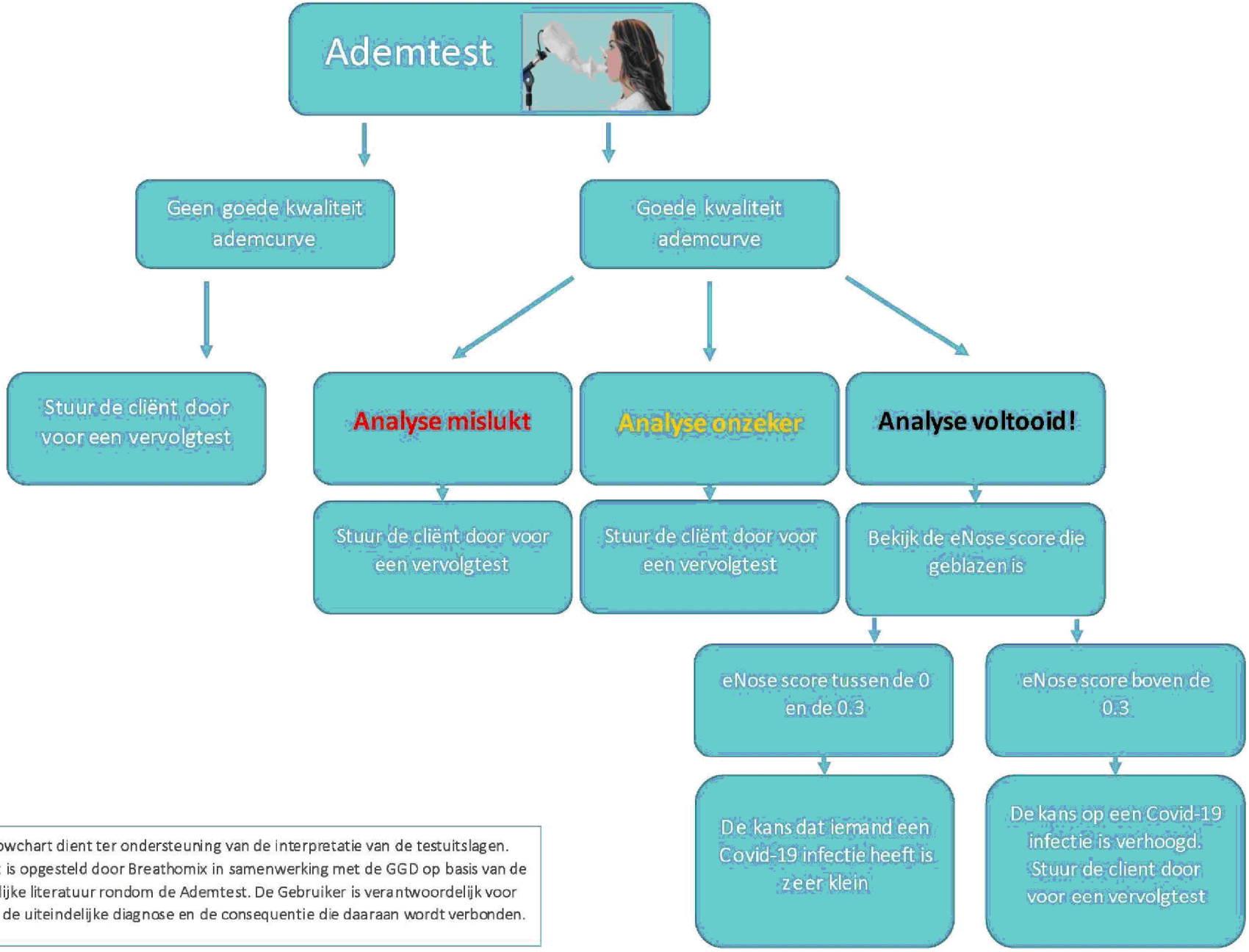
- Minimaal 4 en maximaal 6 rustige ademhalingen;
- Minimaal 4 en maximaal 14 seconden adem vasthouden;
- Minimaal 5 seconden langzaam uitademen;
- Duidelijk gedefinieerde piek waarneembaar tijdens de laatste uitademing;
- Missende datapunten tijdens de afname;



Figuur 3. *Resultaat weergegeven na ademtest 'Analyse mislukt'/'Analysis Error'. In dit voorbeeld is er geen laatste inademing zichtbaar in de curve en is dat de reden waarom de analyse is mislukt.*

