

Xpert® MRSA

REF GXMRSA-100N-10

REF GXMRSA-120

Trademark, Patents and Copyright Statements

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®] and Xpert[®] are trademarks of Cepheid.

KWIK-STIK[™] is a trademark of Microbiologics, Inc.

Windows[®] is a trademark of Microsoft Corporation.

The purchase of this product includes a limited, non-transferable license under U.S. Patent No. 7,449,289 and its international counterparts owned by GeneOhm Sciences Canada, Inc (a subsidiary of Becton, Dickinson and Company), to use such product for human IVD use with a GeneXpert[®] instrument. No right under said patents is conveyed, expressly, by implication, or by estoppel, to use this product for any other purpose.

THE PURCHASE OF THIS PRODUCT CONVEYS TO THE BUYER THE NON-TRANSFERABLE RIGHT TO USE IT IN ACCORDANCE WITH THIS PACKAGE INSERT. NO OTHER RIGHTS ARE CONVEYED EXPRESSLY, BY IMPLICATION OR BY ESTOPPEL. FURTHERMORE, NO RIGHTS FOR RESALE ARE CONFERRED WITH THE PURCHASE OF THIS PRODUCT.

Copyright © 2008-2023 Cepheid. All rights reserved.

Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright

Cepheid[®], il logo Cepheid, GeneXpert[®] e Xpert[®] sono marchi di fabbrica di Cepheid.

KWIK-STIK[™] è un marchio di fabbrica di Microbiologics, Inc.

Windows[®] è un marchio di fabbrica di Microsoft Corporation.

L'acquisto di questo prodotto include una licenza limitata e non trasferibile con brevetto USA n. 7,449,289 e rispettive controparti internazionali di proprietà di GeneOhm Sciences Canada, Inc. (una società controllata di Becton, Dickinson and Company), per uso IVD umano con uno strumento GeneXpert[®]. Nessun diritto ai sensi dei suddetti brevetti viene trasferito, espressamente, implicitamente o per preclusione, per l'utilizzo di questo prodotto per qualsiasi altro scopo.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI UTILIZZARLO D'ACCORDO CON QUESTO FOGLIETTO ILLUSTRATIVO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO NESSUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

Copyright © 2008-2023 Cepheid. Tutti i diritti riservati.



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Phone: +1 408 541 4191
Fax: +1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France
Phone: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301

Xpert[®] MRSA

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

1 Nome registrato

Xpert[®] MRSA

2 Nome comune o usuale

Saggio Xpert MRSA

3 Uso previsto

Il saggio Cepheid Xpert MRSA eseguito sul sistema GeneXpert[®] Dx (Xpert MRSA) è un test diagnostico qualitativo *in vitro* previsto per il rilevamento rapido dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) dai tamponi nasali dei pazienti a rischio di colonizzazione nasale. Il test utilizza la reazione a catena della polimerasi (PCR), automatica e in tempo reale, per il rilevamento del DNA dell'MRSA. Il saggio Xpert MRSA è previsto come ausilio nella prevenzione e nel controllo delle infezioni da MRSA in ambito sanitario. Il saggio Xpert MRSA non è previsto per la diagnosi delle infezioni da MRSA, né può essere usato per indirizzare o monitorare il trattamento delle infezioni da MRSA. Sono necessarie colture concomitanti mirate solo al recupero degli organismi per la tipizzazione epidemiologica o per ulteriori test di sensibilità.

4 Riepilogo e spiegazione

Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è uno dei principali patogeni nosocomiali, responsabile di una vasta gamma di malattie, tra cui endocardite, osteomielite, sindrome da shock tossico, intossicazioni alimentari, foruncolosi e carbonchio. Nei primi anni cinquanta, l'acquisizione e la diffusione dei plasmidi che producono la beta-lattamasi ostacolò l'efficacia della penicillina nel trattamento delle infezioni da *S. aureus*. Nel 1959 fu introdotta la meticillina, un tipo di penicillina sintetica. Intorno al 1960 furono identificati ceppi di *S. aureus* resistenti alla meticillina. Si stabilì che tale resistenza era la conseguenza dell'acquisizione, da parte dello *Staphylococcus aureus*, del gene *mecA*. Oggi, negli USA, l'MRSA è responsabile di circa il 25% delle infezioni nosocomiali e le segnalazioni di infezioni da MRSA in ambiente comunitario stanno aumentando, con un conseguente significativo incremento della morbilità e della mortalità. Nel tentativo di limitare la diffusione di queste infezioni, si stanno sviluppando politiche e strategie di controllo da implementarsi in ambiente sanitario. Il controllo dell'MRSA è uno dei principali obiettivi della maggior parte dei programmi di monitoraggio delle infezioni nosocomiali. Attualmente, il metodo standard di sorveglianza per il rilevamento dell'MRSA è la coltura, la quale risulta essere molto laboriosa e richiedere molto tempo.^{1,2,3,4,5} Un metodo rapido e più sensibile per la sorveglianza dell'MRSA rappresenterebbe una svolta importante nei programmi di controllo delle infezioni.

5 Principio della procedura

Il sistema GeneXpert Dx automatizza e integra la purificazione dei campioni, l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento della sequenza bersaglio in campioni semplici o complessi, usando i saggi di PCR in tempo reale e RT-PCR (reazione a catena della polimerasi dopo retrotrascrizione). Il sistema è composto da uno strumento, un personal computer e un software precaricato per l'esecuzione dei test sui campioni raccolti e per la visualizzazione dei risultati. Il sistema richiede l'uso di cartucce GeneXpert monouso che contengono i reagenti PCR e ospitano il processo reattivo. Poiché le cartucce sono autonome, non sussiste alcun rischio di contaminazione crociata tra campioni. Per una descrizione completa del sistema, vedere il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx*.

