BIOMÉRIEUX

REF 410851

043784- 03 - 2020-02

IT

BACT/ALERT® FA Plus

℞ only IVD

DESTINAZIONE D'USO

I flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus sono utilizzati con i sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® in procedure qualitative per il recupero e il rilevamento di microrganismi aerobi e anaerobi facoltativi (batteri e lieviti) nel sangue e in altri fluidi corporei normalmente sterili.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO DEL TEST

I sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® vengono utilizzati per determinare se sono presenti microrganismi nei campioni di sangue o di altri fluidi corporei normalmente sterili prelevati da pazienti con sospetta batteriemia/fungemia. Il sistema e i flaconi di coltura BACT/ALERT® offrono sia un sistema di rilevazione microbica sia un terreno di coltura con condizioni ambientali e nutrizionali adatte ai microrganismi comunemente presenti nelle infezioni del sangue e di altri fluidi corporei normalmente sterili. I flaconi inoculati vengono posizionati nello strumento, dove vengono incubati e sottoposti a monitoraggio continuo ai fini della rilevazione dell'eventuale crescita di microrganismi nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus.

Nota: Le informazioni fornite valgono per tutte le configurazioni dei sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT®, se non altrimenti segnalato.

PRINCIPIO DEL TEST

I sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® utilizzano un sensore colorimetrico e la luce riflessa per monitorare la presenza e la produzione di anidride carbonica (CO_2) dissolta nel terreno di coltura. I microrganismi eventualmente presenti nel campione da testare metabolizzano i substrati contenuti nel terreno di coltura producendo anidride carbonica. La produzione di CO_2 determinata dalla crescita dei microrganismi fa sì che il sensore gas-permeabile posto sul fondo di ciascun flacone di coltura passi dal colore blu-verde a giallo.[1] Il colore più chiaro porta a un aumento delle unità di riflettanza monitorate dal sistema. La riflettanza del flacone viene monitorata e registrata dallo strumento ogni 10 minuti.

REAGENTI

Unicamente per diagnostica *in vitro*.

Attenzione: Trattare i campioni e i flaconi di coltura inoculati come potenzialmente infettivi. Tutti i flaconi di coltura inoculati, gli aghi per il prelievo di campioni e i dispositivi per il prelievo di sangue devono essere decontaminati in conformità con le procedure dell'istituto.[2]

BACT/ALERT® FA Plus (codice colore verde chiaro) – I flaconi di coltura monouso BACT/ALERT® FA Plus contengono 30 ml di terreno complesso e ≥1,6 g di particelle polimeriche assorbenti. Al momento della fabbricazione, il terreno è composto dai seguenti reattivi: combinazione di peptoni/estratti biologici (≥1,85% p/v), anticoagulante (≥0,083% p/v), vitamine e amminoacidi (≥0,00145% p/v), fonti di carbonio (≥0,45% p/v), elementi in tracce (≥0,0005% p/v) e altri substrati complessi di amminoacidi e carboidrati in acqua purificata. I flaconi contengono un'atmosfera di N_2, O_2 e CO_2 sotto vuoto. La composizione del terreno può essere aggiustata al fine di ottenere performance specifiche e in tali casi sono stati condotti studi analitici per stabilire la sostanziale equivalenza tra le formulazioni aggiustate e quelle precedenti (fare riferimento alla sezione Storico delle revisioni).

Attenzione: I flaconi di coltura BACT/ALERT® contengono policarbonato. Non tutti i disinfettanti sono adatti all'uso su superfici in policarbonato e potrebbero causare un deterioramento del flacone. Verificare la compatibilità del disinfettante con il policarbonato prima di utilizzarlo sulle superfici dei flaconi di coltura BACT/ALERT®.

Attenzione: I flaconi BACT/ALERT® FA Plus utilizzati per la coltura di campioni non ematici (fluidi corporei normalmente sterili) o di campioni ematici di volume molto esiguo (pari o inferiore a 0,5 ml) richiederanno l'aggiunta di sangue, come

---

1 Thorpe TC, Wilson ML, Turner JE, et al. BacT/Alert: an Automated Colorimetric Microbial Detection System. *J Clin Micro* 1990; 28 (7), 1608-1612.

2 *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)* 5th Edition. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Fifth Edition. US Government Printing Office. Washington: Feb 2007.

sangue di cavallo defibrinato sterile (10,0% p/v) per supportare la crescita, specialmente per il recupero di microrganismi esigenti, come *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria gonorrhoeae*.[3]

Ulteriori materiali richiesti

- Sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT®
- Dispositivo per il prelievo del sangue
- Ago cannula sterile/Unità per subcoltura
- Guanti monouso
- Contenitori per rifiuti a rischio biologico adatti a materiali potenzialmente infetti
- Tamponi imbevuti di alcool o disinfettante equivalente

Materiali acquistabili da bioMérieux

- Cappuccio adattatore per prelievo ematico
- Sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT®
- Ago cannula sterile/Unità per subcoltura

Istruzioni per la conservazione

I flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus sono pronti per l'uso. Conservare in posizione verticale al riparo dalla luce diretta a temperatura ambiente (15-30°C). Sull'etichetta di ogni flacone è stampata la data di scadenza. Non inoculare i flaconi di coltura oltre la data di scadenza indicata. In caso di esposizione dei flaconi a temperature inferiori a 15°C, si possono formare precipitati che scompaiono non appena i flaconi vengono riportati a temperatura ambiente. Prima dell'uso, attendere che i flaconi siano a temperatura ambiente.

Indicazioni chimico-fisiche di instabilità

Prima dell'uso, verificare se i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus presentano segni di danni o deterioramento (alterazione del colore). Scartare i flaconi che presentano segni di danneggiamento, perdita o deterioramento. Il terreno dei flaconi non utilizzati deve essere trasparente, sebbene possa presentare una leggera opalescenza o tracce di precipitato dovute all'anticoagulante SPS o alla presenza di particelle polimeriche assorbenti; non confondere questa opalescenza con la torbidità indicativa di una crescita microbica. Non utilizzare flaconi contenenti terreno torbido, un sensore di colore giallo o un'eccessiva pressione di gas, perché questi sono segni di un'eventuale contaminazione.

STRUMENTI

Prima dell'uso, leggere attentamente il Manuale dell'utilizzatore del sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT®.

PRELIEVO E PREPARAZIONE DEI CAMPIONI

Considerazioni generali

1. I flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus devono essere utilizzati da personale sanitario esperto. Il corretto prelievo dei campioni è estremamente importante quando si prelevano campioni di sangue per emocoltura. Per il prelievo di campioni di sangue per coltura, viene generalmente adottata la tecnica del prelievo venoso. Consultare Cumitech 1C per informazioni relative alla corretta procedura di prelievo dei campioni.[4]
2. Prestare attenzione a evitare la contaminazione durante la preparazione del flacone e l'inoculo del campione. È fondamentale eseguire una corretta disinfezione della cute per ridurre il rischio di contaminazione.
3. Sebbene bioMérieux lo sconsigli, è possibile prelevare il sangue direttamente nelle provette di raccolta che contengono SPS. Non utilizzare mai provette che contengono altri anticoagulanti per eseguire le emocolture.[5]
4. bioMérieux consiglia di collocare i flaconi di coltura inoculati nel sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® il prima possibile dopo il prelievo. In presenza di un ritardo inevitabile, è possibile conservare i flaconi inoculati a temperatura ambiente fino a 24 ore prima dell'inserimento nello strumento.
5. Si otterrà un recupero ottimale degli isolati aggiungendo quantità massime di campione. L'uso di volumi inferiori potrebbe avere conseguenze negative sui tempi di recupero e/o di rilevazione di alcuni microrganismi. Non superare il valore

[3] Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. 2006, pp. 446, 590.

[4] Baron EJ, Weinstein MP, Dunne Jr. WM, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM. 2005. Cumitech 1C, Blood Cultures IV. Coordinating ed., Baron EJ. ASM Press, Washington, DC.

[5] CLSI. *Principles and Procedures for Blood Cultures*; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007.

massimo di 10 ml di campione nel flacone. Solitamente il vuoto del flacone supera 10 ml; monitorare il volume raccolto per mezzo delle linee di riferimento da 5 ml riportate sul flacone.

Preparazione dei flaconi

1. Etichettare il flacone di coltura con le informazioni del paziente. Le icone sull'etichetta del flacone (, #,) possono essere definite dall'utilizzatore.
2. Rimuovere la chiusura in plastica dal flacone di coltura. Prima di inoculare, disinfettare la parte superiore del flacone di coltura con un tampone imbevuto di alcool o disinfettante equivalente. Lasciare asciugare.
3. Disinfettare la cute nel sito di prelievo prescelto come raccomandato dalla procedura approvata dal proprio istituto.

Procedura di inoculo mediante prelievo venoso diretto

Nota: Le procedure con prelievo diretto non devono mai essere utilizzate per il prelievo di sangue da dispositivi intravascolari o port per emodialisi poiché esiste il rischio di collasso del lume del catetere o di reflusso del contenuto del flacone nel paziente.

Nota: Se si inocula più di un tipo di flacone per emocoltura BACT/ALERT® utilizzando un set a farfalla per prelievo ematico e un cappuccio adattatore per prelievo diretto, inoculare innanzitutto il flacone per coltura aerobia, quindi quello per coltura anaerobia in modo che l'eventuale ossigeno presente nei tubi non venga trasferito nel flacone per coltura anaerobia.

Nota: Anche se è possibile utilizzare volumi di sangue minori, è possibile migliorare il recupero utilizzando un volume di campione che più si avvicina ai 10 ml raccomandati.[6, 7]

Nota: Per evitare di inoculare una quantità eccessiva di sangue, monitorare il volume di sangue introdotto nel flacone di coltura. La linea di limite di riempimento sull'etichetta del flacone può essere usata per agevolare la stima di un volume di campione di 10 ml circa. In alternativa, come ausilio nella stima del volume del campione, possono essere utilizzate le graduazioni da 5 ml sull'etichetta del flacone.

Nota: Monitorare costantemente e con cura il prelievo diretto per garantire un flusso adeguato ed evitare il rifluire dei contenuti del flacone nei tubi dell'adattatore. A causa della presenza di additivi chimici nel flacone di coltura, è importante prevenire il possibile reflusso e le conseguenti reazioni avverse attenendosi alla procedura descritta di seguito.

1. Tenere il flacone di coltura al di sotto del braccio del paziente con il flacone in posizione verticale (con il tappo rivolto verso l'alto).
2. Prelevare il sangue utilizzando un set a farfalla e un cappuccio adattatore per prelievo ematico secondo la procedura approvata dal proprio istituto e inoculare direttamente il flacone di coltura presso il capezzale del paziente. Anche se è possibile utilizzare volumi di sangue minori, è possibile migliorare il recupero utilizzando un volume di campione che più si avvicina ai 10 ml raccomandati. Per evitare di inoculare una quantità eccessiva di sangue, monitorare il volume di sangue introdotto nel flacone di coltura per mezzo delle linee di riferimento da 5 ml riportate sul flacone stesso.
3. Rilasciare il laccio emostatico non appena il sangue comincia a fluire nel flacone di coltura, o entro 2 minuti dall'applicazione.
4. Impedire che il contenuto del flacone di coltura tocchi il tappo o l'estremità dell'ago durante il prelievo.

