

BACT/ALERT® FN Plus



DESTINAZIONE D'USO

I flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus trovano impiego con i sistemi di rilevazione microbica BACT/ALERT® in procedure qualitative per il recupero e la rilevazione di microrganismi anaerobi e anaerobi facoltativi nel sangue e in altri fluidi corporei normalmente sterili.

INTRODUZIONE E OBIETTIVO DEL TEST

Il sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® viene utilizzato per determinare se nei campioni di sangue o in altri fluidi corporei normalmente sterili prelevati da pazienti con sospetta batteriemia siano presenti microrganismi. 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 nei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN 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 (CO₂) 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 CO₂ 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® FN Plus (codice colore arancione) - i flaconi di coltura monouso BACT/ALERT® FN Plus contengono 40 ml di terreno e ≥1,6 g di particelle polimeriche assorbenti. Al momento della fabbricazione, il terreno è costituito dai seguenti componenti: 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 traccia (≥0,0005% p/v) e altri substrati complessi di amminoacidi e carboidrati in acqua purificata. I flaconi contengono un'atmosfera di N₂ e CO₂ sotto vuoto. La composizione del terreno può essere corretta per ottenere performance specifiche.

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 di coltura BACT/ALERT® FN Plus utilizzati per la coltura di campioni non ematici (fluidi corporei normalmente sterili) o di campioni ematici di volume molto esiguo (0,5 ml o meno) richiederanno l'aggiunta di sangue o altri supplementi di crescita come sangue di cavallo defibrinato sterile (10,0% v/v) specialmente per il recupero di microrganismi esigenti come *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.³

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.

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

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® FN 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® FN 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® FN Plus devono essere utilizzati da personale sanitario esperto. Il corretto prelievo dei campioni è estremamente importante quando si prelevano campioni di sangue per emocoltura. 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 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.

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.

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.
4. Per l'inoculazione, utilizzare aghi da 21 gauge o più (per esempio 22, 23 o 25 gauge). L'uso di aghi con meno di 21 gauge (per esempio 16, 18, 19 o 20 gauge) potrebbe far sfiatare l'atmosfera del flacone a causa del foro più ampio.

Procedura di inoculo mediante prelievo venoso diretto

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, si può migliorare il recupero utilizzando un volume di campione raccomandato di circa 10 ml.^{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. 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.

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. Far pervenire rapidamente il flacone di coltura inoculato al laboratorio di analisi.

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.

PROCEDURA SPERIMENTALE CON FLACONI DI COLTURA BACT/ALERT® FN 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. 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.
3. 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
4. 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 nei flaconi di coltura per evitare la contaminazione del campione del paziente. La contaminazione potrebbe determinare una positività del campione in assenza di isolati clinicamente rilevanti.
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.
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.

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.

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.

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® FN 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

Quando si eseguono test su colture di sangue e di altri fluidi corporei normalmente sterili intervengono molte variabili che non possono essere controllate praticamente per fornire l'assoluta certezza che i risultati ottenuti siano attribuibili esclusivamente a performance corrette o non corrette 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. I campioni risultati positivi con BACT/ALERT® possono inoltre contenere microrganismi che non vengono messi in evidenza con le tecniche di microscopia abituali e pertanto richiedono, per la rilevazione e il recupero, tecniche microscopiche e terreni di subcoltura specifici.
2. È possibile che alcuni rari microrganismi esigenti non crescano o crescano lentamente nel terreno del flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus. Inoltre, raramente è possibile osservare microrganismi che crescono nel terreno del flacone di coltura BACT/ALERT® FN 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 *Peptostreptococcus anaerobius* possono essere sensibili all'anticoagulante SPS; ciò può provocare un'inibizione della crescita o una bassa produzione di CO₂ da parte di questi ceppi nel caso in cui si inoculi 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 vari 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.
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, ceftriaxone o cefepime.

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

VALORI ATTESI

1. È stata osservata una percentuale di colture positive pari all'11,1% in generale (range: 8,7%-14,3%) e all'8,0% (range: 6,4%-9,3%) per gli isolati significativi provenienti dai tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus inoculati con 6-10 ml di sangue durante la sperimentazione clinica condotta su flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus utilizzando BACT/ALERT® 3D.
2. È stata osservata una percentuale di colture positive pari al 20,3% in generale (range: 17,0%-25,3%) e al 14,6% (range: 6,1%-24,1%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus inoculati con fluidi corporei sterili durante la sperimentazione clinica condotta su flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus 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 6,3% in generale (range: 5,1%-6,7%) e al 5,4% (range: 5,1%-5,8%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus inoculati con ≤10 ml di sangue.
4. Nei test condotti utilizzando BACT/ALERT® 3D durante la sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 10,5% in generale (range: 7,5%-14,9%) e al 7,9% (range: 6,9%-10,4%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura su BACT/ALERT® FN Plus inoculati con fluidi corporei sterili.
5. Nella sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari al 6,4% in generale (range: 4,5%-6,8%) e al 5,2% (range: 4,5%-5,6%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus inoculati con ≤10 ml di sangue.
6. Nella sperimentazione clinica su BACT/ALERT® VIRTUO® sono state osservate colture positive in percentuali pari all'11,0% in generale (range: 9,8%-13,4%) e all'8,1% (range: 7,3%-10,4%) per gli isolati significativi provenienti da tre centri di sperimentazione clinica in flaconi di coltura BACT/ALERT® FN 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, localizzazione del sito di infezione e tassi di contaminazione. I valori attesi forniti si basano su dati provenienti da studi clinici.

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® FN Plus basato sul recupero del 100% dei microrganismi testati. In questi test gli antimicrobici sono stati aggiunti direttamente nei flaconi di coltura in concentrazioni clinicamente significative durante l'inoculazione con ceppi sensibili di microrganismi anaerobi obbligati e facoltativi. L'efficacia degli antimicrobici è stata confermata mediante esami in parallelo eseguiti con un terreno non neutralizzante come sistema di controllo. Studi hanno dimostrato che il terreno ha neutralizzato gli antimicrobici e le categorie antimicrobiche seguenti: imipenem, meropenem, oxacillina, glicilciclina, macrolidi, cefoxitina, ceftarolina, aminoglicosidi, fluorochinoloni, lincosamidi, ketolidi e glicopeptidi.

La neutralizzazione antimicrobica non è stata ottenuta per ceftazidima, ceftriaxone o cefepime. Per cefotaxima, cefazolina, ampicillina, penicillina ed ertapenem è stata osservata una neutralizzazione non completa. La cefotaxima è stata neutralizzata a intervalli del picco dei livelli sierici (PSL) compresi tra il 40% e il 3%, a seconda del microrganismo. La cefazolina è stata neutralizzata a intervalli compresi del PSL tra il 25% e il 5%, a seconda del microrganismo. L'ertapenem è stato neutralizzato al PSL pari al 5%. L'ampicillina è stata neutralizzata al PSL al 75% per *E. faecalis*. La penicillina è stata neutralizzata al PSL al 120% per *S. pneumoniae*. Non è stata osservata alcuna neutralizzazione per *C. perfringens* al PSL al 100% di ampicillina o penicillina.