Il saggio Xpert MRSA include i reagenti per il rilevamento dell'MRSA, oltre a un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) utilizzato per verificare che i batteri bersaglio siano stati trattati in modo adeguato e monitorare la presenza di sostanze inibitrici nella reazione PCR. Il controllo per la verifica della sonda (PCC) accerta la reidratazione dei reagenti, il riempimento delle provette della PCR nelle cartucce, l'integrità della sonda e la stabilità dei fluorofori.

I primer e le sonde del saggio Xpert MRSA rilevano le sequenze proprietarie indicanti la presenza di una cassetta inserita nel cromosoma dello *S. aureus*.

6 Reagenti e strumenti

6.1 Materiale fornito



Il kit Xpert MRSA (GXMRSA-100N-10) contiene una quantità di reagenti sufficiente per il trattamento di 10 campioni di analisi o campioni di controllo qualità. I kit Xpert MRSA (GXMRSA-120 e GXMRSA-CE-120) contengono una quantità di reagenti sufficiente per il trattamento di 120 campioni di analisi o campioni di controllo qualità.

Il contenuto dei kit è descritto di seguito.

Cartucce del saggio Xpert MRSA con annesse provette di reazione

- Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)

10

1 di ciascuna per cartuccia

120

1 di ciascuna per cartuccia

~6000 spore di controllo non infettive per la preparazione del campione

- Reagente 1 (idrossido di sodio)
- Reagente 2

3,0 ml per cartuccia

3,0 ml per cartuccia

3,0 ml per cartuccia

3,0 ml per cartuccia

Sacca reagenti Xpert MRSA

Reagente di eluizione (Guanidina tiocianato)

1

1

10 × 1,5 ml per
flaconcino

120 × 1,5 ml per
flaconcino

CD

1

1

- File di definizione del saggio (Assay Definition Files, ADF)
- Istruzioni per l'importazione dei file ADF all'interno del software
- Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo)

Nota

Le schede dati di sicurezza (Safety Data Sheets, SDS) sono disponibili nei siti www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com nella scheda **ASSISTENZA (SUPPORT)**.

Nota

L'albumina di siero bovino (BSA) presente nelle microsfere di questo prodotto è stata prodotta esclusivamente da plasma bovino di origine statunitense. Gli animali non sono stati nutriti con proteine di ruminanti o altre proteine animali; gli animali hanno superato i test ante e post mortem. Durante la lavorazione, il materiale non è stato miscelato con altro materiale animale.

6.2 Conservazione e manipolazione



- Le cartucce e i reagenti del saggio Xpert MRSA vanno conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 28 °C.
- Non utilizzare i reagenti o le cartucce oltre la data di scadenza.
- Aprire le cartucce solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Non utilizzare i reagenti se appaiono torbidi o scoloriti.

6.3 Materiali necessari ma non forniti

- Sistema GeneXpert Dx (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): strumento GeneXpert, computer, penna ottica per codici a barre e Manuale per l'operatore
- Stampante: se è necessaria una stampante, rivolgersi al rappresentante commerciale di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata.
- Dispositivo di raccolta campioni Cepheid (numero di parte 900-0370)
- Miscelatore vortex
- Pipette di trasferimento sterili monouso
- Garza sterile

6.4 Materiali disponibili non in dotazione

KWIK-STIK™ di MicroBioLogics con numero di catalogo 0158 MRSA come controllo positivo e con numero di catalogo 0371 MSSE (*Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile) come controllo negativo.

7 Avvertenze e precauzioni



- Tutti i campioni biologici di analisi, comprese le cartucce usate, devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi. Poiché, nella maggior parte dei casi, è impossibile distinguere i potenziali veicoli di infezione, tutti i campioni biologici di analisi devono essere trattati attenendosi alle precauzioni standard. Le linee guida per il trattamento dei campioni di analisi sono disponibili presso l'ente statunitense per la prevenzione e il controllo delle malattie (U.S. Centers for Disease Control and Prevention)⁶ e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁷
- Attenersi alle procedure di sicurezza del proprio istituto per l'utilizzo e la manipolazione di sostanze chimiche e campioni biologici.
- I campioni biologici di analisi, i dispositivi di trasferimento e le cartucce usate devono essere trattati come potenziali veicoli di agenti infettivi adottando le precauzioni standard. Attenersi alle procedure di smaltimento dei rifiuti ambientali della propria struttura sanitaria per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti non utilizzati. Questi materiali potrebbero essere considerati rifiuti chimici pericolosi per il cui smaltimento sarà necessario attenersi a specifiche procedure nazionali o regionali. Se i regolamenti nazionali o regionali non forniscono istruzioni chiare sul corretto smaltimento, i campioni biologici di analisi e le cartucce usate devono essere smaltiti in base alle linee guida dell'OMS (Organizzazione mondiale della sanità) sulla manipolazione e lo smaltimento dei rifiuti medici. Consultare il personale addetto allo smaltimento dei rifiuti ambientali della propria struttura per il corretto smaltimento delle cartucce usate e dei reagenti inutilizzati.
- Il saggio Xpert MRSA non fornisce risultati sulla sensibilità. Colture e test di sensibilità richiedono infatti tempi di esecuzione più lunghi.
- Non sostituire i reagenti del saggio Xpert MRSA con altri reagenti.
- Non aprire il coperchio della cartuccia Xpert MRSA se non per l'aggiunta dei campioni.
- Non utilizzare le cartucce dopo averle fatte cadere o agitate in seguito all'aggiunta del campione.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Utilizzare una cartuccia monouso Xpert MRSA per l'esecuzione di ogni test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Il kit Xpert MRSA va conservato a una temperatura compresa tra 2 °C e 28 °C.