   Attenzione: Un flacone di coltura contaminato potrebbe avere una pressione positiva e, se utilizzato per il prelievo diretto, potrebbe causare un reflusso nella vena del paziente. La contaminazione del flacone di coltura potrebbe non essere immediatamente rilevabile. Monitorare attentamente il processo di prelievo diretto per evitare il reflusso. Non utilizzare flaconi contenenti terreno torbido, un sensore di colore giallo o un'eccessiva pressione di gas, perché questi sono segni di un'eventuale contaminazione.
5. Verificare che il campione sia miscelato correttamente con i reagenti nel flacone BACT/ALERT® FA Plus.
6. Far pervenire rapidamente il flacone di coltura inoculato al laboratorio di analisi.

Procedura di inoculo mediante prelievo con siringa

Nota: Se si inocula più di un tipo di flacone BACT/ALERT® per emocoltura utilizzando il prelievo mediante siringa, inoculare innanzitutto il flacone di coltura anaerobia, quindi quello di coltura aerobia in modo che l'eventuale ossigeno presente nella siringa non venga trasferito nel flacone di coltura anaerobia. Le linee di riferimento sull'etichetta del flacone dovrebbero essere utilizzate come ausilio nella stima del volume del campione.

---

[6] Baron EJ, Weinstein MP, Dunne Jr. WM, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM. 2005. Cumitech 1C, Blood Cultures IV. Coordinating ed. Baron EJ. ASM Press, Washington, DC.

[7] CLSI/NCCLS. *Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media*; Approved Standard—Third Edition. CLSI/NCCLS document M22-A3. Wayne, PA: NCCLS; 2004.

1. Eseguire un prelievo venoso e trasferire il sangue nel flacone di coltura BACT/ALERT® secondo le procedure approvate dal proprio istituto.

   Attenzione: Non forzare mai lo stantuffo della siringa durante l'inoculo, in quanto potrebbero verificarsi schizzi di campione. Rimuovere la siringa una volta raggiunta la quantità ottimale, in quanto il vuoto aspirerà automaticamente una quantità maggiore della quantità massima consigliata. Forare verticalmente il tappo del flacone per evitare la perdita del vuoto; un flacone senza vuoto non deve essere inoculato.
2. Verificare che il campione sia miscelato correttamente con i reagenti nel flacone BACT/ALERT® FA Plus.
3. Far pervenire rapidamente il flacone di coltura inoculato al laboratorio di analisi.

PROCEDURA SPERIMENTALE CON FLACONI DI COLTURA BACT/ALERT® FA PLUS

Commenti preliminari e precauzioni

1. Utilizzare guanti monouso e trattare i flaconi inoculati come potenzialmente infettivi. Consultare immediatamente un medico in caso di ingestione di materiali contaminati o di loro contatto con ferite aperte, lesioni o escoriazioni della cute.
2. Quando, durante la gestione di flaconi positivi, si notano rigonfiamenti o perdite, utilizzare dispositivi di protezione personale (PPE) per evitare il contatto con i microrganismi.
3. In caso di versamento di materiale contaminato, pulire immediatamente con una soluzione diluita 1:10 di ipoclorito di sodio al 5%. Smaltire il materiale di disinfezione con metodo adeguato.
4. Tutti i flaconi di coltura inoculati, gli aghi per il prelievo di campioni e i dispositivi per il prelievo di sangue devono essere decontaminati in conformità con le procedure dell'istituto.[8]
5. Questi flaconi devono essere utilizzati esclusivamente da personale sanitario qualificato.

   Attenzione: Unicamente per gli Stati Uniti: la Legge federale americana limita la vendita di questo dispositivo ad un medico autorizzato o su prescrizione di un medico autorizzato.

Note procedurali e precauzioni

1. Prestare estrema attenzione durante il prelievo venoso e l'inoculo nel flacone di coltura per evitare la contaminazione del campione del paziente, che potrebbe dare luogo a una positività del campione in assenza di isolati clinicamente significativi.
2. Prelevare i campioni di sangue prima dell'inizio della terapia antibiotica. Se ciò non fosse possibile, prelevare il sangue immediatamente prima della somministrazione della dose successiva di antibiotico.
3. Se i flaconi di coltura inoculati sono stati ricevuti con un certo ritardo dal laboratorio o sono stati incubati prima di essere inseriti nello strumento BACT/ALERT®, esaminarli visivamente per verificare eventuali segni di crescita microbica. In caso di evidente crescita microbica, trattare i flaconi come positivi e non porli nel sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® per il monitoraggio.

Procedura di laboratorio

Attenzione: È opportuno osservare una certa cautela durante la subcoltura di flaconi di coltura positivi, poiché è possibile che questi siano stati riempiti in maniera eccessiva o contengano microrganismi con un'elevata produzione di gas. I flaconi di coltura positivi possono presentare un'elevata pressione interna. I flaconi di coltura positivi devono essere brevemente ventilati prima di procedere alla colorazione o allo smaltimento, per eliminare i gas eventualmente prodotti durante il metabolismo microbico.

1. Controllare visivamente i flaconi prima di procedere ai test. Non utilizzare flaconi che presentano segni di danno, perdite o deterioramento. Considerare positivi i flaconi che presentano emolisi, torbidità, pressione di gas eccessiva, sensori gialli e/o segni di crescita. Eseguire lo striscio e la subcoltura. Non incubare a meno che lo striscio sia negativo.
2. Dopo essere stati caricati nello strumento, i flaconi di coltura devono essere incubati per 5 giorni o finché non siano giudicati positivi.
3. Eseguire lo striscio e la subcoltura di tutti i flaconi positivi. Se lo striscio è negativo, a indicare un possibile falso positivo, il flacone deve essere caricato nuovamente nello strumento fino alla crescita della subcoltura o finché non sia nuovamente giudicato positivo. I flaconi inizialmente determinati come falsi positivi e giudicati successivamente positivi, devono essere sottoposti a striscio e subcoltura.
4. Le colture negative possono essere controllate mediante esame microscopico e/o subcoltura prima di essere eliminate come negative.

[8] *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)* 5th Edition. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Fifth Edition. US Government Printing Office. Washington: Feb 2007.

5. Le procedure di carico e scarico dei flaconi di coltura dallo strumento BACT/ALERT® appropriato sono riportate nel Manuale dell'utilizzatore.
6. **Non riutilizzare i flaconi di coltura BACT/ALERT®.** Smaltire i flaconi di coltura BACT/ALERT® inoculati in conformità con i protocolli del proprio laboratorio. L'autoclavaggio e/o l'incenerimento dei flaconi BACT/ALERT® inoculati è la procedura corretta.[9]
7. L'utilizzo di dispositivi di carotaggio (ovvero aghi a punta smussa) per forare il setto potrebbe causare perdite dal flacone.

CONTROLLO DI QUALITÀ

Ogni lotto di flaconi di coltura è provvisto di un certificato di conformità. Qualora lo si desiderasse, ogni singolo laboratorio può eseguire prove di controllo della qualità dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus. Consultare il Manuale dell'utilizzatore di BACT/ALERT® e la procedura CLSI® M22-A3 appropriati.[10]

Strumento

Ciascuno strumento BACT/ALERT® 3D viene fornito con un kit di standard di riflettanza BACT/ALERT®, mentre ciascuno strumento BACT/ALERT® VIRTUO® contiene standard di calibrazione della riflettanza per le procedure di controllo di qualità e calibrazione. Tutti i controlli di qualità devono far parte della normale manutenzione del sistema. Per ulteriori informazioni, consultare il Manuale dell'utilizzatore di BACT/ALERT® appropriato.

Attenzione: Se il fornitore LIS della propria struttura invia ID flacone e abbreviazioni del tipo di flacone allo strumento BACT/ALERT®, utilizzare l'abbreviazione del tipo di flacone corretta per evitare possibili risultati falsi positivi o falsi negativi. Per maggiori informazioni, contattare il rappresentante bioMérieux di zona.

RISULTATI

I flaconi di coltura sono determinati positivi o negativi dal software di gestione dei sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT®. Non è necessario alcun intervento finché lo strumento BACT/ALERT® non segnala flaconi di coltura positivi o negativi.

LIMITI DEL TEST

Non è possibile controllare le numerose variabili implicate nei test di emocolture e avere così la certezza assoluta che i risultati ottenuti siano unicamente imputabili a prestazioni corrette o inadeguate di un terreno di coltura o del sistema di rilevazione.

1. I campioni del paziente positivi secondo il sistema BACT/ALERT® possono contenere microrganismi, che risultano positivi allo striscio ma che non crescono nei terreni di subcoltura utilizzati di routine. Se si sospetta questa condizione, eseguire una subcoltura su terreni speciali. Inoltre, i campioni positivi per BACT/ALERT® possono contenere microrganismi che non vengono rilevati utilizzando le abituali tecniche di colorazione dello striscio e pertanto possono richiedere tecniche di colorazione e terreni di subcoltura specifici per la rilevazione e il recupero.
2. È possibile che alcuni rari microrganismi esigenti non crescano o crescano lentamente nel terreno del flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus Inoltre, raramente è possibile osservare microrganismi che crescono nel terreno del flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus senza produrre una quantità di anidride carbonica sufficiente a determinare la positività. Qualora si sospetti la presenza di rari microrganismi esigenti che richiedono terreni e condizioni di coltura specifici, è necessario considerare l'uso di metodi alternativi o un tempo di incubazione più lungo per il recupero.
3. Alcuni ceppi di *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae* potrebbero essere sensibili all'anticoagulante SPS; ciò potrebbe portare alla mancata crescita o alla ridotta produzione di CO_2, se viene inoculata una quantità insufficiente di campione nei flaconi di coltura.
4. Raramente, in presenza di un elevato numero di globuli bianchi nel campione, BACT/ALERT® potrebbe indicare un flacone di coltura positivo. In questo caso, lo striscio e la subcoltura potrebbero risultare negativi.
5. Poiché i microrganismi sono spesso poco numerosi e possono comparire in modo intermittente nel flusso sanguigno, è opportuno prelevare campioni di sangue consecutivi da ogni paziente.
6. Rimuovere tempestivamente i flaconi di coltura positivi man mano che vengono segnalati da BACT/ALERT®, al fine di evitare possibili colture non vitali per autolisi o altre ragioni. Alcuni ceppi di *Streptococcus pneumoniae* possono essere particolarmente soggetti ad autolisi, se non vengono rimossi tempestivamente dopo essere stati segnalati come positivi.

---

[9] *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL)* 5th Edition. U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Fifth Edition. US Government Printing Office. Washington: Feb 2007.

[10] CLSI®/NCCLS. *Quality Control for Commercially Prepared Microbiological Culture Media*; Approved Standard—Third Edition. CLSI®/NCCLS document M22-A3. Wayne, PA: NCCLS; 2004.