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 diverse categorie di antimicrobici sono stati testati sul sistema di rilevazione microbica BACT/ALERT® VIRTUO® per confermare le proprietà neutralizzanti dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus. È stata dimostrata la neutralizzazione per cefoxitina, ceftarolina, imipenem, vancomicina e piperacillina-tazobactam. Test hanno dimostrato che lo strumento non ha influito sulle proprietà di neutralizzazione antimicrobica dei flaconi di coltura.

Per ulteriori informazioni sugli agenti antimicrobici neutralizzati dai flaconi di coltura BACT/ALERT® FN 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 per 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 e non 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 *B. fragilis* e *S. pneumoniae* avevano ricevuto un supplemento di 1 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) |
|---------------------------------|--------------|----------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | ATCC® 25285™ | 5 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | NCTC 8798 | 4 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | ATCC® 13048™ | 8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | NCTC 12697 | 4 |
| <i>Escherichia coli</i> | NCTC 12923 | 4 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | ATCC® 15313™ | 6 |
| <i>Salmonella enterica</i> | ATCC® 14028™ | 5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | NCTC 10788 | 4 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC® 6305™ | 6 |

Nota: L'86,6% dei flaconi è stato sottoposto a subcoltura entro 30 minuti dalla dichiarazione di positività.

Sensibilità analitica: performance di crescita

I dati nella tabella seguente rappresentano risultati ottenuti da studi di semina interni con e senza sangue prelevato da volontari sani. Sono stati testati più ceppi per ciascuna specie a livelli di inoculo target di 125 UFC/flacone. I livelli di inoculo effettivi erano compresi nell'intervallo 3-299 UFC/flacone. In questo studio di semina è stata eseguita la subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN 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 di rilevamento (ore) | | Recupero in %* (n=3) | Intervallo (UFC/ flacone) | Tempo di rilevamento (ore) | |
| | | | Media | Intervallo | | | Media | Intervallo |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100,0 (15/15) | 54-150 | 14,6 | 12,9-16,7 | 100,0 | 116-150 | 21,8 | 21,3-22,0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 100,0 (15/15) | 73-254 | 10,9 | 10,4-12,4 | 100,0 | 73-176 | 11,6 | 10,4-12,9 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 100,0 (18/18) | 9-154 | 29,7 | 24,3-43,6 | 66,7 (2/3) | 19-154 | 97,2 | 79,2-115,2 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100,0 (15/15) | 4-260 | 16,5 | 11,5-43,8 | 100,0 | 4-25 | 17,5 | 16,0-19,3 |

| Microorganismo | Sangue | | | | Senza sangue | | | |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|
| | Recupero in % (n) | Intervallo (UFC/ flacone) | Tempo di rilevamento (ore) | | Recupero in %* (n=3) | Intervallo (UFC/ flacone) | Tempo di rilevamento (ore) | |
| | | | Media | Intervallo | | | Media | Intervallo |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 100,0 (18/18) | 58-210 | 17,3 | 12,0-40,1 | 100,0 (8/8) | 76-210 | 27,1 | 14,1-35,7 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 100,0 (15/15) | 89-123 | 11,2 | 10,4-13,1 | 100,0 | 95-123 | 12,6 | 12,1-13,4 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 70,6 (12/17) | 19-204 | 74,4 | 36,0-108,0 | 75,0 (3/4) | 19-116 | 56,1 | 41,2-64,8 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | 100,0 (15/15) | 14-194 | 16,9 | 12,7-28,9 | 100,0 | 21-34 | 25,9 | 20,5-33,4 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 100,0 (15/15) | 63-259 | 13,7 | 11,9-19,4 | 100,0 | 71-169 | 22,4 | 17,8-24,8 |
| <i>Parvimonas micra</i> | 80,0 (16/20) | 46-154 | 51,4 | 37,3-69,6 | 0,0 (0/4) | 46-154 | - | - |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 100,0 (15/15) | 111-200 | 11,9 | 11,1-12,5 | 100,0 | 111-185 | 13,0 | 11,9-14,7 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 100,0 (15/15) | 36-213 | 11,4 | 10,9-12,5 | 100,0 | 36-213 | 11,9 | 11,5-12,7 |
| <i>Eggerthella lenta</i> | 86,7 (13/15) | 83-175 | 41,0 | 34,8-60,0 | 66,7 (2/3) | 83-151 | 46,0 | 44,0-48,0 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 100,0 (15/15) | 44-135 | 21,0 | 17,4-25,3 | 100,0 | 44-105 | 29,3 | 24,5-36,8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | 100,0 (15/15) | 121-251 | 17,1 | 15,5-19,3 | 100,0 | 121-251 | 19,2 | 17,7-20,3 |
| <i>Clostridium tertium</i> | 100,0 (15/15) | 24 | 12,5 | 11,4-13,5 | 100,0 | 24 | 14,8 | 14,1-16,0 |
| <i>Clostridium septicum</i> | 50,0 (20/40) | 25-146 | 31,7 | 13,9-62,4 | 40,0 (2/5) | 90-146 | 43,4 | 17,1-69,6 |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 60,0 (12/20) | 49-296 | 50,9 | 34,4-79,2 | 25,0 (1/4) | 81-296 | 44,7 | - |

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

È stato osservato un rilevamento inferiore al 100% per alcune specie, che includono *Capnocytophaga ochracea*, *Cardiobacterium hominis*, *Haemophilus parainfluenzae* e *Granulicatella adiacens*.

Risultati dello studio clinico (emocolture)

I risultati confrontano le emocolture di BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN (per tutte le coppie compatibili).

È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso tre centri in diverse aree geografiche negli Stati Uniti che ha confrontato le performance dei flaconi per emocoltura BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN per coppie di colture anaerobiche che avevano ricevuto volumi di sangue compresi tra 6 ml e 10 ml (coppie compatibili). È stato ottenuto un totale di 2.514 coppie di flaconi anaerobi da 1.080 pazienti adulti con sospetto di infezioni ematiche da batteri/lieviti. Sono state eseguite le subcolture di entrambi i flaconi in caso di positività in uno dei due flaconi del set con il sistema BACT/ALERT®. Lo stato di una coppia di flaconi veniva dichiarato positivo, se la subcoltura del flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus o BACT/ALERT® FN risultava positiva. Un flacone di coltura veniva dichiarato "Vero positivo", se la coltura era segnalata positiva dal sistema BACT/ALERT® e portava alla crescita dell'isolato alla subcoltura del flacone stesso. Sono state calcolate le percentuali di veri positivi per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN ed è stato calcolato il rapporto tra i veri positivi di BACT/ALERT® FN Plus e i veri positivi di BACT/ALERT® FN per confrontare le prestazioni. Gli isolati clinici recuperati sono stati classificati come significativi, contaminanti o sconosciuti in base alla determinazione dei centri di sperimentazione clinica.