8 Pericoli chimici^{8,9}

- Pittogramma di pericolo UN GHS
- Avvertenza: ATTENZIONE
- **Indicazioni di pericolo UN GHS**
 - Nocivo se ingerito.
 - Provoca irritazione cutanea.
 - Provoca grave irritazione oculare.
- **Frase di prudenza UN GHS**
 - **Prevenzione**
 - Lavare accuratamente le mani dopo l'uso.
 - Non mangiare, né bere, né fumare durante l'uso.
 - Non disperdere nell'ambiente.
 - Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso.
 - **Risposta**
 - IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone.
 - Trattamento specifico (vedere le informazioni supplementari di pronto soccorso).
 - Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.
 - In caso di irritazione della pelle: consultare un medico.
 - IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare.
 - Se l'irritazione degli occhi persiste: consultare un medico.
 - IN CASO DI INGESTIONE: accompagnata da malessere: contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico.
 - Sciacquare la bocca.
 - **Stoccaggio/Smaltimento**
 - Smaltire prodotto e/o recipiente in conformità con normative locali, regionali, nazionali e/o normative internazionali.

9 Raccolta e trasporto dei campioni di analisi



Per raccogliere campioni di analisi adeguati, attenersi rigorosamente alle istruzioni fornite in questa sezione.

1. Aprire il Cepheid Collection Device ripiegando l'involucro esterno.
2. Chiedere al paziente di inclinare la testa all'indietro. Inserire tamponi asciutti all'interno di ogni narice per circa 1–2 cm.
3. Ruotare i tamponi contro la parete interna della narice per 3 secondi. Applicare una leggera pressione con un dito sull'esterno del naso per favorire un buon contatto tra il tampone e l'interno della narice.
4. Usando gli stessi tamponi, ripetere l'operazione nella seconda narice cercando di non toccare nient'altro oltre all'interno del naso.
5. Rimuovere la provetta di trasporto di plastica. Svitare il tappo della provetta e gettarlo. Collocare i tamponi nella provetta di trasporto di plastica. I tamponi devono essere inseriti completamente nella provetta fino ad appoggiarsi sulla superficie della spugna posta sul fondo della stessa. Verificare che il tappo rosso sia ben stretto. I tamponi devono rimanere sempre attaccati al tappo rosso.
6. Etichettare la provetta di trasporto di plastica con l'ID del paziente e inviarla al laboratorio.
7. Conservare i campioni di analisi su tampone a temperatura ambiente (15–30 °C) qualora il trattamento sia previsto entro 24 ore o tra 2 °C e 8 °C in caso contrario. Se conservati tra 2 °C e 8 °C, i campioni di analisi su tampone sono stabili fino a 5 giorni.

10 Procedura

10.1 Preparazione della cartuccia

Importante Iniziare il test entro 15 minuti dall'introduzione del campione nella cartuccia.

Nota Usare un solo tampone. Il secondo tampone deve essere usato in caso di necessità per la ripetizione del test.

Per inserire il campione nella cartuccia (Xpert MRSA), procedere nel modo seguente.

1. Estrarre la cartuccia e il reagente di eluizione dal kit.
2. Rimuovere i tamponi dal contenitore di trasporto, quindi staccare uno dei tamponi dal tappo rosso.
3. Inserire il tampone nella provetta contenente il reagente di eluizione.
4. Usare una garza sterile per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.
5. Tenere il tampone per lo stelo vicino al bordo della provetta, sollevare il tampone di alcuni millimetri dal fondo della provetta, quindi spingere lo stelo contro il bordo della provetta per romperlo. Accertarsi che il tampone sia sufficientemente corto da consentire di chiudere bene il tappo.
6. Chiudere il tappo e miscelare in vortex ad alta velocità per 10 secondi.
7. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento sterile, trasferire l'intero contenuto del reagente di eluizione alla camera della cartuccia GeneXpert destinata al campione (Figura 1).
8. Chiudere il coperchio della cartuccia.

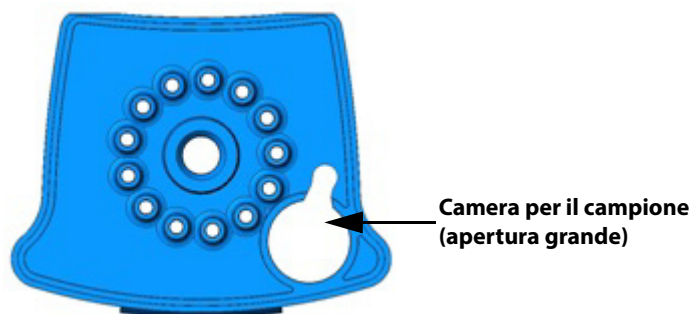


Figura 1. Cartuccia Xpert MRSA (vista superiore)

10.2 Avvio del test

Importante Prima di iniziare il test, verificare che il file di definizione del saggio Xpert MRSA sia stato importato nel software GeneXpert.

Questa sezione elenca le fasi principali di esecuzione del test. Per istruzioni dettagliate, vedere il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx*.