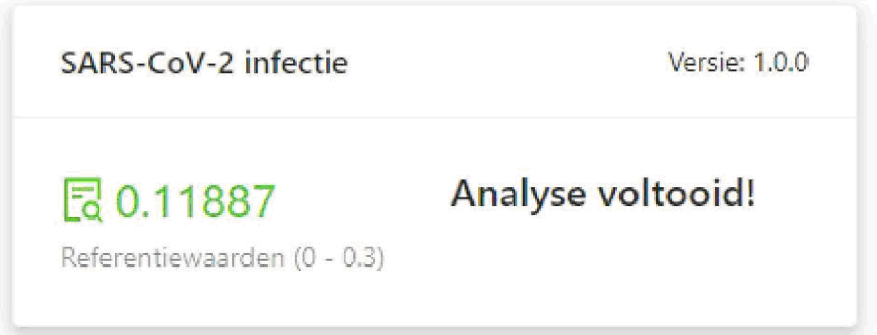
11581685

0251

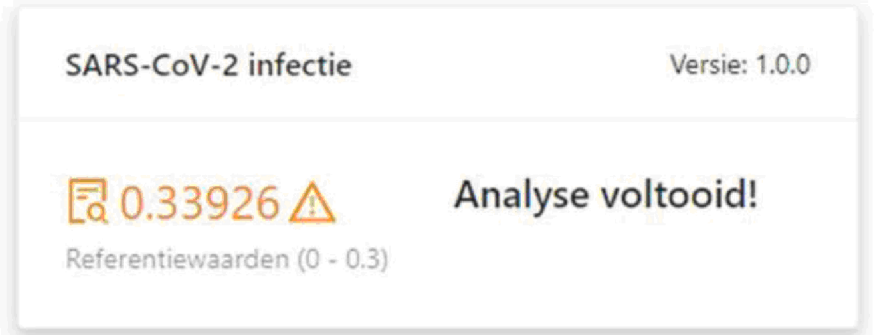


Let op: Deze flowchart dient ter ondersteuning van de interpretatie van de testuitslagen. Deze flowchart is opgesteld door Breathomix in samenwerking met de GGD op basis van de wetenschappelijke literatuur rondom de Ademtest. De Gebruiker is verantwoordelijk voor het stellen van de uiteindelijke diagnose en de consequentie die daaraan wordt verbonden.

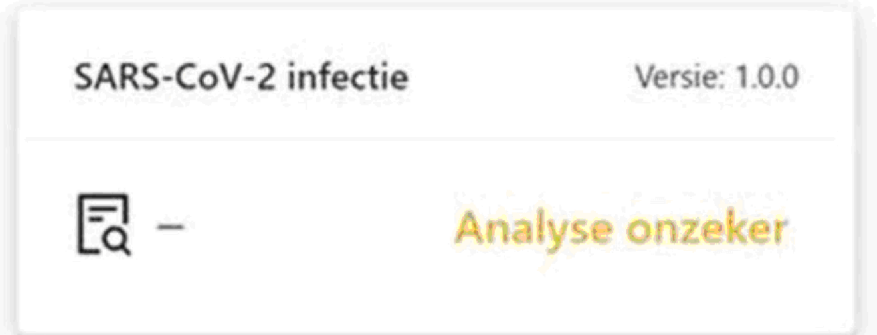
4. De 4 mogelijkheden in testresultaten en de bijbehorende geadviseerde vervolgstappen



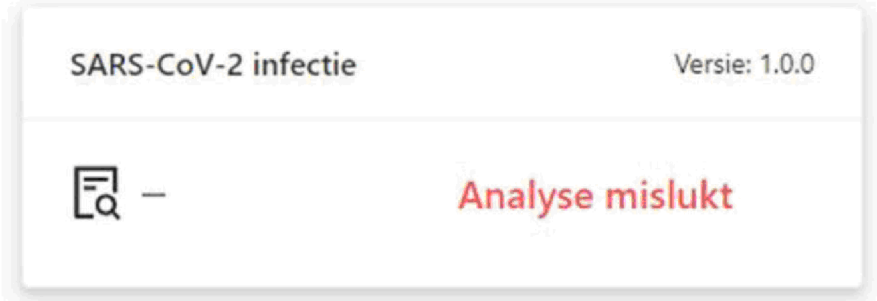
De kan dat iemand een Covid-19 infectie heeft is zeer klein



De kans op een Covid-19 infectie is verhoogd. Stuur cliënt door voor een vervolg test