Un totale di 312 isolati è stato recuperato da tutte le coppie di emocoltura anaerobica compatibili con uno stato positivo. Da un totale di 289 coppie di flaconi è stato recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus o BACT/ALERT® FN. Da un totale di 266 coppie di flaconi è stato recuperato un singolo isolato e da 23 coppie di flaconi sono stati recuperati due isolati. La popolazione totale riportata nella Tabella 3 comprende i 312 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e 2.225 coppie di flaconi negative per un totale di 2.537 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus ha rilevato un totale di 282 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FN che ne ha rilevati 192. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus ha rilevato un totale di 202 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FN che ne ha rilevati 150. Tre falsi positivi sono stati identificati dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus positivi e comprendevano lo 0,12% (3/2.537) della popolazione in studio.

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

Le seguenti tabelle confrontano i risultati delle emocolture BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN per tutti i flaconi per emocoltura compatibili che hanno prodotto un numero qualsiasi di isolati nella subcoltura (Tabella 3), un singolo isolato da 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 isolato clinico | Veri positivi BACT/ALERT® FN Plus | % di veri positivi BACT/ALERT® FN Plus nella popolazione | Veri positivi BACT/ALERT® FN | % di veri positivi BACT/ALERT® FN nella popolazione | Rapporto di veri positivi* |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|---|----------------------------|
| Significativo | 202 | 8,0 (202/2.537) | 150 | 5,9 (150/2.537) | 1,347 |
| Contaminante | 58 | 2,3 (58/2.537) | 30 | 1,2 (30/2.537) | 1,933 |
| Sconosciuto | 22 | 0,9 (22/2.537) | 12 | 0,5 (12/2.537) | 1,833 |
| Totale | 282 | 11,1 (282/2.537) | 192 | 7,6 (192/2.537) | 1,469 |

*Centosessantadue (162) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FN Plus sia da BACT/ALERT® FN, 120 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FN Plus e 30 isolati solo da BACT/ALERT® FN. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati totali era pari a 1,469 (282/192) con un IC al 95% (1,317, 1,621).¹²

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

| Determinazione clinica | Veri positivi BACT/ALERT® FN Plus | Veri positivi BACT/ALERT® FN | Rapporto di veri positivi* |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Significativo | 177 | 133 | 1,331 |
| Contaminante | 51 | 27 | 1,889 |
| Sconosciuto | 15 | 9 | 1,667 |
| Totale | 243 | 169 | 1,438 |

*Centoquarantasei (146) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FN Plus sia da BACT/ALERT® FN, 97 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FN Plus e 23 isolati solo da BACT/ALERT® FN. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati singoli totali era pari a 1,438 (243/169) con un IC al 95% (1,286, 1,590).¹³

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

| Determinazione clinica | Veri positivi BACT/ALERT® FN Plus | Veri positivi BACT/ALERT® FN | Rapporto di veri positivi* |
|------------------------|-----------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Significativo | 25 | 17 | 1,471 |
| Contaminante | 7 | 3 | 2,333 |
| Sconosciuto | 7 | 3 | 2,333 |
| Totale | 39 | 23 | 1,696 |

*Sedici (16) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FN Plus sia da BACT/ALERT® FN, 23 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FN Plus e sette isolati solo da BACT/ALERT® FN. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati multipli totali era pari a 1,696 (39/23) con un IC al 95% (1,088, 2,304).¹⁴

In questo studio clinico, era presente un totale di 2.218 coppie di colture ematiche anaerobiche compatibili BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN con risultati dello strumento negativi per entrambi i flaconi dopo 5 giorni di

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.

incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite subcolture terminali su entrambi i flaconi per 63 coppie osservando sette risultati falsi negativi sia con i flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus sia con i flaconi di coltura BACT/ALERT® FN. È stata eseguita la subcoltura dai soli flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus per 848 coppie e sono stati osservati quattro falsi negativi; non sono state eseguite entrambe le subcolture per 1.307 coppie di flaconi. I risultati sono riepilogati nella seguente tabella.

Tabella 6: Riepilogo della percentuale di falsi negativi dalle coppie di colture anaerobie di fluidi corporei sterili che erano state identificate come negative dallo strumento per entrambi i flaconi

| Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FN Plus | Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FN | Falsi negativi in % BACT/ALERT® FN Plus | Falsi negativi in % BACT/ALERT® FN |
|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Si | Si | 11,1 (7/63) | 11,1 (7/63) |
| Si | No | 0,5 (4/848) | - |

Di queste sette subcolture positive, due subcolture producevano isolati strettamente aerobici (*Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*). Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus non ha lo scopo di rilevare i microrganismi aerobi stretti nel sangue o in altri fluidi corporei normalmente sterili. La percentuale di falsi negativi complessiva per BACT/ALERT® FN Plus in base a un sottoinsieme di subcolture terminali era pari all'1,2% (11/911) ed escludendo gli aerobi stretti era pari all'1,0% (9/911).

Nella tabella seguente è presentata una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) recuperati da subcoltura di colture BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN.

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

| Gruppo | BACT/ALERT® FN Plus | BACT/ALERT® FN |
|--|---------------------|----------------|
| Anaerobi* | 10 | 4 |
| Enterobacteriaceae | 50 | 43 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 28 | 19 |
| Lieviti | 0 | 0 |
| Altri Gram negativi | 6 | 3 |
| Altri Gram positivi | 9 | 6 |
| <i>Staphylococcus coagulasi-negativo</i> | 93 | 53 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 65 | 42 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 21 | 22 |

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

*Isolati anaerobi recuperati nella sperimentazione clinica: *Bacteroides caccae* (4), *Bacteroides fragilis* (2), *Lactobacillus* spp. (1), *Peptostreptococcus micros* (1), *Prevotella denticola* (1), *Propionibacterium acnes* (1), *Propionibacterium* spp (1).

Risultati dello studio clinico (colture di fluidi corporei sterili)

È stato condotto uno studio clinico multicentrico presso quattro siti in diverse aree geografiche negli Stati Uniti e in Canada che ha confrontato le prestazioni dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN con campioni di fluidi corporei sterili. È stato ottenuto un totale di 339 coppie di flaconi da 310 pazienti adulti con sospetto di infezioni di fluidi corporei sterili da batteri/lieviti. I tipi di fluidi corporei sterili valutati sono stati dialisi peritoneale continua ambulatoriale (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 77 isolati è stato recuperato da tutte le coppie di coltura di fluido corporeo sterile anaerobico con uno stato positivo. Da un totale di 61 coppie di flaconi è stato recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus o BACT/ALERT® FN. Da un totale di 50 coppie di flaconi è stato recuperato un singolo isolato, da sette coppie di flaconi sono stati recuperati due isolati, da tre coppie di flaconi sono stati recuperati tre isolati e da una coppia di flaconi sono stati recuperati quattro isolati. La popolazione totale riportata nella Tabella 8 comprende i 77 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e 278 coppie di flaconi negative per un totale di 355 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus ha rilevato un totale di 72 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FN che ne ha rilevati 59. Degli

isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus ha rilevato un totale di 52 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® FN che ne ha rilevati 50. Non è stato osservato alcun falso positivo per il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus dalla popolazione di studio (0/355).