1. Accendere il computer, quindi lo strumento GeneXpert Dx.
2. Sul desktop di Windows® fare doppio clic sull'icona del collegamento GeneXpert Dx.
3. Effettuare l'accesso al software del sistema GeneXpert Dx inserendo il nome utente e la password.
4. Nella finestra del sistema GeneXpert Dx, fare clic su **Crea analisi (Create Test)**. Viene visualizzata la finestra di dialogo Esegui scansione del codice a barre della cartuccia (Scan Cartridge Barcode).
5. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia Xpert MRSA. Verrà visualizzata la finestra Crea analisi (Create Test). Usando le informazioni contenute nel codice a barre, il software riempie automaticamente le caselle corrispondenti ai seguenti campi: Selezione saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge SN) e Data di scadenza (Expiration Date).
6. Nella casella ID campione (Sample ID), effettuare la scansione o immettere l'ID del campione. Accertarsi di digitare correttamente l'ID del campione. L'ID del campione sarà associato ai risultati del test e riportato nella finestra Visualizza risultati (View Results) e su tutti i rapporti.
7. Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)**. Digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
8. Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
9. Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare. Al termine del test, la spia si spegne.
10. Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo, quindi rimuovere la cartuccia.
11. Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori per rifiuti biologici attenendosi alla prassi standard del proprio presidio.

10.3 Visualizzazione e stampa dei risultati

Per istruzioni dettagliate sulle modalità di visualizzazione e stampa dei risultati, vedere il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx*.

11 Controllo qualità

CONTROL Ciascun test comprende un controllo per il trattamento dei campioni (Sample Processing Control, SPC) e un controllo per la verifica della sonda (Probe Check Control, PCC).

Controllo per il trattamento dei campioni (SPC) – Assicura che il campione sia stato trattato correttamente. Il controllo SPC contiene spore di *Bacillus globigii*, presenti in ogni cartuccia sotto forma di pellet di spore essiccate, per verificare il corretto trattamento dell'MRSA. Il controllo SPC accerta l'avvenuta lisi dell'MRSA, qualora gli organismi siano presenti, e verifica che il trattamento dei campioni di analisi sia adeguato. Questo controllo rileva inoltre l'inibizione del saggio di PCR in tempo reale associata ai campioni di analisi. L'SPC deve essere positivo in un campione negativo e può essere negativo o positivo in un campione positivo. L'SPC si considera superato se soddisfa i criteri di accettazione convalidati.

Controllo per la verifica della sonda (PCC) – Prima che inizi la reazione PCR, il sistema GeneXpert Dx misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsferi, il riempimento delle provette di reazione, l'integrità della sonda e la stabilità del fluoroforo. La verifica della sonda si considera riuscita qualora siano soddisfatti i criteri di accettazione assegnati.

Controlli esterni – Possono essere usati KWIK-STIK™ (MicroBioLogics, numero di catalogo 0158 MRSA come controllo positivo e 0371 MSSE come controllo negativo) a scopo di addestramento, prova valutativa e controllo di qualità esterno del sistema GeneXpert Dx. Possono essere usati controlli esterni, in conformità con gli organismi di accreditamento locali, regionali e nazionali pertinenti. Per i controlli esterni, attenersi alla procedura MicroBioLogics descritta di seguito.

1. Strappare il sacchetto in corrispondenza della tacca ed estrarre il KWIK-STIK.
2. Premere il fondo della fiala all'interno del tappo per fare fuoriuscire il fluido idratante.
3. Tenere la fiala verticalmente e picchiettare per facilitare il passaggio del fluido attraverso il condotto fino alla base dell'unità contenente il pellet.
4. Per facilitare lo scioglimento del pellet di cellule liofilizzate, frantumare il pellet e premere leggermente la camera inferiore.
5. Rimuovere il cappuccio dal KWIK-STIK per esporre il tampone, quindi inserire il tampone nella provetta contenente il reagente di eluizione.
6. Il tampone KWIK-STIK è pronto per il test Xpert MRSA.

12 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpolati automaticamente dal sistema GeneXpert Dx, dai segnali fluorescenti misurati e dagli algoritmi di calcolo incorporati e vengono visualizzati nella finestra Visualizza risultati (View Results). I risultati possibili sono:

Risultato	Interpretazione
MRSA POSITIVO (MRSA POSITIVE)	<p>È stato rilevato il DNA bersaglio per MRSA (positività presuntiva di colonizzazione da MRSA).</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA—POSITIVO (POSITIVE): Il bersaglio per MRSA presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore minimo. SPC—NA (non applicabile (not applicable)): L'SPC viene ignorato dato che l'amplificazione dell'MRSA può competere con questo controllo. Verifica della sonda—AMMESSO (Probe Check—PASS): Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
MRSA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE)	<p>Il DNA bersaglio per MRSA non è stato rilevato (presunta assenza di colonizzazione da MRSA); l'SPC soddisfa i criteri di accettazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA—NEGATIVO (NEGATIVE): Il DNA bersaglio per MRSA non è stato rilevato. SPC—AMMESSO (PASS): L'SPC presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore minimo. Verifica della sonda—AMMESSO (Probe Check—PASS): Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
NON VALIDO (INVALID)	<p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di MRSA; ripetere il test con il tampone di riserva. L'SPC non soddisfa i criteri di accettazione, il campione non è stato trattato correttamente o la PCR è stata inibita.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA—NON VALIDO (INVALID): La presenza o l'assenza di DNA dell'MRSA non può essere determinata. SPC—RESPINTO (FAIL): il risultato del bersaglio per MRSA è negativo, il Ct per SPC non rientra nell'intervallo di validità e l'endpoint è al di sotto del valore minimo. Verifica della sonda—AMMESSO (Probe Check—PASS): Tutti i risultati della verifica della sonda sono riusciti.
ERRORE (ERROR)	<p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di MRSA; ripetere il test con il tampone di riserva. Il controllo per la verifica della sonda non ha avuto esito positivo, probabilmente a causa del riempimento inadeguato della provetta di reazione, di un problema a livello di integrità della sonda o del superamento dei limiti massimi di pressione.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA—NESSUN RISULTATO (NO RESULT) SPC—NESSUN RISULTATO (NO RESULT) Verifica della sonda—RESPINTO* (Probe Check—FAIL); uno o tutti i risultati della verifica della sonda non sono validi. <p>* Se la verifica della sonda ha avuto esito positivo, l'errore è dovuto al guasto di un componente del sistema.</p>
NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	<p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza di MRSA; ripetere il test con il tampone di riserva. La quantità di dati raccolta non è sufficiente per generare i risultati del test (l'operatore, per esempio, ha interrotto l'esecuzione di un test).</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA—NESSUN RISULTATO (NO RESULT) SPC—NESSUN RISULTATO (NO RESULT) Verifica della sonda—NA (non applicabile) (Probe Check—NA (not applicable))