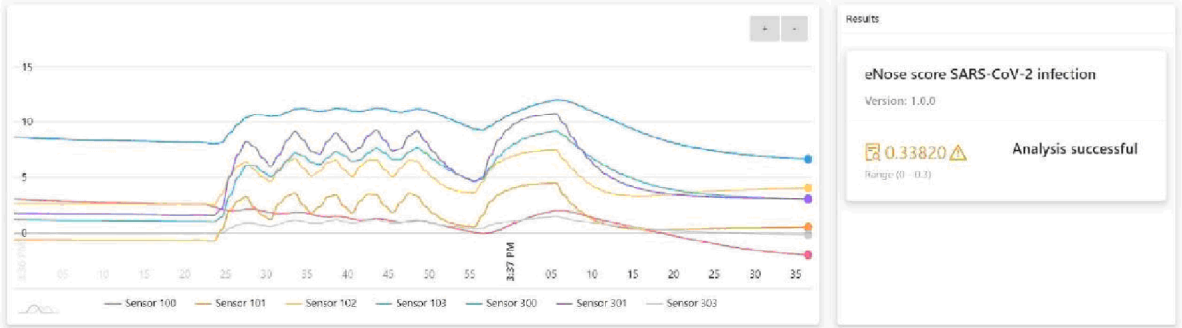


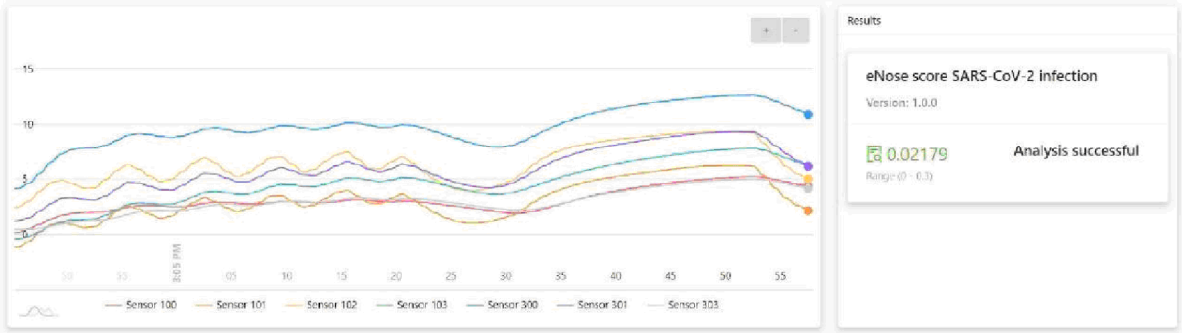
De afname of uitvoering van de test is waarschijnlijk niet goed gegaan. Stuur de cliënt door voor een vervolg test



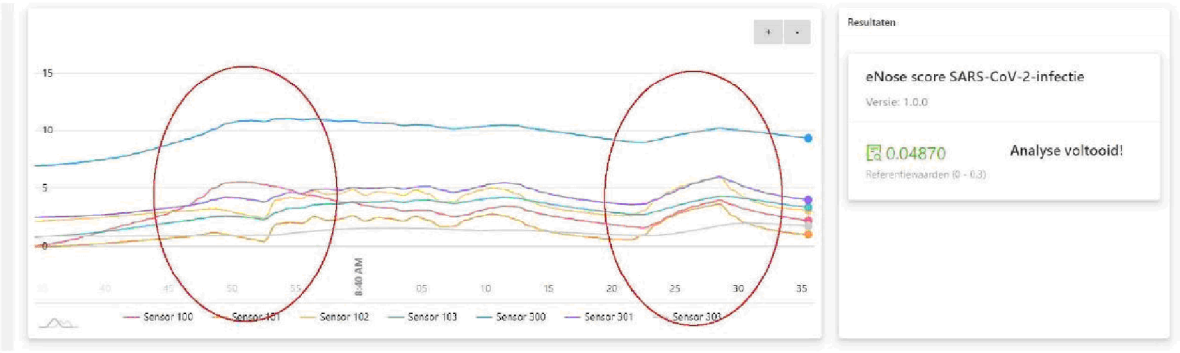
De afname of uitvoering van de test is waarschijnlijk niet goed gegaan. Stuur de cliënt door voor een vervolg test