La tabella seguente confronta i risultati delle colture di fluido corporeo sterile in BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN 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 isolato clinico | Veri positivi BACT/ALERT® FN Plus | % di veri positivi BACT/ALERT® FN Plus nella popolazione | Veri positivi BACT/ALERT® FN | % di veri positivi BACT/ALERT® FN nella popolazione | Rapporto di veri positivi* |
|--------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|---|----------------------------|
| Significativo | 52 | 14,6 (52/355) | 50 | 14,1 (50/355) | 1,040 |
| Contaminante | 12 | 3,4 (12/355) | 2 | 0,6 (2/355) | 6,000 |
| Sconosciuto | 8 | 2,2 (8/355) | 7 | 2,0 (7/355) | 1,143 |
| Totale | 72 | 20,3 (72/355) | 59 | 16,6 (59/355) | 1,220 |

*Cinquantaquattro (54) isolati sono stati rilevati sia da BACT/ALERT® FN Plus sia da BACT/ALERT® FN, 18 isolati sono stati rilevati solo da BACT/ALERT® FN Plus e cinque isolati solo da BACT/ALERT® FN. Il rapporto delle percentuali di veri positivi per gli isolati complessivi era pari a 1,220 (72/59) con un IC al 95% (1,044, 1,396).⁷

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

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

| Tipo campione | N. totale di campioni | N. di positivi | Volume minimo campione (ml) |
|--------------------|-----------------------|----------------|-----------------------------|
| Fluido CAPD | 75 | 22 | 1,0 |
| CSF | 24 | 2 | 0,1 |
| Fluido peritoneale | 106 | 16 | 0,3 |
| Fluido pleurico | 93 | 22 | 0,5 |
| Fluido sinoviale | 41 | 10 | 0,2 |
| Totale | 339 | 72 | - |

In questo studio clinico erano presenti 277 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN con risultati dello strumento negativi per entrambi i flaconi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite subcolture terminali su entrambi i flaconi per 166 coppie e sono stati osservati 11 risultati falsi negativi sia per i flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus sia per quelli BACT/ALERT® FN. È stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus per 111 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 anaerobiche di fluidi corporei sterili identificate come negative da entrambi gli strumenti

| Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FN Plus | Subcoltura eseguita BACT/ALERT® FN | Falsi negativi in % con BACT/ALERT® FN Plus | Falsi negativi in % con BACT/ALERT® FN |
|---|------------------------------------|---|--|
| Si | Si | 6,6 (11/166)* | 6,6 (11/166)* |
| Si | No | 0,0 (0/111) | - |

* Di queste 11 subcolture positive, 8 producevano isolati strettamente aerobi: *Acinetobacter baumannii* (2), *Candida albicans* (1), *Candida parapsilosis* (2), *Cryptococcus neoformans* (1), *Micrococcus* spp. (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1).

Nota: Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus non ha lo scopo di rilevare i microrganismi aerobi stretti nel sangue o in altri fluidi corporei normalmente sterili.

La percentuale di falsi negativi complessiva per BACT/ALERT® FN Plus in base a un sottoinsieme di subcolture terminali è pari al 4,0% (11/277) ed escludendo gli aerobi stretti è pari all'1,1% (3/277).

Nella tabella seguente è presentata una raccolta comparativa di microrganismi (numero di isolati) recuperati da subcoltura di colture BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN.

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

| Gruppo | BACT/ALERT® FN Plus | BACT/ALERT® FN |
|--|---------------------|----------------|
| Anaerobi* | 6 | 6 |
| Enterobacteriaceae | 9 | 8 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 14 | 11 |
| Lieviti | 4 | 2 |
| Altri Gram negativi | 2 | 1 |
| Altri Gram positivi | 1 | 0 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasi-negativo | 19 | 16 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 9 | 9 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 8 | 6 |

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

* Anaerobi recuperati nella sperimentazione clinica: *Bacteroides fragilis* (2: 1 solo BACT/ALERT® FN; 1 BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN), *Clostridium ramosum* (1 BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN), *Clostridium* spp. (1 BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN), *Prevotella loescheii* (1 BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN), *Prevotella melaninogenica* (1 solo BACT/ALERT® FN Plus), *Veillonella* spp. (1 BACT/ALERT® FN Plus e BACT/ALERT® FN).

Il controllo di qualità è stato eseguito durante lo studio clinico su ciascuno dei tre microrganismi (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus* e *Clostridium perfringens*), che veniva preparato mediante diluizione seriale e quindi seminato nel flacone di coltura BACT/ALERT® FN 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 istanze in cui sono stati osservati risultati del controllo di qualità inaccettabili erano dovute a errori tecnici (ovvero, supplemento non aggiunto, conte di colonie fuori intervallo, diluente errato, mancata modifica da parte del centro dello stato del flacone dopo segnale dello strumento positivo e subcoltura positiva, mancato utilizzo di terreni/reagenti pre-ridotti). I test ripetuti hanno portato a risultati accettabili.

Immissione ritardata

La tabella seguente comprende i risultati provenienti da studi di semina in cui sono state utilizzate 6 specie (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*) a concentrazioni target di 100 UFC/flacone (intervallo accettabile di 30-300 UFC/flacone), preparati presso tre centri. I livelli di inoculo effettivi erano compresi nell'intervallo 41-253 UFC/flacone. Tutti i flaconi sono stati testati con sangue umano di volontari sani e sono stati mantenuti a temperature e tempi specifici prima del caricamento nello strumento BACT/ALERT® 3D. La percentuale di recupero corrisponde ai flaconi determinati positivi dallo strumento e posti in 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 inoculati per test | Controllo | Nessun ritardo | 100,0 (89/89) | 15,9 | 9,5-52,8 |
| | 2-8 | 48 | 100,0 (65/65) | 63,3 | 50,1-90,4 |
| | 20-25 | 24 | 100,0 (62/62) | 34,7 | 26,0-79,2 |
| | 20-25 | 36 | 100,0 (62/62) | 43,6 | 38,0-78,6 |
| | 35-37 | 8 | 100,0 (72/72) | 17,7 | 10,0-53,4 |
| | 35-37 | 24 | 80,0 (64/80) | 28,6 | 26,0-52,3 |
| Controlli negativi | Tutte le condizioni | | 0,0 (0/51) | - | - |