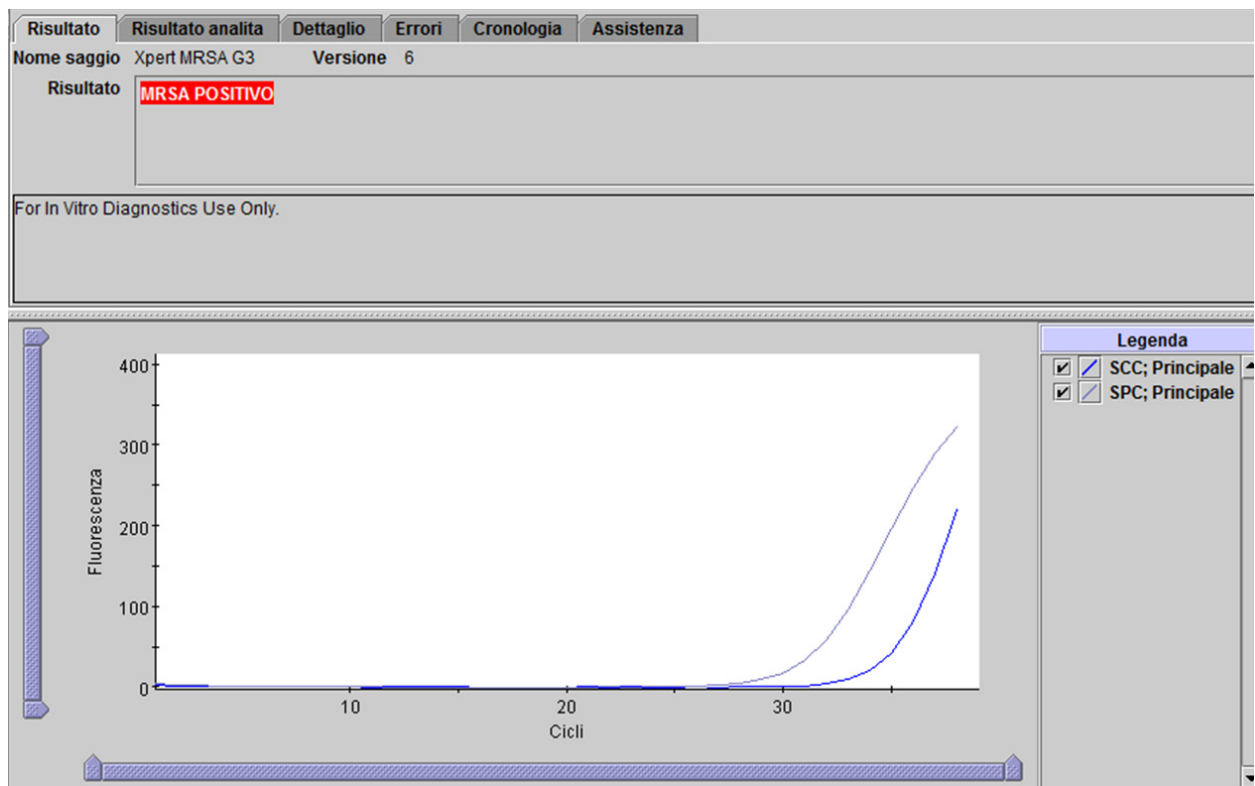


Figura 2. Esempio di risultato MRSA POSITIVO

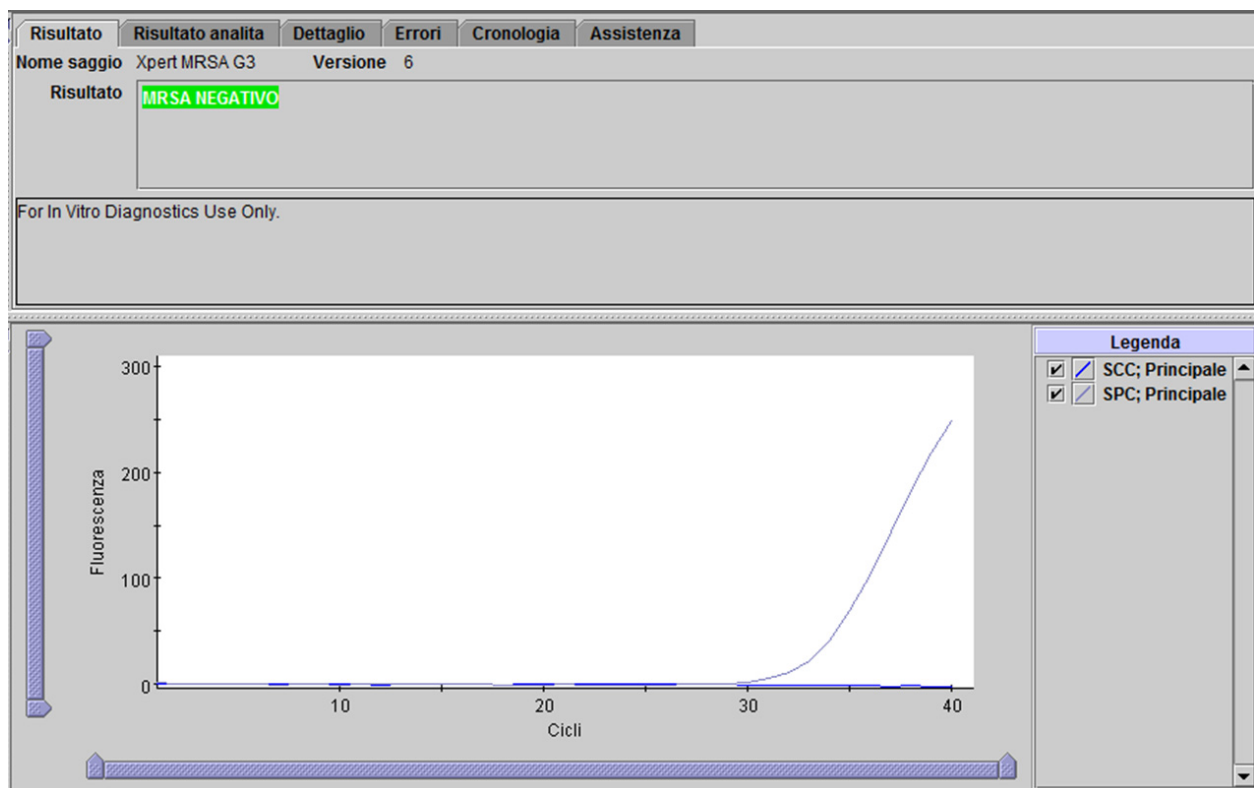


Figura 3. Esempio di risultato MRSA NEGATIVO

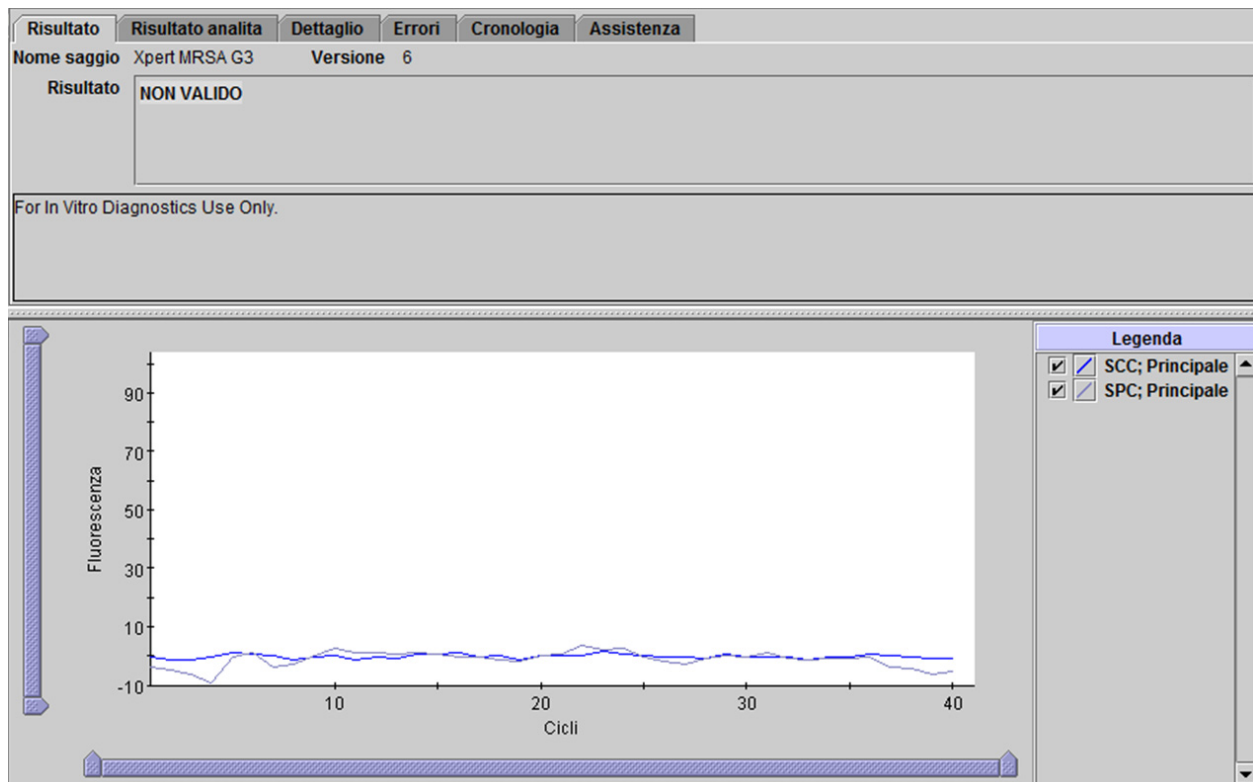


Figura 4. Esempio di risultato MRSA NON VALIDO

13 Motivi per ripetere il saggio

Ripetere il test utilizzando una nuova cartuccia e un nuovo reagente di eluizione (non riutilizzare la cartuccia già usata), oppure applicare le procedure alternative nel caso in cui il test abbia prodotto uno dei seguenti risultati:

- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica che i controlli SPC sono stati respinti. Il campione non è stato trattato correttamente o la PCR è stata inibita.
- Il risultato **ERRORE (ERROR)** indica che il controllo per la verifica della sonda non ha avuto esito positivo e il saggio è stato interrotto, probabilmente a causa del riempimento inadeguato della provetta di reazione, dell'individuazione di un problema a livello di integrità della sonda o del superamento dei limiti massimi di pressione.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test in corso.