7. La colorazione di Gram effettuata su uno striscio prelevato da un flacone negativo talvolta può contenere una piccola quantità di microrganismi non vitali derivati da componenti dei terreni di coltura, reagenti di colorazione, olio di immersione o vetrini, che determinano uno striscio falso positivo.
8. bioMérieux consiglia di collocare i flaconi di coltura inoculati nel sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® il prima possibile dopo il prelievo. Tuttavia, nella sezione “Prestazioni metodologiche del test” vengono fornite informazioni sulle immissioni ritardate provenienti da studi di semina per i casi inevitabili in cui si verifichi un ritardo nella ricezione del flacone da parte del laboratorio.
9. La neutralizzazione antimicrobica non è stata ottenuta per ceftazidima e cefepime.
10. Potrebbero verificarsi prolungamenti del tempo al rilevamento o risultati negativi per *Stenotrophomonas maltophilia* presente nel fluido cerebrospinale in flaconi di 12 mesi.
11. Il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus non presenta livelli appropriati di CO_2 nello spazio sovrastante per supportare in modo affidabile la crescita di capnofili, come *Capnocytophaga* spp.

VALORI ATTESI

1. È stata osservata una percentuale di colture positive pari al 12,3% (intervallo: 7,9%-14,3%) complessivamente e al 9,4% (intervallo: 5,0%-11,2%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con 6-10 ml di sangue durante la sperimentazione clinica su flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus condotta utilizzando BACT/ALERT® 3D.
2. È stata osservata una percentuale di colture positive pari al 20,2% (intervallo: 16,4%-24,3%) complessivamente e al 15,4% (intervallo: 8,2%-21,6%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con fluidi corporei sterili durante la sperimentazione clinica su flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus condotta utilizzando BACT/ALERT® 3D.
3. Nei test condotti utilizzando BACT/ALERT® 3D durante la sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 6,9% (intervallo: 4,4%-11,4%) complessivamente e al 5,5% (intervallo: 3,9%-9,5%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con ≤10 ml di sangue.
4. Nei test condotti utilizzando BACT/ALERT® 3D durante la sperimentazione clinica di BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 13,0% (intervallo: 8,0%-19,0%) complessivamente e al 10,5% (intervallo: 7,5%-14,0%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con fluidi corporei sterili.
5. Nella sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 6,2% (intervallo: 4,7%-8,8%) complessivamente e al 5,5% (intervallo: 4,2%-8,5%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con ≤10 ml di sangue.
6. Nella sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 13,3% (intervallo: 9,2%-17,4%) complessivamente e al 9,9% (intervallo: 8,0%-13,2%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus inoculati con fluidi corporei sterili.
7. La percentuale di positivi attesa varierà in base a fattori quali popolazione di pazienti, prevalenza di microrganismi significativi, ubicazione del centro e tassi di contaminazione. I valori attesi forniti si basano su dati provenienti da studi clinici acquisiti durante diverse sperimentazioni cliniche.

NEUTRALIZZAZIONE DEGLI ANTIMICROBICI

La neutralizzazione degli antimicrobici da parte di particelle polimeriche assorbenti varia in base al livello di dosaggio e ai tempi di prelievo del campione. Studi interni condotti sul sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® 3D hanno dimostrato l’effettiva neutralizzazione degli antimicrobici con il terreno BACT/ALERT® FA Plus in base al recupero del 100% dei microrganismi testati. In questi test, antimicrobici sono stati aggiunti direttamente in flaconi di coltura in concentrazioni clinicamente rilevanti durante l’inoculazione con ceppi sensibili. L’efficacia degli antimicrobici è stata confermata da test in parallelo eseguiti con un terreno non neutralizzante come controllo. Gli antimicrobici delle seguenti categorie sono stati neutralizzati dal terreno: penicilline, glicilcicline, polieni, macrolidi, triazoli, echinocandine, cefazolina, cefoxitina, ceftarolina, aminoglicosidi, fluorochinoloni, lincosamidi, glicopeptidi e oxazolidinoni.

La neutralizzazione antimicrobica non è stata ottenuta per ceftazidima e cefepime. Per cefotaxima e ceftriaxone è stata osservata una neutralizzazione non completa. La cefotaxima è stata neutralizzata agli intervalli del livello sierico di picco (PSL) dal 50% fino al 2% a seconda del microrganismo. Il ceftriaxone è stato neutralizzato agli intervalli del PSL dal 50% fino all’1% a seconda del microrganismo.

Le proprietà di neutralizzazione antimicrobica dipendono dalla composizione del materiale del flacone di coltura e non vengono determinate mediante algoritmi di analisi dei sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT®. Gli antimicrobici

rappresentativi scelti da quattro delle categorie elencate precedentemente sono stati testati sul sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® VIRTUO® per confermare le proprietà neutralizzanti dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus. La neutralizzazione è stata dimostrata per amicacina (classe degli aminoglicosidi), piperacillina (classe delle penicilline), vancomicina (classe dei glicopeptidi) e voriconazolo (classe dei triazoli). Test hanno dimostrato che il sistema non ha influito sulle proprietà di neutralizzazione antimicrobica dei flaconi di coltura.

Dopo gli aggiustamenti della formulazione, gli antimicrobici rappresentativi per le categorie di farmaci di interesse sono stati testati nel falcone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato in assenza di sangue, se non indicato diversamente, su entrambi i sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® 3D e BACT/ALERT® VIRTUO®.

Gli antimicrobici delle seguenti categorie sono stati neutralizzati dal terreno aggiustato: penicilline, glicilcicline, polieni, macrolidi, triazoli, echinocandine, aminoglicosidi, fluorochinoloni, lincosamidi, glicopeptidi e oxazolidinoni. Su cinque combinazioni di echinocandina/microrganismi testate, una ha mostrato un tasso di recupero inferiore al 100%. In assenza di sangue è stato osservato un tasso di recupero del 77,8% per *C. albicans*/caspofungina nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato. In presenza di sangue è stato osservato un tasso di recupero del 97% per *C. albicans*/caspofungina nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato. Inoltre, per quanto riguarda la neutralizzazione dei singoli farmaci è stata osservata una sostanziale equivalenza per ceftarolina, cefoxitina e cefazolina tra i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus precedenti e aggiustati. Per *S. aureus*/cefoxitina è stato osservato inizialmente un tasso di recupero del 66%, tuttavia i risultati della ripetizione del test hanno mostrato un recupero del 100%. Per *E. coli*/cefoxitina è stato osservato un tasso di recupero del 100%. È stata osservata un neutralizzazione non completa per cefazolina, che era stata neutralizzata al livello sierico di picco (PSL) del 50% quando testata in PBS. Ceftazidima, cefepime, cefotaxima e ceftriaxone non sono stati valutati nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus, perché non è stata raggiunta la neutralizzazione completa con la formulazione precedente.

Per ulteriori informazioni sugli agenti antimicrobici neutralizzati dai flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus, rivolgersi al rappresentante bioMérieux di zona.

CARATTERISTICHE DELLE PERFORMANCE

Sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® 3D

Sostanze potenzialmente interferenti
Sono stati condotti studi di semina interni con fluido cerebrospinale, fluido pleurico, fluido sinoviale, plasma, sangue e coaguli di sangue. Aliquote di ciascuno di questi fluidi ricevevano anche globuli bianchi a concentrazioni significative per la batteriemia in ciascun determinato fluido corporeo. Sono stati condotti test con e senza microrganismi. Queste sostanze non interferivano né con il recupero né con la rilevazione di microrganismi, né generavano risultati falsi positivi in assenza di microrganismi.

Sensibilità analitica: Limite di rilevamento (LoD)
I dati della tabella seguente rappresentano i risultati di studi di semina interni. Per ciascuna specie sono stati testati almeno 30 replicati. I dati nella tabella seguente sono stati generati utilizzando flaconi al termine della durata utile. I flaconi inoculati con *H. influenzae* hanno ricevuto un supplemento di 4 ml di pool di sangue umano. Al LoD è stato ottenuto almeno il 95% di rilevamento.

Tabella 1: Sensibilità analitica: Limite di rilevamento (LoD)

Microrganismo	ID ceppo	LoD (UFC/flacone)
Candida albicans	ATCC® 14053™	6
Enterobacter aerogenes	ATCC® 13048™	8
Enterococcus faecalis	NCTC 12697	5
Escherichia coli	NCTC 12923	4
Haemophilus influenzae	ATCC® 10211™	6
Klebsiella pneumoniae	STL 104016	4
Listeria monocytogenes	ATCC® 15313™	6
Pseudomonas aeruginosa	NCTC 12924	4

Microrganismo	ID ceppo	LoD (UFC/flacone)
Salmonella enterica	ATCC® 14028™	5
Staphylococcus aureus	NCTC 10788	5
Streptococcus pneumoniae	ATCC® 6305™	6

Nota: Il 96,7% dei flaconi è stato sottoposto a subcoltura entro 30 minuti dalla dichiarazione di positività. STL 104016 proveniva dalla collezione di colture interne di bioMérieux.

Sensibilità analitica: Performance di crescita
I dati nella tabella seguente rappresentano risultati ottenuti da studi di semina interni con e senza sangue ottenuto da volontari sani. Sono stati testati più ceppi per ciascuna specie a livelli di inoculo target di 125 UFC/flacone. I livelli di inoculo reali erano compresi nell'intervallo 3-298 UFC/flacone. In questo studio di semina è stata eseguita la subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus almeno 24 ore dopo la conferma di positività da parte dello strumento. Le specie elencate rappresentano i microrganismi clinicamente prevalenti in emocolture e fluidi corporei sterili.

Tabella 2: Sensibilità analitica: Performance di crescita

Microrganismo	Sangue				Senza sangue			
	Recupero in % (n)	Intervallo (UFC/flacone)	Tempo al rilevamento (ore)		Recupero in %* (n=3)	Intervallo (UFC/flacone)	Tempo al rilevamento (ore)	
			Media	Intervallo			Media	Intervallo
Staphylococcus aureus	100,0 (33/33)	54-150	13,4	12,2-15,6	100,0	116-150	16,7	14,6-18,2
Escherichia coli	100,0 (33/33)	71-254	11,3	10,3-12,4	100,0	73-176	11,4	10,6-11,9
Pseudomonas aeruginosa	100,0 (15/15)	74-148	16,0	13,7-18,6	100,0	74-148	20,8	17,8-25,6
Klebsiella pneumoniae	100,0 (15/15)	89-123	11,3	10,6-12,3	100,0	95-123	12,0	11,6-12,4
Candida albicans	100,0 (38/38)	88-298	28,9	19,2-52,8	100,0	88-298	27,1	22,1-30,1
Streptococcus pneumoniae	100,0 (33/33)	3-260	13,9	10,8-16,5	100,0	4-25	14,3	13,0-16,3
Staphylococcus epidermidis	100,0 (15/15)	44-135	17,6	14,3-36,0	100,0	45-105	21,4	19,0-24,8
Enterococcus faecalis	100,0 (15/15)	63-259	11,6	11,0-12,3	100,0	71-169	12,3	11,8-12,7
Enterococcus faecium	100,0 (15/15)	25-120	12,6	11,3-14,4	100,0	25-120	15,5	14,0-17,5
Enterobacter cloacae	100,0 (15/15)	111-200	12,0	10,8-15,7	100,0	111-185	11,7	11,3-12,0
Candida glabrata	100,0 (15/15)	118-281	44,8	27,3-64,8	100,0	118-194	39,9	30,9-50,4
Haemophilus influenzae	100,0 (15/15)	105-266	14,4	12,1-16,8	0	-	-	-
Proteus mirabilis	100,0 (15/15)	36-213	12,9	11,3-16,3	100,0	36-213	12,5	11,3-13,6

* In caso di recupero inferiore al 100,0%, si raccomanda di aggiungere sangue, come sangue di cavallo defibrinato sterile (10,0% p/v).[11]

È stato osservato un rilevamento inferiore al 100% per alcune specie, quali *Capnocytophaga ochracea*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Granulicatella adiacens* e *Helicobacter cinaedi*.