6. Voorbeelden van een goede ademcurve





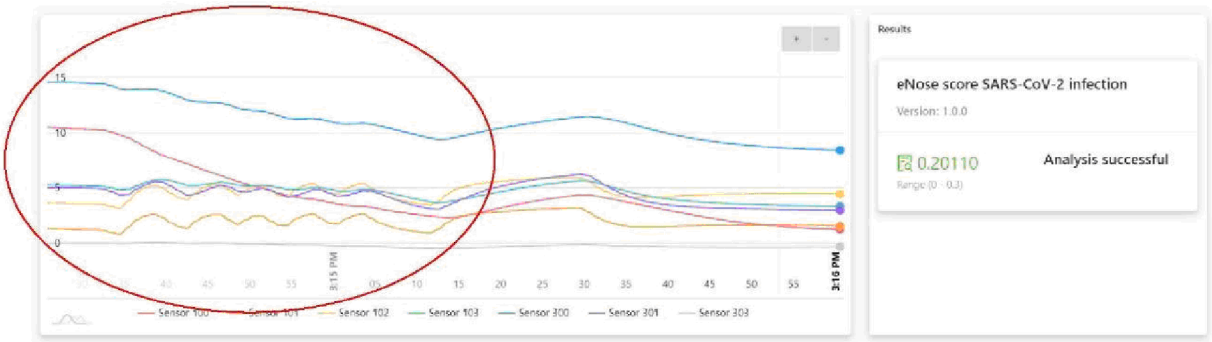
6. Voorbeelden van ademcurves die niet goedgekeurd mogen worden



Voorbeeld 1

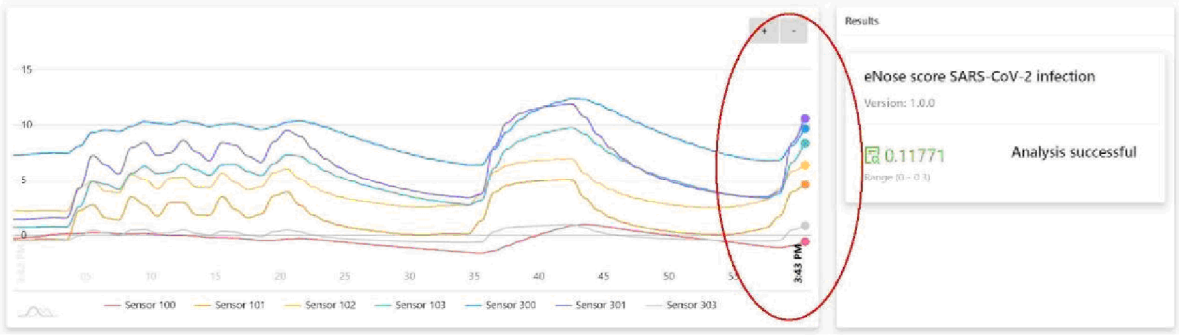
In voorbeeld 1 zie je sensoren 100 en 300 al stijgen voor de ademmeting begint. Dit kan verschillende oorzaken hebben zoals bijv. het mondstuk dat na de start van de meting nog geplaatst wordt of iemand desinfecteert zijn of haar handen net voor de meting met alcohol. Dit kan een onbetrouwbaar resultaat als gevolg hebben. Dit kan voorkomen worden door de meting pas te starten als de cliënt helemaal klaar is om te blazen en er geen andere handelingen meer nodig zijn.

Daarnaast zie je hier twee langzame uitademingen in het signaal i.p.v. 1, waardoor ook een onbetrouwbaar resultaat kan ontstaan.