14 Limitazioni

- Le prestazioni del saggio Xpert MRSA sono state convalidate usando unicamente le procedure specificate nel presente foglietto illustrativo. Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni dell'analisi. I risultati del saggio Xpert MRSA devono essere interpretati insieme ad altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.
- Le prestazioni del saggio Xpert MRSA non sono state valutate in pazienti di età inferiore a due anni.
- I campioni di tamponi nasali ottenuti da pazienti neonatali che presentano quantità elevate di stafilococchi coagulasi-negativi contenenti il gene *mecA* possono generare risultati falsi positivi a causa di una sequenza *SCCmec*.
- Si possono ottenere risultati erranei come conseguenza di una raccolta dei campioni di analisi inadeguata, della mancata osservanza delle procedure consigliate per la raccolta, la manipolazione o la conservazione dei campioni, di errori tecnici, di commistione dei campioni o a causa di una presenza di organismi nel campione di analisi troppo esigua per essere rilevata dai test. Per evitare risultati errati, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni descritte in questo foglietto illustrativo.
- Il rilevamento dell'MRSA dipende dal numero di organismi presenti nel campione, pertanto l'affidabilità dei risultati dipende dalla correttezza della raccolta, manipolazione e conservazione del campione di analisi.

- La ripetizione del saggio Xpert MRSA in presenza dei risultati **NON VALIDO (INVALID)**, **ERRORE (ERROR)** e **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** dipende dalla prassi e dai protocolli dei singoli presidi. Devono essere disponibili procedure alternative, quali l'impiego di colture su piastre di agar selettive, con o senza incubazione notturna, in un brodo di arricchimento selettivo. Per la coltura si dovranno collocare i rimanenti campioni di analisi dei tamponi in opportuni sistemi di trasporto, per un periodo massimo di 4 giorni.
- Un risultato positivo non presuppone necessariamente la presenza di organismi vitali. Può comunque essere indicativo della presenza di MRSA.
- Il test con il saggio Xpert MRSA deve essere utilizzato come ausilio, in aggiunta agli altri metodi disponibili.
- I risultati del test possono anche essere influenzati da terapie antibiotiche concomitanti. Perciò, con questa analisi non è possibile valutare l'esito di una terapia, poiché il DNA potrebbe persistere anche dopo la terapia antimicrobica.
- Mutazioni o polimorfismi nelle regioni leganti il primer o la sonda possono compromettere il rilevamento di varianti nuove o sconosciute di MRSA, con conseguenti risultati falsi negativi.

15 Sostanze interferenti

Tra le sostanze potenzialmente interferenti analizzate sono inclusi il sangue, il muco e gli spray nasali usati per decongestionare le vie aeree o alleviare la secchezza o l'irritazione del naso. La presenza di queste sostanze non è stata però determinante ai fini dell'inibizione della PCR né ha prodotto risultati erronei o non validi.

Nello studio analitico relativo al saggio Xpert MRSA sono state rilevate sostanze potenzialmente interferenti (sangue, muco o entrambi) in 45 su 1.077 (4,2%) campioni di analisi di tamponi nasali. Dei 31 campioni di analisi con risultati equivoci a un primo test, tre campioni di analisi presentavano muco e uno sangue sul tampone. Tre dei quattro campioni di analisi hanno prodotto un risultato alla ripetizione del test, mentre uno contenente muco è rimasto indeterminato.

16 Valori attesi

Nello studio clinico su Xpert MRSA sono stati inclusi un totale di 1.077 campioni di analisi nasali raccolti da 1.077 soggetti in sette diversi siti di arruolamento sul territorio statunitense. La popolazione dello studio è stata divisa in soggetti residenti in case di cura o centri di lunga degenza, pazienti ospedalizzati da più di 3 giorni, pazienti ospedalizzati da 3 giorni o meno, pazienti ambulatoriali e personale sanitario o altro. Il numero e la percentuale di casi positivi e negativi rispetto al metodo della coltura di riferimento sono stati calcolati e riportati nella tabella seguente.

Tabella 1. Valori attesi per MRSA negli studi su popolazioni diverse

Gruppo	Nr. positivi (%)	Nr. negativi (%)	Totale (%)^a
Case di cura, centri di lunga degenza e residenze per soggiorni prolungati	62 (25,5)	181 (74,5)	243 (22,6)
Ospedalizzazione >3 giorni	61 (23,0)	204 (77,0)	265 (24,7)
Ospedalizzazione = 3 giorni	29 (13,1)	193 (86,9)	222 (20,7)
Pazienti ambulatoriali	46 (17,7)	214 (82,3)	260 (24,2)
Personale e altro	11 (12,9)	74 (87,1)	85 (7,9)
Totale	209 (19,4)	866 (80,6)	1.075

a. Per due soggetti ospedalizzati con colture positive non è stato possibile individuare la data di accettazione.