Dopo gli aggiustamenti della formulazione è stato eseguito uno studio comparativo diretto con i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustati e i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus precedenti utilizzando un pannello di microrganismi clinicamente significativi in presenza e in assenza di sangue sia sul sistema di rilevazione antimicrobica BACT/ALERT® 3D sia sul sistema BACT/ALERT® VIRTUO. Il tasso di recupero dei 39 microrganismi valutati per le performance di crescita nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato soddisfaceva i criteri di equivalenza al flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus precedente.

[11] Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed. 2006, pp. 446,590.

Il tempo alla rilevazione (TTD) di 38 dei 39 microrganismi valutati per le performance di crescita nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato in presenza di sangue soddisfaceva i criteri di equivalenza al flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus precedente. È stato osservato un ritardo nel TTD per *Haemophilus parainfluenzae* nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato, sebbene entrambi i flaconi aggiustato e precedente mostrassero una rilevazione inferiore al 100%, come indicato nella Tabella 2. Nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato i seguenti microrganismi mostravano un TTD medio minore quando testati con 10 ml di sangue: *Acinetobacter baumannii* (5 ore), *Candida albicans* (2,4 ore), *Candida glabrata* (35,2 ore), *Enterobacter aerogenes* (2,8 ore), *Enterobacter cloacae* (5,7 ore), *Micrococcus luteus* (5,9 ore), *Salmonella enterica* (4,3 ore) e *Shigella flexneri* (10,9 ore).

Il TTD di 32 dei 34 microrganismi valutati per le performance di crescita nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato in assenza di sangue soddisfaceva i criteri di equivalenza al flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus precedente. In assenza di sangue, *S. aureus* e *S. pneumoniae* mostravano un ritardo medio di TTD di 1,7 ore e 5 ore, rispettivamente, quando testati nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato. Tuttavia, si deve notare che in presenza di sangue non ci sono stati ritardi nel TTD per *S. aureus* e *S. pneumoniae*. In assenza di sangue *C. albicans* e *C glabrata* mostravano un ritardo medio del TTD minore di 3,6 ore e 36,6 ore, rispettivamente, quando testati nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus aggiustato.

Risultati dello studio clinico (emocolture)
I risultati confrontano le emocolture di BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA (per tutte le coppie compatibili).

È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso tre diversi centri negli Stati Uniti che ha confrontato le performance dei flaconi per emocoltura BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA per coppie di colture aerobie inoculate con volumi di sangue compresi tra 6 ml e 10 ml (coppie compatibili). È stato ottenuto un totale di 1.656 coppie di flaconi da 728 pazienti adulti con sospette infezioni ematiche da batteri/lieviti. Sono state eseguite le subcolture di entrambi i flaconi in caso di positività in uno dei due flaconi del gruppo con il sistema BACT/ALERT®. Lo stato di una coppia di flaconi veniva dichiarato positivo, se la subcoltura del flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus o BACT/ALERT® FA risultava positiva. Un flacone di coltura veniva dichiarato “Vero positivo”, se la coltura era indicata positiva dal sistema BACT/ALERT® e portava alla crescita dell’isolato dopo subcoltura del flacone stesso. Sono state calcolate le percentuali di veri positivi per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA ed è stato calcolato il rapporto tra i veri positivi di BACT/ALERT® FA Plus e i veri positivi di BACT/ALERT® FA per confrontare le performance. Gli isolati clinici recuperati sono stati classificati come significativi, contaminanti o sconosciuti in base alla determinazione dei centri di sperimentazione clinica.

È stato recuperato un totale di 267 isolati da tutte le coppie di emocoltura aerobia compatibili con uno stato positivo. Per un totale di 238 coppie di flaconi si è recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus o BACT/ALERT® FA. Per un totale di 214 coppie di flaconi si è avuto il recupero di un singolo isolato, per 19 coppie di flaconi sono stati recuperati due isolati e per cinque coppie di flaconi tre isolati. La popolazione totale riportata nella tabella seguente comprende i 267 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 1.418 coppie di flaconi negative per un totale di 1.685 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus ha rilevato un totale di 208 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FA che ne ha rilevati 194. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus ha rilevato un totale di 159 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FA che ne ha rilevati 135. Cinque falsi positivi sono stati identificati dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus positivi e comprendevano lo 0,30% (5/1.685) della popolazione dello studio.

Le seguenti tabelle confrontano i risultati delle emocolture BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA per tutti i flaconi per emocoltura compatibili che hanno prodotto un numero qualsiasi di isolati in subcoltura (Tabella 3), un singolo isolato solo in subcoltura (Tabella 4) e più isolati in subcoltura (Tabella 5).

Tabella 3: Tutte le coppie compatibili con isolati singoli o multipli combinati (emocolture)

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® FA Plus	% di veri positivi BACT/ALERT® FA Plus nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® FA	% di veri positivi BACT/ALERT® FA nella popolazione	Rapporto di veri positivi*
Significativo	159	9,4 (159/1.685)	135	8,0 (135/1.685)	1,178
Contaminante	36	2,1 (36/1.685)	47	2,8 (47/1.685)	0,766
Sconosciuto	13	0,8 (13/1.685)	12	0,7 (12/1.685)	1,083
Totale	208	12,3 (208/1.685)	194	11,5 (194/1.685)	1,072

* Centotrentacinque (135) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FA Plus sia da BACT/ALERT® FA, 73 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA Plus e 59 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati totali era pari a 1,072 (208/194) con un IC al 95% (0,952, 1,192).[12]

Tabella 4: Tutte le coppie compatibili con isolati singoli (emocolture)

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® FA Plus	Veri positivi BACT/ALERT® FA	Rapporto di veri positivi*
Significativo	138	111	1,243
Contaminante	26	33	0,788
Sconosciuto	8	9	0,889
Totale	172	153	1,124

* Centoundici (111) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FA Plus sia da BACT/ALERT® FA, 61 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA Plus e 42 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati singoli totali era pari a 1,124 (172/153) con un IC al 95% (0,986, 1,262).[13]

Tabella 5: Tutte le coppie compatibili con isolati multipli (emocolture)

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® FA Plus	Veri positivi BACT/ALERT® FA	Rapporto di veri positivi*
Significativo	21	24	0,875
Contaminante	10	14	0,714
Sconosciuto	5	3	1,667
Totale	36	41	0,878

* Ventiquattro (24) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FA Plus sia da BACT/ALERT® FA, 12 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA Plus e 17 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati multipli totali era pari a 0,878 (36/41) con un IC al 95% (0,637, 1,119).[14]

In questo studio clinico erano presenti 1.413 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA con risultati dello strumento negativi per entrambi i flaconi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite le subcolture finali su entrambi i flaconi per 95 coppie e si sono osservati due risultati falsi negativi sia per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus sia per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus per 1.312 coppie e si è osservato un solo risultato falso negativo; non sono state eseguite entrambe le subcolture per sei coppie di flaconi. I risultati sono riepilogati nella seguente tabella.

Tabella 6: Riepilogo della percentuale di falsi negativi dalle coppie di emocolture aerobie identificate come negative da entrambi gli strumenti

Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FA Plus	Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FA	% di falsi negativi BACT/ALERT® FA Plus	% di falsi negativi BACT/ALERT® FA
Sì	Sì	2,11 (2/95)	2,11 (2/95)
Sì	No	0,08 (1/1.312)	-

La percentuale di falsi negativi totali per BACT/ALERT® FA Plus in base a un sottogruppo di subcolture finali era pari allo 0,2% (3/1.407).

12 Kondratovich M. Comparing Two Medical Tests When Results of Reference Standard Are Unavailable for Those Negative via Both Tests. *J. Biopharm Stat* 2008;18:1,145-166.

13 Kondratovich M. Comparing Two Medical Tests When Results of Reference Standard Are Unavailable for Those Negative via Both Tests. *J. Biopharm Stat* 2008;18:1,145-166.

14 Kondratovich M. Comparing Two Medical Tests When Results of Reference Standard Are Unavailable for Those Negative via Both Tests. *J. Biopharm Stat* 2008;18:1,145-166.

Una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) recuperati in una subcoltura di colture BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA è presentata nella tabella seguente.

Tabella 7: Raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) - Emocolture

Gruppo	BACT/ALERT® FA Plus	BACT/ALERT® FA
Enterobacteriaceae	34	32
Enterococcus spp.	33	28
Lieviti	17	18
Bacilli Gram negativi non fermentanti	8	11
Altri Gram negativi	4	3
Altri Gram positivi	6	8
Staphylococcus coagulasi-negativo	37	53
Staphylococcus aureus	52	30
Streptococcus spp.	17	11

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

Risultati dello studio clinico (colture di fluidi corporei sterili)
È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso quattro diversi centri in Stati Uniti e Canada che ha confrontato le performance dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA con campioni di fluidi corporei sterili. È stato ottenuto un totale di 404 coppie di flaconi da 369 pazienti adulti con sospetta infezione dei fluidi corporei sterili da batteri/lieviti. I tipi di fluidi corporei sterili valutati sono stati: liquido amniotico, liquido di dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), fluido cerebrospinale (CSF), fluido peritoneale, fluido pleurico e fluido sinoviale. Gli isolati clinici recuperati sono stati classificati come significativi, contaminanti o sconosciuti in base alla determinazione dei centri di sperimentazione clinica.

Un totale di 92 isolati è stato recuperato da tutte le coppie di coltura aerobia di fluido corporeo sterile con uno stato positivo. Per un totale di 75 coppie di flaconi si è recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus o BACT/ALERT® FA. Un totale di 62 coppie di flaconi ha recuperato un singolo isolato, nove coppie di flaconi hanno recuperato due isolati e quattro coppie di flaconi hanno recuperato tre isolati. La popolazione totale riportata nella tabella seguente comprende i 92 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 329 coppie di flaconi negative per un totale di 421 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus ha rilevato un totale di 85 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FA che ne ha rilevati 67. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus ha rilevato un totale di 65 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FA che ne ha rilevati 59. Non è stato osservato alcun falso positivo per il flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus dalla popolazione dello studio (0/421).