Attenzione: I flaconi di coltura mantenuti a 35-37°C 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 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 sensibili. In questo studio di semina è stata eseguita la subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® FN 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 |
| <i>B. fragilis</i> | Imipenem | 136-406 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 36,9 | 30,2-55,2 |
| <i>C. perfringens</i> | Vancomicina | 75-204 | 100,0 | 94,4 | 100,0 | 98,2 | 14,5 | 11,1-22,0 |
| <i>S. aureus</i> | Oxacillina | 94-158 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 17,7 | 15,1-24,3 |

Riproducibilità

I dati nella tabella seguente rappresentano risultati ottenuti da studi di semina eseguiti presso tre centri utilizzando un target di 144 replicati per centro nell'arco di 3 giorni con almeno due operatori per centro. La riproducibilità è stata valutata su ciascuno degli otto microrganismi. Un microrganismo (*S. pneumoniae*) è stato preparato mediante diluizione seriale, mentre gli altri sette sono stati preparati con prodotti BIOBALL®. *S. pneumoniae* è stato seminato nel flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus a un inoculo target di 100 UFC/flacone, con un intervallo accettabile di 30-300 UFC/flacone, mentre gli altri sette microrganismi sono stati inoculati a un intervallo target di 1-17 UFC/flacone. L'inoculo effettivo variava da 5-500 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 i flaconi determinati positivi dallo strumento e la coerenza della colorazione di Gram/subcoltura con il microrganismo seminato.

Tabella 14: Riproducibilità

| Immissione del campione | Recupero in % | | | | Tempo di rilevamento (ore) | | Intervalli inoculo (UFC/flacone) |
|-------------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------------------|------------|----------------------------------|
| | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | Totale | Media | Intervallo | |
| <i>S. aureus</i> | 96,3% (26/27) | 79,2% (19/24) | 100,0% (33/33) | 92,9% (78/84) | 20,2 | 18,5-35,7 | 2-12 |

| Immissione del campione | Recupero in % | | | | Tempo di rilevamento (ore) | | Intervalli inoculo (UFC/fiacone) |
|-------------------------|---|---|---|---|----------------------------|------------|----------------------------------|
| | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | Totale | Media | Intervallo | |
| <i>E. coli</i> | 100,0% (18/18) | 79,2% (19/24) | 100,0% (33/33) | 93,3% (70/75) | 12,8 | 11,4-20,8 | 2-11 |
| <i>E. faecalis</i> | 100,0% (30/30) | 83,3% (20/24) | 97,0% (32/33) | 94,3% (82/87) | 24,6 | 17,9-30,4 | 2-15 |
| <i>C. perfringens</i> | 100,0% (18/18) | 96,8% (61/63) | 100,0% (33/33) | 98,2% (109/111) | 12,2 | 10,2-17,3 | <1-122 |
| <i>E. aerogenes</i> | 90,0% (27/30) | 75,0% (18/24) | 90,5% (38/42) | 86,5% (83/96) | 14,6 | 11,9-16,7 | 1-270* |
| <i>L. monocytogenes</i> | 100,0% (21/21) | 100,0% (24/24) | 100,0% (33/33) | 100,0% (78/78) | 22,8 | 20,6-37,0 | 1-13 |
| <i>S. enterica</i> | 100,0% (24/24) | 79,2% (19/24) | 100,0% (30/30) | 93,6% (73/78) | 13,3 | 12,4-14,4 | 1-16 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 100,0% (30/30) | 100,0% (36/36) | 100,0% (18/18) | 100,0% (84/84) | 17,5 | 13,3-23,1 | 5-500 |
| Totale | 98,0% (194/198) IC al 95%: 94,9%, 99,5% | 88,9% (216/243) IC al 95%: 84,3%, 92,6% | 98,0% (247/252) IC al 95%: 95,4%, 99,4% | 94,8% (657/693) IC al 95%: 92,9%, 96,3% | - | | |

* La carica batterica di 270 UFC/fiacone è stata ottenuta mediante diluizione seriale.

Questi dati comprendono i test di ripetizione eseguiti come risultato di errori di laboratorio presso un singolo centro (ovvero flaconi/reagenti contaminati, conte di colonie fuori range e mancata modifica da parte del centro dello stato del flacone dopo segnale dello strumento positivo e subcoltura positiva). I dati che escludevano gli errori di laboratorio hanno dimostrato il 100% di recupero ad eccezione di *E. aerogenes*, che ha fatto registrare il 96,3% 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 per 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 e non 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® FN Plus. Al LoD è stato ottenuto almeno il 95% di rilevamento. I flaconi di coltura BACT/ALERT® FN Plus inoculati con *B. fragilis* o *S. pneumoniae* hanno ricevuto 4 ml o 1 ml di sangue umano, prelevato da una popolazione adulta sana.

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

| Microrganismo | ID ceppo | BACT/ALERT® VIRTUO® (UFC/fiacone) |
|---------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i> | ATCC® 25285™ | 4 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | NCTC 8798 | 4 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | NCTC 12697 | 3 |
| <i>Escherichia coli</i> | NCTC 12923 | 4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | NCTC 10788 | 6 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC® 6305™ | 5 |

Immissione ritardata

La tabella seguente comprende i risultati di studi di semina in cui sono state utilizzate 6 specie (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*), a concentrazioni target di ≤ 100 UFC/flacone. I livelli di inoculo effettivi erano compresi nell'intervallo 9-84 UFC/flacone. I flaconi sono stati testati senza e con 4 ml e 10 ml di sangue umano di volontari sani e sono stati mantenuti a temperature e tempi specifici prima del caricamento nello strumento BACT/ALERT® VIRTUO®. La percentuale di recupero corrisponde ai flaconi segnalati positivi dallo strumento e alla subcoltura con morfologia delle colonie coerente con il microorganismo seminato.

Tabella 16: Immissione ritardata

| Immissione del campione | Temperatura di incubazione (°C) | Tempo di conservazione (ore) | Recupero in % | Tempo di rilevamento dall'inoculazione del campione (Tempo di conservazione + TTD dello strumento in ore) | |
|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------|---|------------|
| | | | | Media | Intervallo |
| Flaconi per test inoculati | Controllo | Nessun ritardo | 100,0 (144/144) | 16,0 | 9,1-40,5 |
| | 2-8 | 48 | 100,0 (141/141) | 65,1 | 56,9-87,5 |
| | 20-25 | 24 | 100,0 (143/143) | 37,0 | 27,5-78,8 |
| | 20-25 | 36 | 100,0 (141/141) | 48,1 | 37,9-130,1 |
| | 35-37 | 8 | 100,0 (143/143) | 18,9 | 10,8-37,4 |
| Controlli negativi | Tutte le condizioni | | 0,0 (0/30) | - | - |