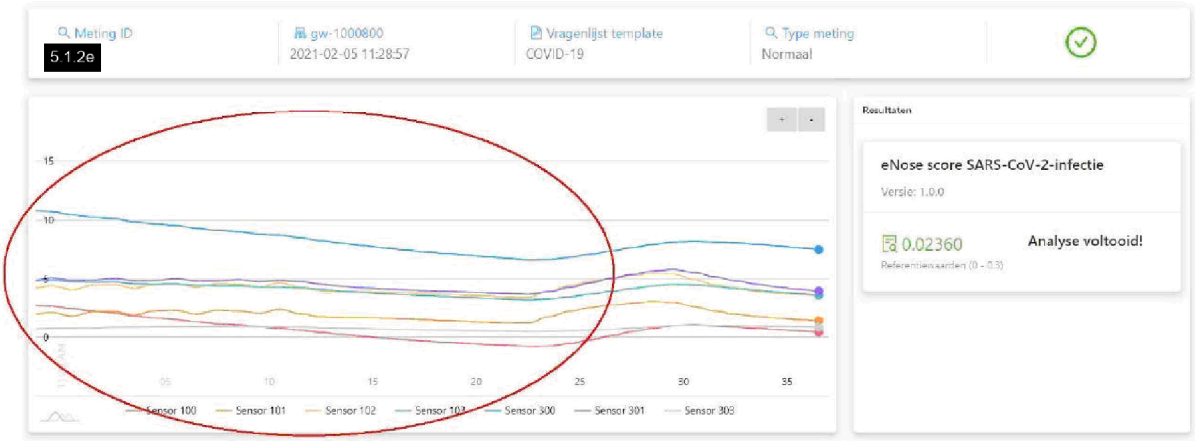
Voorbeeld 2

In voorbeeld 2 is te zien dat de sensoren 100 en 300 van hoge waarden schuin naar beneden lopen. Deze analyse kan een onbetrouwbaar resultaat opleveren. Een dergelijke curve kan veroorzaakt zijn door het gebruik van desinfectiemiddelen met alcohol net voor de start van de meting.



Voorbeeld 3

In Voorbeeld 3 is te zien dat op het einde van het signaal de sensoren weer stijl omhoog lopen. Deze analyse kan onbetrouwbare resultaten geven. Dit kan voorkomen worden door na de ademtest kort te wachten tot de sensorwaarden terug zijn naar begin waarden en vervolgens direct de meting te beëindigen.



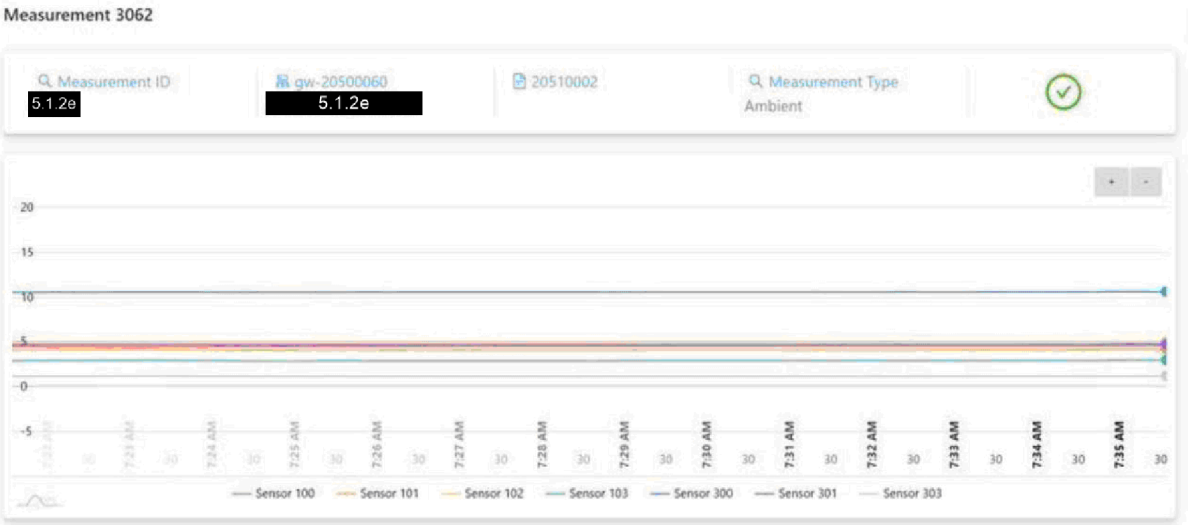
Voorbeeld 4

In voorbeeld 6 is zichtbaar dat sensoren 100 en 300 duidelijk dalen vanaf het begin van de meting. Het lijkt erop dat ze na een bepaalde reactie weer terug naar de basiswaarde aan het keren zijn.

Het voorkomen van dit soort metingen kan als volgt: Wanneer je bij de start van de meting ziet dat de lijnen nog aan het dalen zijn, wacht dan tot de lijnen weer vlak worden. Vraag de cliënt nog niet te blazen. Stop de meting, sla deze niet op en start dan een nieuwe meting. Als deze start met vlakke lijnen, kan de cliënt beginnen met blazen.