La tabella seguente confronta i risultati delle colture di fluido corporeo sterile in BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA che hanno prodotto isolati singoli o multipli in subcoltura.

Tabella 8: Tutte le coppie con isolati singoli o multipli combinati (colture di fluidi corporei sterili)

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® FA Plus	% di veri positivi BACT/ALERT® FA Plus nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® FA	% di veri positivi BACT/ALERT® FA nella popolazione	Rapporto di veri positivi*
Significativo	65	15,4 (65/421)	59	14,0 (59/421)	1,102
Contaminante	13	3,1 (13/421)	2	0,5 (2/421)	6,500
Sconosciuto	7	1,7 (7/421)	6	1,4 (6/421)	1,167
Totale	85	20,2 (85/421)	67	15,9 (67/421)	1,269

* Sessanta (60) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FA Plus sia da BACT/ALERT® FA, 25 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA Plus e sette isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FA. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati totali era pari a 1,269 (85/67) con un IC al 95% (1,083, 1,455).[15]

Nota: Durante lo studio clinico è stato ottenuto un numero limitato di campioni di liquido amniotico (n=2) e fluido cerebrospinale (n=38).

La tabella seguente riepiloga il volume minimo di campione ottenuto in sperimentazioni cliniche su fluidi corporei sterili in aerobiosi.

Tabella 9: Volume di riempimento (in ml) di fluidi corporei sterili per BACT/ALERT® FA Plus - Stato positivo

Tipo campione	N. totale di campioni	N. di positivi	Volume minimo campione (ml)
Liquido amniotico	2	1	1,0
Fluido CAPD	94	26	1,0
CSF	38	4	0,1
Fluido peritoneale	116	19	1,0
Fluido pleurico	106	17	0,5
Fluido sinoviale	48	8	0,5
Totale	404	75	-

In questo studio clinico erano presenti 329 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA con risultati dello strumento negativi per entrambi i flaconi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite subcolture finali su entrambi i flaconi per 297 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi né per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus né per quelli BACT/ALERT® FA. È stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus per 32 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi. I risultati sono riepilogati nella seguente tabella.

Tabella 10: Riepilogo della percentuale di falsi negativi dalle coppie di colture aerobie di fluidi corporei sterili che erano state identificate come negative dallo strumento per entrambi i flaconi

Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FA Plus	Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FA	% di falsi negativi BACT/ALERT® FA Plus	% di falsi negativi BACT/ALERT® FA
Sì	Sì	0,0 (0/297)	0,0 (0/297)
Sì	No	0,0 (0/32)	-

Una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) recuperati in una subcoltura di colture BACT/ALERT® FA Plus e BACT/ALERT® FA è presentata nella tabella seguente.

Tabella 11: Raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) - Colture di fluido corporeo sterile

Gruppo	BACT/ALERT® FA Plus	BACT/ALERT® FA
Enterobacteriaceae	8	7
Enterococcus spp.	12	10
Lieviti	11	11
Bacilli Gram negativi non fermentanti	8	3
Altri Gram positivi	5	3
Altri Gram negativi	-	-
Staphylococcus coagulasi-negativo	21	19
Staphylococcus aureus	12	9
Streptococcus spp.	8	5

[15] Kondratovich M. Comparing Two Medical Tests When Results of Reference Standard Are Unavailable for Those Negative via Both Tests. *J. Biopharm Stat* 2008;18:1,145-166.

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

Il controllo di qualità è stato eseguito durante lo studio clinico su ciascuno dei 13 microrganismi (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*), che veniva preparato mediante una diluizione seriale e quindi seminato nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus a un inoculo target di 100 UFC/flacone, con un intervallo accettabile di 30-300 UFC/flacone. I risultati del controllo di qualità complessivi sono stati riscontrati accettabili. Le circostanze in cui sono stati osservati risultati del controllo di qualità inaccettabili erano dovute a errori tecnici (conte di colonie fuori intervallo, flaconi contaminati e non etichettati correttamente). I test di ripetizione hanno portato a risultati accettabili.

Immissione ritardata
La tabella seguente mostra i risultati provenienti da studi di semina in cui sono state utilizzate 11 specie (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*) a concentrazioni target di 100 UFC/flacone (intervallo accettabile di 30-300 UFC/flacone), generati presso tre centri. I livelli di inoculo reali erano compresi nell'intervallo 35-290 UFC/flacone. Tutti i flaconi sono stati testati con sangue umano di volontari sani e sono stati mantenuti a temperature e per tempi specifici prima del caricamento nello strumento BACT/ALERT® 3D. La percentuale di recupero corrisponde ai flaconi determinati positivi dallo strumento e alla subcoltura con morfologia delle colonie coerente con il microrganismo seminato.

Tabella 12: Immissione ritardata

Immissione del campione	Temperatura di incubazione (°C)	Tempo di conservazione (ore)	Recupero in %	Tempo alla rilevazione dall'inoculo del campione (Tempo di conservazione + TTD dello strumento in ore)	
				Media	Intervallo
Flaconi per test inoculati	Controllo	Nessun ritardo	100,0 (459/459)	14,3	8,5-84,0
	2-8	48	98,6 (292/296)	63,7	57,5-103,2
	20-25	24	98,0 (291/297)	31,8	26,2-74,4
	20-25	36	91,9 (272/296)	41,8	38,0-70,5
	35-37	8	98,9 (454/459)	16,1	10,2-53,8
	35-37	24	56,6 (259/458)	28,3	26,0-74,4
Controlli negativi	Tutte le condizioni		0,5 (1/221)*	-	-

* Falso positivo osservato durante lo studio di semina (1/221).

Attenzione: I flaconi di coltura mantenuti a 35-37°C per almeno 24 ore prima del caricamento potrebbero non mostrare microrganismi e quindi andrebbero sottoposti a subcoltura.

Precisione intra-laboratorio (ripetibilità)
I dati nella tabella seguente rappresentano i risultati ottenuti con studi di semina interni effettuati in 12 giorni su più strumenti da parte di più operatori. I microrganismi sono cresciuti in presenza di concentrazioni clinicamente significative di antimicrobici a cui sono suscettibili. In questo studio di semina è stata eseguita la subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus almeno 24 ore dopo la conferma di positività da parte dello strumento. Almeno 108 replicati sono stati testati per ciascuna combinazione microrganismo/antimicrobico.

Tabella 13: Precisione intra-laboratorio (ripetibilità)

Immissione del campione		Intervallo (UFC/flacone)	Recupero in %				Tempo al rilevamento (ore)	
Microrganismo	Antimicrobico		Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	Totale	Media	Intervallo
C. albicans	Fluconazolo	140-364	100,0	100,0	100,0	100,0	26,0	22,8-31,3
E. coli	Amicacina	26-156	100,0	100,0	100,0	100,0	12,0	11,2-13,0
K. pneumoniae	Levofloxacina	108-170	100,0	100,0	100,0	100,0	13,4	11,7-15,2

Immissione del campione		Intervallo (UFC/flacone)	Recupero in %				Tempo al rilevamento (ore)	
Microrganismo	Antimicrobico		Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	Totale	Media	Intervallo
P. aeruginosa	Piperacillina	80-148	100,0	97,2	100,0	99,1	19,2	17,4-24,1
S. pneumoniae	Penicillina G	9-505	100,0	100,0	100,0	100,0	13,2	11,6-15,5
S. aureus	Vancomicina	94-158	100,0	100,0	100,0	100,0	16,9	14,6-20,3

Riproducibilità
I dati nella tabella seguente rappresentano risultati ottenuti da studi di semina eseguiti presso tre centri utilizzando un target di 162 replicati per centro nell'arco di 3 giorni con almeno due operatori per centro. La riproducibilità è stata valutata su ciascuno dei nove microrganismi. Due microrganismi (*C. albicans* e *S. pneumoniae*) sono stati preparati mediante diluizione seriale, mentre gli altri sette sono stati preparati con prodotti BIOBALL®. *C. albicans* e *S. pneumoniae* sono stati seminati nel flacone di coltura BACT/ALERT® FA Plus a un inoculo target di 100 UFC/flacone, con un intervallo accettabile di 30-300 UFC/flacone, mentre gli altri sette a un intervallo target di 1-17 UFC/flacone. L'inoculo reale era compreso nell'intervallo 6-700 UFC/flacone per l'intervallo 30-300 UFC/flacone e nell'intervallo 1-270 UFC/flacone per l'intervallo 1-17 UFC/flacone. La percentuale di recupero riflette l'indicazione positiva da parte dello strumento e la consistenza della colorazione di Gram/subcoltura con il microrganismo seminato.

Tabella 14: Riproducibilità

Immissione del campione	Recupero in %				Tempo al rilevamento (ore)		Intervalli inoculo (UFC/flacone)
	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Totale	Media	Intervallo	
S. aureus	100,0% (18/18)	87,5% (21/24)	100,0% (30/30)	95,8% (69/72)	15,6	14,6-16,7	2-11
C. albicans	100,0% (18/18)	83,3% (30/36)	100,0% (33/33)	93,1% (81/87)	36,6	24,6-76,8	14-700
E. coli	100,0% (27/27)	77,8% (21/27)	100,0% (30/30)	92,9% (78/84)	12,8	11,8-14,1	1-38
P. aeruginosa	100,0% (24/24)	75,0% (18/24)	97,0% (32/33)	91,4% (74/81)	18,4	17,1-21,1	1-11
E. faecalis	100,0% (18/18)	79,2% (19/24)	96,7% (29/30)	91,7% (66/72)	13,9	12,6-15,3	1-15
E. aerogenes	74,4% (29/39)	72,2% (26/36)	85,4% (41/48)	78,1% (96/123)	14,9	11,7-20,8	<1-270*
L. monocytogenes	100,0% (18/18)	100,0% (24/24)	100,0% (30/30)	100,0% (72/72)	24,1	20,4-36,4	1-14
S. enterica	100,0% (24/24)	75,0% (18/24)	100,0% (33/33)	92,6% (75/81)	13,5	2,3-14,8	1-13
S. pneumoniae	100,0% (30/30)	100,0% (36/36)	100,0% (21/21)	100,0% (87/87)	14,2	11,6-18,9	6-500
Totale	95,4% (206/216) IC al 95%: 91,7%, 97,8%	83,5% (213/255) IC al 95%: 78,4%, 87,9%	96,9% (279/288) IC al 95%: 94,2%, 98,6%	92,0% (698/759) IC al 95%: 89,8%, 93,8%	-		

* La conta su piastra di 270 UFC/flacone è stata ottenuta mediante diluizione seriale.

Questi dati comprendono i test di ripetizione eseguiti come risultato di errori di laboratorio presso un singolo centro (flaconi/reagenti contaminati, conte di colonie fuori intervallo e mancata modifica dello stato del flacone da parte della sede dopo segnale strumento positivo e subcoltura positiva). I dati che escludevano gli errori di laboratorio hanno dimostrato il 100% di recupero a eccezione di *E. aerogenes*, che ha fatto registrare l'85% di recupero per tutti i centri combinati.

Sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® VIRTUO®

Sostanze potenzialmente interferenti
Sono stati condotti studi di semina interni con fluido cerebrospinale, fluido pleurico, fluido sinoviale, plasma, sangue e coaguli di sangue. Aliquote di ciascuno di questi fluidi ricevevano anche globuli bianchi a concentrazioni significative per la batteriemia in ciascun determinato fluido corporeo. Sono stati condotti test con e senza microrganismi. Queste sostanze non interferivano né con il recupero né con la rilevazione di microrganismi, né generavano risultati falsi positivi in assenza di microrganismi.

Sensibilità analitica: Limite di rilevamento (LoD)
I dati della tabella seguente rappresentano i risultati di studi di semina interni. Per ciascuna specie sono stati testati almeno 60 flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus. Al LoD è stato ottenuto almeno il 95% di rilevamento. I flaconi inoculati con *H. influenzae* hanno ricevuto 1 ml di sangue umano ottenuto da una popolazione adulta sana.

Tabella 15: Sensibilità analitica: Limite di rilevamento (LoD)

Microrganismo	ID ceppo	BACT/ALERT® VIRTUO® (UFC/flacone)
Candida albicans	ATCC® 14053™	7
Enterococcus faecalis	NCTC 12697	4
Escherichia coli	NCTC 12923	4
Haemophilus influenzae	ATCC® 10211™	3
Pseudomonas aeruginosa	ATCC® 9027™	8
Staphylococcus aureus	NCTC 10788	3
Streptococcus pneumoniae	ATCC® 6305™	3

Immissione ritardata
La tabella seguente illustra i risultati provenienti da studi di semina in cui sono state utilizzate 9 specie (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterococcus faecium*) a concentrazioni target di ≤100 UFC/flacone. I livelli di inoculo reali erano compresi nell'intervallo 5-84 UFC/flacone. I flaconi sono stati testati con e senza 1 ml, 4 ml e 10 ml di sangue umano, a eccezione di *N. meningitidis* (solo 4 ml e 10 ml), di volontari sani. I flaconi sono stati conservati a temperature e secondo tempistiche specifiche prima di essere inseriti nello strumento BACT/ALERT® VIRTUO®. La percentuale di recupero corrisponde ai flaconi determinati positivi dallo strumento e alla subcoltura con morfologia delle colonie coerente con il microrganismo seminato.

Tabella 16: Immissione ritardata

Immissione del campione	Temperatura di incubazione (°C)	Tempo di conservazione (ore)	Recupero in %	Tempo alla rilevazione dall'inoculo del campione (Tempo di conservazione + TTD dello strumento in ore)	
				Media	Intervallo
Flaconi per test inoculati	Controllo	Nessun ritardo	100,0 (539/539)	14,0	8,5-40,5
	35-37	8	99,8 (538/539)	17,0	10,7-37,4
	20-25	24	100,0 (539/539)	33,3	27,4-78,8
	20-25	36	99,8 (535/536)	43,7	37,5-130,1
	2-8	48	97,6 (519/532)*	62,5	56,9-87,5
Controlli negativi	Tutte le condizioni		0,0 (0/64)†	-	-

* Durante il test con *N. meningitidis* sono stati osservati 12 flaconi negativi su 13.

† Controlli negativi testati con 10 ml di sangue umano.

Attenzione: I flaconi di coltura mantenuti a temperatura ambiente per almeno 24 ore prima del caricamento potrebbero non rilevare microrganismi e quindi andrebbero sottoposti a subcoltura.

Precisione intra-laboratorio (ripetibilità)
I dati nella tabella seguente rappresentano i risultati ottenuti con studi di semina interni effettuati per 20 giorni utilizzando più strumenti e condotti da più operatori. Per ciascun microrganismo e lotto sono stati testati almeno 60 replicati. I flaconi sono stati testati senza sangue, se non diversamente indicato.

Tabella 17: Precisione intra-laboratorio (ripetibilità)

Immissione del campione	Intervallo (UFC/ flacone)	Recupero in %				Tempo al rilevamento (ore)	
		Lotto 1	Lotto 2	Lotto 3	Totale	Media	Intervallo
Candida albicans	3-30	100,0 (141/141)	100,0 (144/144)	100,0 (60/60)	100,0 (345/345)	27,1	21,4-40,0
Enterococcus faecalis	3-16	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	10,9	9,6-12,4
Escherichia coli	8-20	100,0 (153/153)	100,0 (153/153)	100,0 (60/60)	100,0 (366/366)	9,6	8,7-10,8
Haemophilus influenzae[*]	1-24	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	13,6	11,0-21,6
Pseudomonas aeruginosa	5-17	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	14,7	12,8-17,6
Staphylococcus aureus	5-16	100,0 (171/171)	100,0 (171/171)	100,0 (60/60)	100,0 (402/402)	12,7	11,5-15,0
Streptococcus pneumoniae	1-29	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	12,0	9,6-15,6

[*] Testato con 4 ml di sangue.

Dati comparativi dei sistemi BACT/ALERT® 3D e BACT/ALERT® VIRTUO®

Sensibilità analitica: Performance di crescita
I dati nelle seguenti tabelle rappresentano risultati ottenuti da studi interni di semina con e senza sangue (4 ml e 10 ml) ottenuto da donatori umani sani. È stato testato un singolo ceppo per ciascuna specie a livelli di inoculo target di ≤30 UFC/ flacone. I livelli di inoculo effettivi erano compresi nell'intervallo 7-30 UFC/flacone sia per BACT/ALERT® 3D sia per BACT/ ALERT® VIRTUO®. Per valutare la purezza sono stati sottoposti a subcoltura due flaconi positivi per microrganismo. Le specie elencate rappresentano i microrganismi clinicamente prevalenti in emocolture e fluidi corporei sterili.

Tabella 18: Sensibilità analitica: Performance di crescita su BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D in flaconi testati con sangue

Microrganismo	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Sangue				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D - Sangue			
	Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento		Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento	
			Media	Intervallo			Media	Intervallo
Abiotrophia defectiva	100,0 (18/18)	23	15,1	14,2-16,1	100,0 (12/12)	15	22,0	19,0-28,6
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	100,0 (18/18)	21	30,4	22,2-36,2	100,0 (18/18)	21	34,8	28,1-39,8
Campylobacter jejuni	100,0 (18/18)	7	40,2	34,2-50,2	100,0 (18/18)	7	44,6	37,7-54,5
Candida albicans	100,0 (18/18)	11	27,0	23,4-29,8	100,0 (18/18)	11	28,5	26,6-31,7
Candida glabrata	100,0 (18/18)	7	45,5	38,4-57,2	100,0 (18/18)	7	50,4	45,6-55,9
Candida krusei	100,0 (18/18)	20	17,1	16,1-17,9	100,0 (18/18)	20	19,1	18,7-19,7
Cardiobacterium hominis	100,0 (18/18)	12	45,6	39,7-52,4	100,0 (18/18)	12	57,6	50,9-65,5
Corynebacterium jeikeium	100,0 (18/18)	8	34,7	28,2-50,7	100,0 (17/17)	8	68,6	48,5-112,8
Cryptococcus neoformans	100,0 (16/16)	30	56,1	20,7-67,4	100,0 (18/18)	30	57,6	54,2-59,5
Eikenella corrodens	100,0 (18/18)	24	22,2	20,1-23,6	100,0 (18/18)	24	25,3	24,0-26,6
Enterobacter aerogenes	100,0 (18/18)	10	11,3	10,3-13,0	100,0 (18/18)	10	12,7	12,0-13,4

Microrganismo	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Sangue				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D - Sangue			
	Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento		Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento	
			Media	Intervallo			Media	Intervallo
Enterococcus faecalis	100,0 (18/18)	11	10,3	9,4-11,0	100,0 (18/18)	11	12,3	12,0-13,0
Escherichia coli	100,0 (18/18)	9	9,3	8,6-10,1	100,0 (18/18)	9	11,1	9,1-11,8
Haemophilus influenzae	100,0 (18/18)	18	14,1	9,1-16,3	100,0 (18/18)	18	17,6	16,6-18,5
Klebsiella pneumoniae	100,0 (18/18)	9	9,7	8,8-10,4	100,0 (18/18)	9	11,9	11,5-12,2
Listeria monocytogenes	100,0 (18/18)	19	19,7	18,2-21,3	100,0 (18/18)	19	20,8	20,2-21,6
Micrococcus luteus	100,0 (18/18)	24	32,7	30,0-36,1	100,0 (18/18)	24	34,7	32,4-37,7
Neisseria meningitidis	100,0 (18/18)	8	20,4	18,0-23,8	100,0 (18/18)	8	22,4	20,4-25,0
Proteus vulgaris	100,0 (18/18)	22	11,8	11,0-12,5	100,0 (18/18)	22	13,6	13,2-13,9
Pseudomonas aeruginosa	100,0 (18/18)	12	14,4	13,8-15,2	100,0 (18/18)	12	16,8	16,3-18,0
Salmonella enterica	100,0 (18/18)	9	11,5	10,6-12,5	100,0 (18/18)	9	13,6	12,5-15,1
Serratia marcescens	100,0 (18/18)	10	11,4	10,7-12,3	100,0 (18/18)	10	13,2	12,5-14,2
Staphylococcus aureus	100,0 (18/18)	14	10,7	10,1-11,5	100,0 (18/18)	15	13,2	12,7-13,9
Staphylococcus epidermidis	100,0 (18/18)	11	15,9	14,1-18,0	100,0 (18/18)	11	17,7	16,6-18,7
Stenotrophomonas maltophilia	100,0 (16/16)	22	54,0	24,8-83,9	100,0 (18/18)	22	31,9	27,6-37,0
Streptococcus agalactiae	100,0 (18/18)	13	11,9	10,5-13,3	100,0 (18/18)	13	15,0	13,9-16,1
Streptococcus mitis	100,0 (18/18)	17	9,3	8,6-10,4	100,0 (18/18)	17	11,7	11,3-12,0
Streptococcus pneumoniae	100,0 (18/18)	22	11,4	10,6-12,1	100,0 (18/18)	22	13,7	13,4-14,2
Streptococcus pyogenes	100,0 (18/18)	16	10,4	9,8-10,9	100,0 (18/18)	16	12,4	11,5-13,0

Tabella 19: Sensibilità analitica: Performance di crescita su BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D in flaconi testati senza sangue