Attenzione: I flaconi di coltura mantenuti a temperatura ambiente per minimo 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 microorganismo 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 - Microrganismi | Intervallo (UFC/flacone) | Recupero in % | | | | Tempo al rilevamento (ore) | |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------|--------------------|----------------------------|------------|
| | | Lotto 1 | Lotto 2 | Lotto 3 | Totale | Media | Intervallo |
| <i>Bacteroides fragilis</i> * | 4-33 | 100,0 (162/162) | 100,0 (163/163) | 100,0 (60/60) | 100,0 (385/385) | 24,5 | 21,8-26,7 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 4-16 | 99,4 (179/180) | 99,4 (177/178) | 100,0 (60/60) | 99,5 (416/418) | 9,9 | 8,4-14,5 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 3-16 | 100,0 (160/160) | 100,0 (157/157) | 100,0 (60/60) | 100,0 (377/377) | 19,9 | 18,2-21,8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 4-20 | 100,0 (154/154) | 100,0 (153/153) | 100,0 (60/60) | 100,0 (367/367) | 9,1 | 8,3-10,2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5-17 | 100,0 (171/171) | 100,0 (171/171) | 100,0 (60/60) | 100,0 (402/402) | 17,4 | 15,4-19,9 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> * | 1-29 | 100,0 (162/162) | 100,0 (162/162) | 100,0 (60/60) | 100,0 (384/384) | 14,5 | 12,4-20,2 |

* Testato con 1 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 di semina interni con e senza sangue (4 ml e 10 ml) prelevato da donatori umani sani. È stato testato un singolo ceppo per ciascuna specie a livelli di inoculo target ≤30 UFC/flacone. I livelli di inoculo effettivi erano compresi tra 3-27 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® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Sangue | | | | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D - Sangue | | | |
|---------------------------------------|--|----------------------|----------------------|------------|---|----------------------|----------------------|------------|
| | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo al rilevamento | | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo al rilevamento | |
| | | | Media | Intervallo | | | Media | Intervallo |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 100,0 (16/16) | 3 | 30,0 | 25,8-36,0 | 100,0 (15/15) | 3 | 32,5 | 27,6-45,6 |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 100,0 (9/9) | 21 | 39,9 | 32,4-58,9 | 100,0 (13/13) | 21 | 46,3 | 36,7-67,9 |
| <i>Bacteroides vulgatus</i> | 100,0 (13/13) | 14 | 30,9 | 24,1-49,4 | 100,0 (15/15) | 14 | 31,5 | 26,9-34,6 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 100,0 (18/18) | 27 | 9,7 | 9,0-11,0 | 100,0 (18/18) | 27 | 12,9 | 12,2-14,2 |
| <i>Clostridium septicum</i> | 100,0 (18/18) | 14 | 11,2 | 9,8-14,9 | 100,0 (18/18) | 14 | 15,4 | 13,7-22,3 |
| <i>Eggerthella lenta</i> | 100,0 (18/18) | 18 | 33,5 | 27,9-43,2 | 88,9* (16/18) | 18 | 35,0 | 32,6-40,1 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 100,0 (18/18) | 11 | 11,8 | 10,5-13,1 | 100,0 (18/18) | 11 | 14,7 | 13,0-25,0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 100,0 (18/18) | 9 | 9,2 | 8,6-9,5 | 100,0 (18/18) | 9 | 11,3 | 11,0-12,0 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 100,0 (18/18) | 13 | 53,0 | 29,3-67,5 | 46,2 (6/13) | 13 | 81,0 | 43,4-108,5 |
| <i>Parvimonas micra</i> | 100,0 (18/18) | 24 | 38,1 | 33,9-41,6 | 100,0 (18/18) | 24 | 46,3 | 43,9-50,6 |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 100,0 (18/18) | 7 | 48,9 | 38,8-61,7 | 100,0 (18/18) | 7 | 53,2 | 49,2-62,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100,0 (18/18) | 14 | 17,4 | 16,0-19,1 | 100,0 (18/18) | 15 | 20,9 | 18,5-22,8 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100,0 (18/18) | 22 | 14,2 | 12,3-23,0 | 100,0 (18/18) | 22 | 16,4 | 15,1-25,4 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 100,0 (18/18) | 16 | 11,4 | 10,1-13,9 | 100,0 (18/18) | 16 | 14,0 | 12,0-16,6 |

* Nella subcoltura di flaconi negativi su terreno solido è stata osservata crescita pura.

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

| Microrganismo | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Senza sangue | | | | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D - Senza sangue | | | |
|--------------------------------|--|----------------------|----------------------|------------|---|----------------------|----------------------|------------|
| | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo di rilevamento | | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo di rilevamento | |
| | | | Media | Intervallo | | | Media | Intervallo |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 100,0 (6/6) | 3 | 39,1 | 36,9-44,7 | 100,0 (10/10) | 9 | 43,4 | 39,8-47,3 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 100,0 (9/9) | 27 | 10,1 | 8,9-10,9 | 100,0 (9/9) | 27 | 12,5 | 12,0-13,0 |
| <i>Clostridium septicum</i> | 100,0 (8/8) | 14 | 20,9 | 18,6-22,3 | 100,0 (9/9) | 14 | 26,3 | 25,7-26,6 |
| <i>Eggerthella lenta</i> | 100,0 (9/9) | 18 | 31,2 | 27,7-33,9 | 100,0 (9/9) | 18 | 33,4 | 31,0-34,8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 100,0 (9/9) | 11 | 22,0 | 19,6-23,7 | 100,0 (9/9) | 11 | 26,1 | 24,5-27,8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 100,0 (9/9) | 9 | 9,4 | 9,0-9,7 | 100,0 (9/9) | 9 | 11,8 | 11,3-12,2 |

| Microorganismo | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - Senza sangue | | | | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D - Senza sangue | | | |
|---------------------------------------|---|----------------------|----------------------|------------|--|----------------------|----------------------|------------|
| | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo di rilevamento | | Recupero in % (n) | UFC/flacone in media | Tempo di rilevamento | |
| | | | Media | Intervallo | | | Media | Intervallo |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> | 100,0 (6/6) | 13 | 69,2 | 58,5-83,4 | 100,0 (5/5) | 13 | 94,0 | 73,7-113,5 |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 100,0 (8/8) | 7 | 93,5 | 82,6-111,0 | 100,0 (6/6) | 7 | 94,0 | 89,8-99,4 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100,0 (9/9) | 14 | 21,9 | 19,4-26,5 | 100,0 (9/9) | 15 | 22,4 | 21,6-23,5 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 100,0 (9/9) | 22 | 35,4 | 24,3-44,4 | 100,0 (9/9) | 22 | 37,3 | 28,6-42,5 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | 100,0 (9/9) | 16 | 31,5 | 28,2-34,5 | 100,0 (9/9) | 16 | 35,4 | 28,8-41,3 |

Nota: Il recupero di *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* a *P. micra* nei flaconi BACT/ALERT® FN Plus testati su entrambi gli strumenti senza sangue non ha prodotto serie di dati appaiati. Pertanto, i flaconi BACT/ALERT® FN Plus che non contengono sangue sono stati esclusi da questa analisi di confronto per questi microrganismi. Fare riferimento alla Tabella 18 per i dati relativi all'utilizzo di sangue.