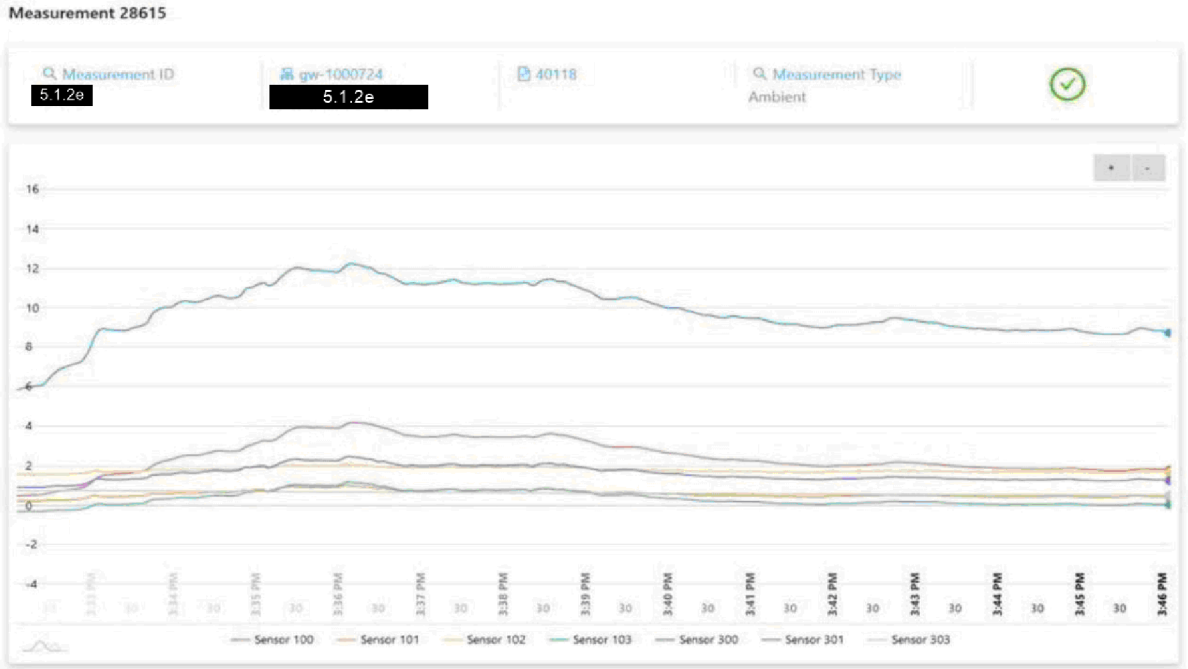
7. Voorbeelden omgevingsluchtmetingen

Tijdens een omgevingsluchtmeting is het belangrijk dat de omgevingslucht stabiel is. Dat is te zien in de meting door rechte lijnen zoals in voorbeeld 1. Een onstabiele omgevingslucht meting kan leiden tot onbetrouwbare metingen van de daaropvolgende ademtesten.



Voorbeeld 1

Goede omgevingsmeting.



Voorbeeld 2

Slechte omgevingsmeting.

8. Referenties

1. De Vries R, et al. Ruling out SARS-CoV-2 infection using exhaled breath analysis by electronic nose in a public health setting. MedRxiv preprint https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251712

Ruling out SARS-CoV-2 infection using exhaled breath analysis by electronic nose in a public health setting

Abstract

Background Rapid and accurate detection of SARS-CoV-2 infected individuals is crucial for taking timely measures and minimizing the risk of further SARS-CoV-2 spread. We aimed to assess the accuracy of exhaled breath analysis by electronic nose (eNose) for the discrimination between individuals with and without a SARS-CoV-2 infection.

Methods This was a prospective real-world study of individuals presenting to public test facility for SARS-CoV-2 detection by molecular amplification tests (TMA or RT-PCR). After sampling of a combined throat/nasopharyngeal swab, breath profiles were obtained using a cloud-connected eNose. Data-analysis involved advanced signal processing and statistics based on independent t-tests followed by linear discriminant and ROC analysis. Data from the *training* set were tested in a *validation*, a *replication* and an *asymptomatic set*.

Findings For the analysis 4510 individuals were available. In the *training* set (35 individuals with; 869 without SARS-CoV-2), the eNose sensors were combined into a composite biomarker with a ROC-AUC of 0.947 (CI:0.928-0.967). These results were confirmed in the *validation* set (0.957; CI:0.942-0.971, n=904) and externally validated in the *replication* set (0.937; CI:0.926-0.947, n=1948) and the *asymptomatic* set (0.909; CI:0.879-0.938, n=754). Selecting a cut-off value of 0.30 in the *training* set resulted in a sensitivity/specificity of 100/78, >99/84, 98/82% in the *validation, replication* and *asymptomatic set*, respectively.

Interpretation eNose represents a quick and non-invasive method to reliably rule out SARS-CoV-2 infection in public health test facilities and can be used as a screening test to define who needs an additional confirmation test.