Microrganismo	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Senza sangue				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D - Senza sangue			
	Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento		Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento	
			Media	Intervallo			Media	Intervallo
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	100,0 (9/9)	21	30,3	27,8-32,2	100,0 (9/9)	21	36,2	32,9-43,2
Campylobacter jejuni	100,0 (6/6)	7	45,8	40,2-52,0	100,0 (9/9)	7	49,2	47,3-51,4
Candida albicans	100,0 (9/9)	11	25,9	24,3-28,1	100,0 (9/9)	11	29,1	27,4-32,4
Candida glabrata	100,0 (9/9)	7	52,5	35,7-64,7	100,0 (9/9)	7	69,4	55,9-82,6
Candida krusei	100,0 (9/9)	20	20,6	17,9-22,0	100,0 (9/9)	20	22,5	20,6-24,2
Cardiobacterium hominis	100,0 (9/9)	12	55,3	52,8-59,1	0,0 (0/9)	12	N/A	N/A
Cryptococcus neoformans	100,0 (9/9)	30	62,6	54,5-73,4	100,0 (9/9)	30	62,8	58,8-66,5
Enterobacter aerogenes	100,0 (9/9)	10	10,2	9,7-11,7	100,0 (9/9)	10	12,9	12,2-13,2
Enterococcus faecalis	100,0 (9/9)	11	10,2	9,4-10,9	100,0 (9/9)	11	13,5	13,2-13,9
Escherichia coli	100,0 (9/9)	9	8,8	8,3-9,9	100,0 (9/9)	9	11,4	10,8-11,8

Microrganismo	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Senza sangue				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D - Senza sangue			
	Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento		Recupero in % (n)	Media di UFC/flacone	Tempo di rilevamento	
			Media	Intervallo			Media	Intervallo
Klebsiella pneumoniae	100,0 (9/9)	9	9,7	9,1-10,9	100,0 (9/9)	9	12,3	12,0-12,5
Listeria monocytogenes	100,0 (9/9)	19	18,7	17,2-19,6	100,0 (9/9)	19	20,2	19,7-20,9
Micrococcus luteus	100,0 (9/9)	24	31,8	31,1-33,1	100,0 (9/9)	24	35,4	34,8-36,7
Proteus vulgaris	100,0 (9/9)	22	10,8	10,2-11,2	100,0 (9/9)	22	13,3	13,0-13,9
Pseudomonas aeruginosa	100,0 (9/9)	12	14,9	14,1-15,8	100,0 (9/9)	12	18,4	17,8-19,0
Salmonella enterica	100,0 (9/9)	9	10,4	10,0-10,9	100,0 (9/9)	9	13,3	12,5-13,9
Serratia marcescens	100,0 (9/9)	10	11,3	10,9-12,5	100,0 (9/9)	10	13,8	13,0-15,4
Staphylococcus aureus	100,0 (9/9)	14	12,4	11,0-13,3	100,0 (9/9)	15	15,0	14,4-16,6
Staphylococcus epidermidis	100,0 (9/9)	11	17,9	16,4-19,2	100,0 (9/9)	11	20,9	20,4-21,6
Stenotrophomonas maltophilia	100,0 (9/9)	22	45,0	31,2-56,9	100,0 (9/9)	22	42,7	33,6-63,8
Streptococcus agalactiae	100,0 (9/9)	13	10,2	9,9-10,8	100,0 (9/9)	13	13,5	13,2-13,9
Streptococcus mitis	100,0 (9/9)	17	9,0	8,6-9,8	100,0 (9/9)	17	12,6	12,0-13,7
Streptococcus pneumoniae	100,0 (9/9)	22	10,8	10,2-11,5	100,0 (9/9)	22	13,4	12,7-14,2
Streptococcus pyogenes	100,0 (9/9)	16	10,5	10,0-11,9	100,0 (9/9)	16	13,0	12,7-13,4

Nota: Per il recupero di *A. defectiva*, *E. corrodens*, *H. influenzae*, *C. jeikeium* e *N. meningitidis* in flaconi BACT/ALERT® FA Plus, testati su entrambi gli strumenti, è necessario sangue; pertanto, i flaconi BACT/ALERT® FA Plus che non contengono sangue sono stati esclusi dall'analisi di questi microrganismi. Fare riferimento alla Tabella 18 per i dati relativi all'utilizzo di sangue per questo microrganismo.

Nota: In assenza di sangue, *C. hominis* non è stato rilevato su BACT/ALERT® 3D. Tuttavia, dopo la subcoltura di flaconi di *C. hominis* negativi su terreno solido, è stata osservata crescita pura.

Risultati dello studio clinico (emocolture)
I risultati confrontano flaconi BACT/ALERT® VIRTUO® con BACT/ALERT® 3D e BACT/ALERT® FA Plus per emocolture (per tutte le coppie compatibili).

È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso tre diversi centri in Stati Uniti e Canada che ha confrontato le performance di BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D per le coppie di coltura aerobia per cui ciascun flacone è stato riempito fino a 10 ml di sangue e il volume di sangue del flacone con il volume minore rientrava nel 30% di quello del flacone con il volume maggiore (coppie compatibili). È stato ottenuto un totale di 1.053 coppie di flaconi da 637 pazienti adulti con sospette infezioni ematiche da batteri/lieviti. Sono state eseguite le subcolture di entrambi i flaconi in caso di positività in uno dei due flaconi del gruppo con il sistema BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D. Lo stato di una coppia di flaconi veniva dichiarato positivo, se la subcoltura del flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D FA Plus risultava positiva. Un flacone di coltura veniva dichiarato "Vero positivo", se la coltura era indicata come positiva dal sistema BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D e portava alla crescita dell'isolato dopo la subcoltura di questo flacone. Sono state calcolate le percentuali di veri positivi per i flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus e BACT/ALERT® 3D FA Plus ed è stato calcolato il rapporto tra veri positivi di BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus e veri positivi di BACT/ALERT® 3D FA Plus per confrontare le performance. Gli isolati clinici recuperati sono stati classificati come significativi, contaminanti o sconosciuti in base alla determinazione dei centri di sperimentazione clinica.

È stato recuperato un totale di 98 isolati da tutte le coppie di emocoltura aerobia compatibili con uno stato positivo. In un totale di 94 coppie di flaconi è stato recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D FA Plus. In un totale di 91 coppie di flaconi è stato recuperato un singolo isolato, in 2 coppie di flaconi due isolati e 1 coppia di flaconi tre isolati. La popolazione totale riportata nella tabella seguente comprende i 98 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 959 coppie di flaconi negative per un totale di 1057 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus ha rilevato un totale di 73 isolati rispetto al flacone di

coltura BACT/ALERT® 3D FA Plus che ne ha rilevati 79. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus ha rilevato un totale di 64 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FA Plus che ne ha rilevati 66. Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO™ FA Plus positivi nella popolazione dello studio (0/1.057). Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® 3D FA Plus positivi nella popolazione dello studio (0/1.057).

Le seguenti tabelle confrontano i risultati delle emocolture BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D per tutti i flaconi BACT/ALERT® FA Plus per emocoltura compatibili che hanno prodotto un qualsiasi numero di isolati in subcoltura (Tabella 20), un singolo isolato solo in subcoltura (Tabella 21) e più isolati in subcoltura (Tabella 22).

Tabella 20: Sangue - Compatibili - Isolati singoli e multipli

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO® nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® 3D	% di veri positivi BACT/ALERT® 3D nella popolazione	Rapporto di veri positivi	IC al 95% (LCL, UCL)
Significativo	64	6,1 (64/1.057)	66	6,2 (66/1.057)	0,970	0,821, 1,119
Contaminante	7	0,7 (7/1.057)	11	1,0 (11/1.057)	0,636	-
Sconosciuto	2	0,2 (2/1.057)	2	0,2 (2/1.057)	1,000	-
Totale	73	6,9 (73/1.057)	79	7,5 (79/1.057)	0,924	0,766, 1,082

Tabella 21: Sangue - Compatibili - Isolati singoli

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO® nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® 3D	% di veri positivi BACT/ALERT® 3D nella popolazione	Rapporto di veri positivi	IC al 95% (LCL, UCL)
Significativo	57	5,4 (57/1.050)	60	5,7 (60/1.050)	0,950	0,791, 1,109
Contaminante	7	0,7 (7/1.050)	11	1,0 (11/1.050)	0,636	-
Sconosciuto	2	0,2 (2/1.050)	2	0,2 (2/1.050)	1,000	-
Totale	66	6,3 (66/1.050)	73	7,0 (73/1.050)	0,904	0,737, 1,071

Tabella 22: Sangue - Compatibili - Isolati multipli

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di veri positivi BACT/ALERT® VIRTUO® nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® 3D	% di veri positivi BACT/ALERT® 3D nella popolazione	Rapporto di veri positivi	IC al 95% (LCL, UCL)
Significativo	7	100,0 (7/7)	6	85,7 (6/7)	1,167	0,814, 1,520
Contaminante	0	0,0 (0/7)	0	0,0 (0/7)	-	-
Sconosciuto	0	0,0 (0/7)	0	0,0 (0/7)	-	-
Totale	7	100,0 (7/7)	6	85,7 (6/7)	1,167	0,814, 1,520

Nella tabella seguente è presentata una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) di BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D recuperati in subcoltura di flaconi BACT/ALERT® FA Plus.

Tabella 23: Raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) - Emocolture

Gruppo	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
Anaerobi	2	0
Enterobacteriaceae	18	18
Enterococcus spp.	7	7
Lieviti	3	1
Bacilli Gram negativi non fermentanti	6	5

Gruppo	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
Altri Gram negativi	0	1
Altri Gram positivi	1	5
Staphylococcus coagulasi-negativo	12	16
Staphylococcus aureus	16	19
Streptococcus spp.	7	6
Altro	1	1

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

In questo studio clinico erano presenti 1.317 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D con risultati negativi per entrambi i sistemi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite le subcolture finali per 624 coppie ed è stato osservato un risultato falso negativo sia per BACT/ALERT® VIRTUO® sia per BACT/ALERT® 3D; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® VIRTUO® per 9 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® 3D per 7 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; non sono state eseguite entrambe le subcolture per 677 coppie di flaconi. Un flacone di coltura veniva dichiarato falso negativo, se il risultato di tale flacone era negativo secondo lo strumento e portava alla crescita dopo subcoltura del flacone.

Tabella 24: Riepilogo della percentuale di falsi negativi dalle coppie di emocolture aerobie identificate come negative da entrambi gli strumenti

Subcoltura eseguita BACT/ALERT® VIRTUO®	Subcoltura eseguita BACT/ALERT® 3D	% di falsi negativi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di falsi negativi BACT/ALERT® 3D
Sì	Sì	0,16 (1/624)	0,16 (1/624)
Sì	No	0,00 (0/9)	-
No	Sì	-	0,00 (0/7)

La percentuale totale di falsi negativi per BACT/ALERT® VIRTUO® in base a un sottogruppo di subcolture finali era pari allo 0,16% (1/633).

Risultati dello studio clinico (colture di fluidi corporei sterili)
È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso tre diversi centri in Stati Uniti e Canada che ha confrontato le performance di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus e BACT/ALERT® 3D FA Plus con campioni di fluidi corporei sterili. È stato ottenuto un totale di 362 coppie di flaconi da 284 pazienti adulti con sospette infezioni di fluidi corporei sterili da batteri/lieviti. I tipi di fluido corporeo sterile valutati sono stati: liquido di dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD), fluido cerebrospinale (CSF), fluido pericardico, fluido peritoneale, fluido pleurico e fluido sinoviale. Gli isolati clinici recuperati sono stati classificati come significativi, contaminanti o sconosciuti in base alla determinazione dei centri di sperimentazione clinica.