Risultati dello studio clinico (emocolture)

I risultati confrontano BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D con flaconi BACT/ALERT® FN Plus per emocolture (per tutte le coppie compatibili).

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in tre centri in diverse aree geografiche negli Stati Uniti e in Canada che ha confrontato le performance di BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D per le coppie di coltura anaerobica in cui ciascun flacone è stato riempito fino a 10 ml di sangue e in cui il volume di sangue del flacone con il volume minimo rientrava nel 30% di quello del flacone con il volume massimo (coppie compatibili). È stato ottenuto un totale di 906 coppie di flaconi da 513 pazienti adulti con sospette infezioni ematiche da batteri/lieviti. Sono state eseguite le subcolture di entrambi i flaconi in caso di positività di 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 FN 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® FN Plus e BACT/ALERT® 3D FN Plus e il rapporto tra veri positivi di BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus e BACT/ALERT® 3D FN 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.

Un totale di 73 isolati è stato recuperato da tutte le coppie di emocoltura anaerobica compatibili con uno stato positivo. Da un totale di 67 coppie di flaconi è stato recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D FN Plus. Da un totale di 62 coppie di flaconi è stato recuperato un singolo isolato, da 4 coppie di flaconi sono stati recuperati due isolati e da 1 coppia di flaconi sono stati recuperati tre isolati. La popolazione totale riportata nella Tabella 20 comprende i 73 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 839 coppie di flaconi negative per un totale di 912 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus ha rilevato un totale di 60 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus che ne ha rilevati 58. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus ha rilevato un totale di 47 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus che ne ha rilevati 48. Sono stati identificati due falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus positivi nello 0,22% (2/912) della popolazione di studio. Un falso positivo è stato identificato dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus positivi nello 0,11% (1/912) della popolazione di studio.

Le seguenti tabelle confrontano i risultati delle emocolture BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D per tutti i flaconi di emocoltura BACT/ALERT® FN Plus 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: Emocoltura - 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 | 47 | 5,2 (47/912) | 48 | 5,3 (48/912) | 0,979 | 0,823, 1,135 |

| 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) |
|------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|---|---------------------------|----------------------|
| Contaminante | 13 | 1,4 (13/912) | 10 | 1,1 (10/912) | 1,300 | - |
| Sconosciuto | 0 | 0,0 (0/912) | 0 | 0,0 (0/912) | - | - |
| Totale | 60 | 6,6 (60/912) | 58 | 6,4 (58/912) | 1,034 | 0,852, 1,216 |

Tabella 21: Emocoltura - 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 | 39 | 4,3 (39/901) | 43 | 4,8 (43/901) | 0,907 | 0,757, 1,057 |
| Contaminante | 10 | 1,1 (10/901) | 7 | 0,8 (7/901) | 1,429 | - |
| Sconosciuto | 0 | 0,0 (0/901) | 0 | 0,0 (0/901) | - | - |
| Totale | 49 | 5,4 (49/901) | 50 | 5,5 (50/901) | 0,980 | 0,786, 1,174 |

Tabella 22: Emocoltura - 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 | 8 | 72,7 (8/11) | 5 | 45,5 (5/11) | 1,600 | 0,741, 2,459 |
| Contaminante | 3 | 27,3 (3/11) | 3 | 27,3 (3/11) | 1,000 | - |
| Sconosciuto | 0 | 0,0 (0/11) | 0 | 0,0 (0/11) | - | - |
| Totale | 11 | 100,0 (11/11) | 8 | 72,7 (8/11) | 1,375 | 0,877, 1,873 |

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

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

| Gruppo | BACT/ALERT® VIRTUO® | BACT/ALERT® 3D |
|--|---------------------|----------------|
| Anaerobi | 1 | 1 |
| Enterobacteriaceae | 22 | 19 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 6 | 6 |
| Lieviti | - | - |
| Bacilli Gram negativi non-fermentanti | - | - |
| Altri Gram positivi | - | - |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasi-negativo | 13 | 11 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12 | 13 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 6 | 8 |

Nota: La tabella degli isolati comprende le colture polimicrobiche.

In questo studio clinico erano presenti 1.085 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 593 coppie e sono stati osservati sei risultati falsi negativi sia per BACT/ALERT® VIRTUO® sia per BACT/ALERT® 3D. È stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® VIRTUO® per 3 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; non sono state eseguite entrambe le subcolture per 489 coppie di flaconi. Un flacone di coltura veniva

dichiarato falso negativo, se il risultato di tale flacone era segnalato come negativo dallo strumento e la subcoltura del flacone mostrava una crescita.

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

| Subcoltura eseguita su BACT/ALERT® VIRTUO® | Subcoltura eseguita su BACT/ALERT® 3D | % di falsi negativi BACT/ALERT® VIRTUO® | % di falsi negativi BACT/ALERT® 3D |
|--|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| Si | Si | 1,01 (6/593) | 1,01 (6/593) |
| Si | No | 0,00 (0/3) | - |

Di queste sei subcolture positive, due hanno prodotto un isolato strettamente aerobio (*Pseudomonas aeruginosa*). Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus non ha lo scopo di rilevare i microrganismi aerobi stretti nel sangue o in altri fluidi corporei normalmente sterili. La percentuale di falsi negativi totale per BACT/ALERT® VIRTUO® in base a un sottogruppo di subcolture finali era pari all'1,01% (6/596) ed escludendo gli aerobi stretti era pari allo 0,67% (4/596).

Risultati dello studio clinico (colture di fluidi corporei sterili)

È stato condotto uno studio clinico multicentrico in tre centri localizzati in diverse aree geografiche negli Stati Uniti e in Canada che ha confrontato le performance di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus e BACT/ALERT® 3D FN Plus con campioni di fluidi corporei sterili. È stato ottenuto un totale di 419 coppie di flaconi da 333 pazienti adulti con sospetto di infezioni di fluidi corporei sterili da batteri/lieviti. I tipi di fluidi corporei sterili valutati sono stati: dialisi peritoneale continua ambulatoriale (CAPD), fluido cerebrospinale (CSF), fluido pelvico, 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.

Un totale di 67 isolati è stato recuperato da tutte le coppie di colture di fluidi corporei sterili anaerobi con uno stato positivo. Da un totale di 52 coppie di flaconi è stato recuperato almeno un isolato dalla subcoltura dei flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus o BACT/ALERT® 3D FN Plus. Da un totale di 42 coppie di flaconi è stato recuperato un singolo isolato, da 6 coppie di flaconi sono stati recuperati due isolati, da 3 coppie di flaconi sono stati recuperati tre isolati e da 1 coppia di flaconi sono stati recuperati quattro isolati. La popolazione totale riportata nella tabella seguente comprende i 67 isolati recuperati dalle coppie di flaconi positive e le 370 coppie di flaconi negative per un totale di 437 risultati. Il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus ha rilevato un totale di 52 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus che ne ha rilevati 52. Degli isolati significativi, il flacone di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus ha rilevato un totale di 39 isolati rispetto al flacone di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus che ne ha rilevati 38. Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus positivi nella popolazione di studio (0/437). Non sono stati identificati falsi positivi dalla subcoltura di flaconi di coltura BACT/ALERT® 3D FN Plus positivi nella popolazione di studio (0/437).

La tabella seguente confronta i risultati delle colture di fluido corporeo sterile BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus e BACT/ALERT® 3D FN 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 | 39 | 8,9 (39/437) | 38 | 8,7 (38/437) | 1,026 | 0,838, 1,214 |
| Contaminante | 9 | 2,1 (9/437) | 8 | 1,8 (8/437) | 1,125 | - |
| Sconosciuto | 4 | 0,9 (4/437) | 6 | 1,4 (6/437) | 0,667 | - |
| Totale | 52 | 11,9 (52/437) | 52 | 11,9 (52/437) | 1,000 | 0,794, 1,206 |

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

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

| Gruppo | BACT/ALERT® VIRTUO® | BACT/ALERT® 3D |
|--|---------------------|----------------|
| Anaerobi | 4 | 2 |
| Enterobacteriaceae | 14 | 15 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 6 | 8 |
| Lieviti | 2 | 0 |
| Bacilli Gram negativi non-fermentanti | 2 | 2 |
| Altri Gram positivi | 1 | 1 |
| <i>Staphylococcus</i> coagulasi-negativo | 9 | 7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 5 | 5 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 9 | 12 |

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 | 1 |
| Peritoneale | 19 | 21 |
| Pleurico | 21 | 16 |
| Sinoviale | 3 | 4 |

In questo studio clinico erano presenti 367 coppie di flaconi di coltura BACT/ALERT® VIRTUO® e BACT/ALERT® 3D con risultati dello strumento negativi per entrambi i sistemi dopo 5 giorni di incubazione. Tra queste coppie, sono state eseguite le subcolture finali per 293 coppie e sono stati osservati sei risultati falsi negativi sia per BACT/ALERT® VIRTUO® sia per BACT/ALERT® 3D. È stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® VIRTUO® per 10 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; è stata eseguita la subcoltura solo sui flaconi BACT/ALERT® 3D per 4 coppie e non sono stati osservati risultati falsi negativi; non sono state eseguite entrambe le subcolture per 60 coppie di flaconi. Un flacone di coltura veniva dichiarato falso negativo, se il risultato di tale flacone era segnalato come negativo dallo strumento e la subcoltura del flacone mostrava una crescita.

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

| Subcoltura eseguita su BACT/ALERT® VIRTUO® | Subcoltura eseguita su BACT/ALERT® 3D | % di falsi negativi BACT/ALERT® VIRTUO® | % di falsi negativi BACT/ALERT® 3D |
|--|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| Sì | Sì | 2,05 (6/293) | 2,05 (6/293) |
| Sì | No | 0,00 (0/10) | - |
| No | Sì | - | 0,00 (0/4) |

Tutte le sei subcolture positive hanno prodotto isolati strettamente aerobi (*Achromobacter denitrificans* e *Achromobacter xylosoxidans* [2], *Candida albicans* [1], *Candida albicans* e *Candida dubliniensis* [1], *Candida krusei* [2]). Il flacone di coltura BACT/ALERT® FN Plus non ha lo scopo di rilevare i microrganismi aerobi stretti nel sangue o in altri fluidi corporei normalmente sterili. La percentuale di falsi negativi totale per BACT/ALERT® VIRTUO® in base a un sottogruppo di subcolture finali era pari all'1,98% (6/303) ed escludendo gli aerobi stretti era pari allo 0% (0/303).

Riepilogo dei risultati falsi positivi

Un flacone di coltura veniva dichiarato falso positivo se la coltura era segnalata come positiva dal sistema BACT/ALERT® VIRTUO® o BACT/ALERT® 3D e la subcoltura del flacone era negativa. 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® FN Plus - Sangue | 0,17 (2/1.181) | 0,08 (1/1.181) |
| BACT/ALERT® FN Plus - Fluidi corporei sterili | 0,00 (0/419) | 0,00 (0/419) |

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® FN Plus | 100/scatola | REF 410852 |
|-----------------------------------|-------------|-------------------|

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 |
| LOT | Codice del lotto |
|  | Consultare le Istruzioni per l'uso |
|  | Contenuto sufficiente per "n" prove |
| EC REP | Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea |
|  | Non capovolgere |

| Simbolo | Significato |
|---|--|
|  | Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i> |
|  | Non riutilizzare |
|  | Non contiene lattice |
|  | 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 |
|-------------------|----------------------|-------------------------|--|
| 2020-08 | 043785-01 | Modifica amministrativa | Migrazione a CSM, inclusa standardizzazione del contenuto; nessuna modifica tecnica. |
| 2017-11 | 9314506 H | Modifica tecnica: | Prelievo e preparazione dei campioni - Aggiunta di una nota riguardante le informazioni di riempimento sull'etichetta del flacone |
| | | Amministrativa: | Tabella dei simboli - Aggiornamento per mettere in evidenza i nuovi simboli sul prodotto |
| 2017-04 | 9313399 E | 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). |

| Data di emissione | Codice del documento | Tipo di modifica | Riepilogo delle modifiche |
|-------------------|----------------------|-------------------|---|
| 2016-04 | 9309504 D | Modifica tecnica: | Reagenti <ul style="list-style-type: none"> • Aggiornamento delle informazioni sulla composizione • Chiarimento sulla data di scadenza |
| | | | Prelievo e preparazione dei campioni - Aggiunta di un avviso di attenzione riguardante la pressione dei flaconi |
| | | | Controllo di qualità - Aggiunta di un messaggio di attenzione riguardante le abbreviazioni LIS e del tipo di flacone |
| | | | Aggiunta dell'avviso di attenzione "Solo su prescrizione medica" per i clienti statunitensi |
| 2013-04 | 9305049 C | Modifica tecnica: | Limiti della garanzia - Aggiunta della dichiarazione |
| | | | Tabella dei simboli - Aggiornamento per mettere in evidenza i nuovi simboli presenti sul prodotto |
| 2013-04 | 9305049 C | Modifica tecnica: | Prelievo e preparazione dei campioni, Valori attesi, Neutralizzazione degli antimicrobici, Prestazioni metodologiche del test - Testo rivisto per includere ulteriori informazioni sulle prestazioni del prodotto in base agli studi clinici |
| | | | Limiti del test - Aggiunti limiti 2, 8 e 9 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 registrato di proprietà di Clinical Laboratory and Standards Institute.

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

©BIOMÉRIEUX 2011, 2013, 2016, 2017, 2020