È stato recuperato un totale di 66 isolati da tutte le coppie di coltura aerobia di fluido corporeo sterile con uno stato positivo. Era presente un totale di 54 coppie di flaconi che avevano recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus o BACT/ALERT® 3D FA Plus. Un totale di 46 coppie di flaconi ha recuperato un singolo isolato, 5 coppie di flaconi hanno recuperato due isolati, 2 coppie di flaconi hanno recuperato tre isolati e 1 coppia di flaconi ha recuperato quattro isolati. La popolazione totale riportata nella tabella seguente comprende i 66 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 308 coppie di flaconi negative per un totale di 374 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus ha rilevato un totale di 55 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FA Plus che ne ha rilevati 52. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus ha rilevato un totale di 42 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FA che ne ha rilevati 42. Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus positivi nella popolazione dello studio (0/374). Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® 3D FA Plus positivi nella popolazione dello studio (0/374).

La tabella seguente confronta i risultati delle colture di fluido corporeo sterile BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus e BACT/ALERT® 3D FA Plus che hanno prodotto isolati singoli o multipli in subcoltura.

Tabella 25: Fluidi corporei sterili - Isolati singoli e multipli

Determinazione clinica	Veri positivi BACT/ ALERT® VIRTUO®	% di veri positivi BACT/ ALERT® VIRTUO® nella popolazione	Veri positivi BACT/ALERT® 3D	% di veri positivi BACT/ ALERT® 3D nella popolazione	Rapporto di veri positivi	IC al 95% (LCL, UCL)
Significativo	42	11,2 (42/374)	42	11,2 (42/374)	1,000	0,852, 1,148
Contaminante	8	2,1 (8/374)	6	1,6 (6/374)	1,333	-
Sconosciuto	5	1,3 (5/374)	4	1,1 (4/374)	1,250	-
Totale	55	14,7 (55/374)	52	13,9 (52/374)	1,058	0,864, 1,252

Una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) di BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D recuperati in subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® FA Plus è presentata nella Tabella 26 e il numero di campioni positivi per tipo di fluido è presentato nella Tabella 27.

Tabella 26: Raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) - Colture di fluido corporeo sterile

Gruppo	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
Anaerobi	-	-
Enterobacteriaceae	15	15
Enterococcus spp.	4	5
Lieviti	5	4
Bacilli Gram negativi non fermentanti	6	5
Altri Gram negativi	1	0
Altri Gram positivi	0	2
Staphylococcus coagulasi-negativo	4	6
Staphylococcus aureus	3	3
Streptococcus spp.	17	12
Altro	-	-

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

Tabella 27: Numero di campioni positivi - Colture di fluido corporeo sterile

Tipo di fluido corporeo sterile	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
CAPD	2	2
Pericardico	1	0
Peritoneale	20	21
Pleurico	21	19
Sinoviale	4	5

In questo studio clinico erano presenti 308 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D con risultati negativi per entrambi i sistemi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite le subcolture finali per 236 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi né per BACT/ALERT® VIRTUO® né per BACT/ ALERT® 3D; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® VIRTUO® per 4 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® 3D per 3 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; non sono state eseguite entrambe le subcolture per 65 coppie di flaconi. Un flacone di coltura veniva dichiarato falso negativo, se il risultato di tale flacone era negativo secondo lo strumento e portava alla crescita dopo subcoltura del flacone.

Tabella 28: Riepilogo della percentuale di falsi negativi dalle coppie di colture aerobie di fluidi corporei sterili identificate come negative da entrambi gli strumenti

Subcoltura eseguita BACT/ALERT® VIRTUO®	Subcoltura eseguita BACT/ALERT® 3D	% di falsi negativi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di falsi negativi BACT/ALERT® 3D
Sì	Sì	0,00 (0/236)	0,00 (0/236)
Sì	No	0,00 (0/4)	-
No	Sì	-	0,00 (0/3)

Riepilogo dei risultati falsi positivi
Un flacone di coltura veniva dichiarato falso positivo, se la coltura era indicata come positiva dal sistema BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D ed era negativa dopo la subcoltura del flacone. La popolazione dello studio comprendeva coppie di coltura inoculate con volumi del campione ≤10 ml. I risultati falsi positivi sono stati identificati dalla subcoltura di flaconi positivi di BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D, comprendenti proporzioni delle popolazioni dello studio in base al totale di emocolture o di fluidi corporei sterili corrispondenti.

Tabella 29: Riepilogo dei risultati falsi positivi

Tipo di flacone - Tipo di campione	% di falsi positivi BACT/ALERT® VIRTUO®	% di falsi positivi BACT/ALERT® 3D
BACT/ALERT® FA Plus - Sangue	0,00 (0/1.441)	0,00 (0/1.441)
BACT/ALERT® FA Plus - Fluido corporeo sterile	0,00 (0/362)	0,00 (0/362)

LIMITI DELLA GARANZIA
bioMérieux garantisce le performance del prodotto per l'uso previsto dichiarato a condizione che tutte le procedure per l'utilizzazione, lo stoccaggio e la manipolazione, la conservazione (se applicabile) e le precauzioni siano rigorosamente seguite come descritto nelle istruzioni per l'uso (IFU).

Ad eccezione di quanto espressamente stabilito sopra, bioMérieux declina tutte le garanzie, comprese eventuali garanzie implicite di commerciabilità e di idoneità per un particolare scopo o uso, e declina ogni responsabilità, diretta, indiretta o consequenziale, per qualsiasi utilizzazione del reagente, del software, dello strumento e dei materiali di consumo (il "Sistema") diversa da quanto riportato nelle IFU.

DISPONIBILITÀ

bioMérieux		
BACT/ALERT® FA Plus	100/scatola	REF 410851

Per l'assistenza tecnica negli Stati Uniti, contattare l'assistenza clienti bioMérieux al numero verde 1-800-682-2666. Al di fuori degli Stati Uniti, rivolgersi al rappresentante bioMérieux di zona.

TABELLA DEI SIMBOLI

Simbolo	Significato
REF	Numero di catalogo
	Fabbricante
	Data di fabbricazione
	Limite di temperatura
	Utilizzare entro la data

Simbolo	Significato
LOT	Codice del lotto
	Consultare le Istruzioni per l'uso
	Contenuto sufficiente per "n" prove
EC REP	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Non capovolgere
IVD	Dispositivo medico-diagnostico *in vitro*
	Non riutilizzare
	Non contiene lattice
Rx only	Unicamente per gli Stati Uniti: Avvertenza: la Legge Federale Americana limita la vendita di questo dispositivo ad un medico autorizzato o su prescrizione di un medico autorizzato
	Limite di riempimento

Istruzioni per l'uso incluse nel kit o scaricabili all'indirizzo www.biomerieux.com/techlib

STORICO DELLE REVISIONI

Legenda dei tipi di modifica

N/A	Non applicabile (prima versione)
Correzione	Correzione di anomalie documentali
Modifica tecnica	Aggiunta, modifica e/o rimozione di informazioni relative al prodotto
Amministrativa	Implementazione di modifiche non tecniche rilevanti per l'utilizzatore

Nota: *Le modifiche minori di tipografia, di grammatica e di impaginazione non sono riportate nello storico delle revisioni.*

Data di emissione	Codice del documento	Tipo di modifica	Riepilogo delle modifiche
2020-02	043784 - 03	Modifica tecnica	**Reagenti** - Ampliamento della descrizione per i possibili aggiustamenti della formulazione
			Prelievo e preparazione dei campioni - Aggiunta del passaggio relativo a una corretta miscelazione dopo l'inculo
			Procedura sperimentale con flacone di coltura BACT/ALERT FA Plus - Aggiunta delle precauzioni riguardanti i dispositivi di protezione personale (PPE)
			Neutralizzazione degli antimicrobici e **Caratteristiche delle performance** - Aggiunta delle informazioni relative ai test di equivalenza dopo aggiustamento della formulazione
			Caratteristiche delle performance - Rimozione dei dati per *A. defectiva* dalla Tabella 19
2017-04	9313398 F	Modifica tecnica	Aggiunta di informazioni su VIRTUO nell'intero documento, anche nelle sezioni **Valori attesi, Neutralizzazione degli antimicrobici** e **Prestazioni metodologiche del test** (Tabelle 15-29)
2016-04	9312050 E	Modifica tecnica	**Reagenti** - Aggiornamento sulle informazioni relative alla composizione
			Aggiunta dell'avviso di attenzione "Solo su prescrizione medica" per i clienti statunitensi
		Amministrativa	**Limiti della garanzia** - Aggiunta della dichiarazione
2015-05	9309503 D	Modifica tecnica	**Reagenti** - chiarimento sulla data di scadenza
			Prelievo e preparazione dei campioni • Aggiunta di un messaggio di Attenzione relativo alla pressione del flacone • Aggiunta di una nota riguardante le informazioni di riempimento sull'etichetta del flacone • Aggiunta di note riguardanti le informazioni sulla puntura venosa
			Controllo di qualità - aggiunta di un messaggio di attenzione riguardante le abbreviazioni LIS e del tipo di flacone
		Amministrativa	**Tabella dei simboli** - aggiornamento per mettere in evidenza i nuovi simboli sul prodotto
2013-04	9305048 C	Modifica tecnica	**Destinazione d'uso, Prelievo e preparazione dei campioni, Valori attesi, Neutralizzazione degli antimicrobici, Prestazioni metodologiche del test** - Testo rivisto per comprendere ulteriori informazioni sulle performance del prodotto in base agli studi clinici
			Limiti del test - Aggiunti limiti 2, 8, 9 e 10 dopo revisione FDA
		Amministrativa	**Reagenti** - Spostate le Precauzioni nella sezione Limiti del test

BIOMERIEUX, il logo BIOMERIEUX, BACT/ALERT, BIOBALL, FAN e VIRTUO sono marchi utilizzati, depositati e/o registrati di proprietà di bioMérieux o di una delle sue filiali o di una delle sue società.

Il presente prodotto può essere protetto da uno o più brevetti, consultare: http://www.biomerieux-usa.com/patents.

Il marchio ATCC, la denominazione commerciale ATCC e tutti i numeri di catalogo ATCC sono marchi di proprietà di American Type Culture Collection.

CLSI è un marchio di proprietà di Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.

Gli altri marchi e nomi di prodotti menzionati appartengono ai loro rispettivi detentori.

©BIOMÉRIEUX 2011, 2013, 2015, 2016, 2017, 2019, 2020

bioMérieux, Inc.
100 Rodolphe Street
Durham, North Carolina 27712 - USA
www.biomerieux.com

EC REP
bioMérieux SA
376 Chemin de l'Orme
69280 Marcy-l'Etoile - France
673 620 399 RCS LYON
Tel. 33 (0)4 78 87 20 00
Fax 33 (0)4 78 87 20 90