17 Caratteristiche prestazionali

17.1 Prestazioni cliniche

Uno studio analitico prospettico multi-centrico, articolato su sette presidi, ha determinato le caratteristiche prestazionali del saggio Xpert MRSA, confrontando il saggio per MRSA sul sistema GeneXpert (saggio Xpert MRSA) con un secondo test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) approvato dalla FDA e una coltura arricchita, attualmente il metodo di coltura più sensibile. Tra i soggetti sono stati inclusi individui e personale sanitario a rischio di colonizzazione nasale. Tutti i soggetti sono stati arruolati nello studio una sola volta. I soggetti di età inferiore a 2 anni sottoposti a terapia antibiotica sistemica o topica per via nasale in un periodo compreso tra 48 ore e una settimana prima dell'arruolamento nello studio presentavano controindicazioni alla raccolta dei tamponi nasali e sono stati esclusi dallo studio. Nello studio sono stati arruolati solo i soggetti conformi ai criteri di inclusione ed esclusione.

Da ogni soggetto sono stati raccolti due tamponi nasali. Un tampone è stato testato con il saggio Xpert MRSA e l'altro con il test NAAT approvato dalla FDA. I due tipi di test NAAT sono stati condotti in tutti i presidi partecipanti e un ulteriore tampone è stato inviato a un laboratorio centrale per essere testato con la coltura.

Presso il laboratorio centrale, il tampone è stato strisciato direttamente su una piastra di agar cromogenica selettiva addizionata di cefoxitina, che è stata incubata per 24–48 ore a 35 ± 2 °C. Il tampone è stato trasferito in un brodo di soia triptico (TSB) con cloruro di sodio al 6,5% e incubato per 18–24 ore a 35 ± 2 °C. Laddove la strisciata diretta era risultata negativa dopo 24 ore, il TSB arricchito era stato strisciato su un'altra piastra di agar cromogenica addizionata di cefoxitina e incubato per 24–48 ore a 35 ± 2 °C. Per la conferma di colonie positive presuntive, in entrambi i metodi di coltura sono stati usati il test della coagulasi in provetta e la colorazione di Gram.

Le prestazioni del saggio Xpert MRSA e del secondo test NAAT approvato dalla FDA sono state calcolate con riferimento ai risultati della coltura del laboratorio centrale (coltura di riferimento).

17.2 Risultati complessivi

Un totale di 1.077 soggetti idonei (un campione di analisi per paziente) sono stati testati per MRSA con il saggio Xpert MRSA e con un 2° test NAAT approvato dalla FDA, oltre che con la coltura di riferimento. Il saggio Xpert MRSA ha individuato l'86,3% dei campioni di analisi positivi per MRSA e il 94,9% dei campioni di analisi negativi per MRSA rispetto al metodo della coltura di riferimento. Per i soggetti testati, il valore predittivo positivo era dell'80,5% e il valore predittivo negativo del 96,6%.

Tabella 2. Confronto tra il saggio Xpert MRSA e il metodo della coltura di riferimento

		Coltura			
		+	-		
Xpert MRSA	+	182	44	226	Concordanza positiva: 86,3%
	-	29	819	848	Concordanza negativa: 94,9%
		211	863	1.074 ^a	PPV ^b : 80,5%
					NPV ^c : 96,6%

- Tre campioni di analisi non hanno generato risultati con il saggio Xpert in due tentativi.
- Valore predittivo positivo
- Valore predittivo negativo

Se confrontato con il metodo della coltura diretta (striscio diretto dei tamponi sulle piastre di agar cromogeniche selettive addizionate di cefoxitina, senza arricchimento del TSB e incubazione per 24–48 ore a 35 ± 2 °C), il saggio Xpert MRSA ha individuato il 94,3% dei campioni di analisi positivi per MRSA e il 93,2% dei campioni di analisi negativi per MRSA; il valore predittivo positivo era del 73,0% e il valore predittivo negativo del 98,8%.

Tabella 3. Confronto tra il saggio Xpert MRSA e il metodo della coltura diretta

		Coltura diretta			
		+	-		
Xpert MRSA	+	165	61	226	Concordanza positiva: 94,3%
	-	10	838	848	Concordanza negativa: 93,2%
		175	899	1.074	PPV ^a : 73,0%
					NPV ^b : 98,8%

- Valore predittivo positivo
- Valore predittivo negativo

Le tabelle seguenti mostrano le prestazioni del saggio Xpert MRSA e la prevalenza di MRSA nei diversi siti clinici rispetto ai metodi della coltura di riferimento e della coltura diretta.

Tabella 4. Prestazioni del saggio Xpert MRSA per sito rispetto al metodo della coltura di riferimento

Centro	Prevalenza di MRSA ^a	Concordanza positivi (n) (IC del 95%) ^b	Concordanza negativi (n) (IC del 95%) ^c	Nr. risultati indeterminati
1	20,2% (78/387)	87,2% (n=78) (77,7-93,7%)	93,9% (n=309) (90,6-96,3%)	10
2	5,2% (3/58)	100,0% (n=3) (29,2-100,0%)	98,2% (n=55) (90,3-100,0%)	3
3	44,4% (12/27)	91,7% (n=12) (61,5-99,8%)	100,0% (n=15) (78,2-100,0%)	3
4	12,3% (20/162)	80,0% (n=20) (56,3-94,3%)	97,2% (n=142) (92,9-99,2%)	9
5	20,5% (46/224)	89,1% (n=46) (76,4-96,4%)	94,9% (n=178) (90,6-97,7%)	1
6	22,3% (42/188)	81,0% (n=42) (65,9-91,4%)	93,2% (n=146) (87,8-96,7%)	6
7	35,7% (10/28)	90,0% (n=10) (55,5-99,8%)	94,4% (n=18) (72,7-99,9%)	2
Totale	19,6% (211/1.074)	86,3% (n=211) (80,9-90,6%)	94,9% (n=863) (93,2-96,3%)	34

a. Determinata dai risultati del metodo della coltura di riferimento

b. Numero di positivi determinato con il metodo della coltura di riferimento

c. Numero di negativi determinato con il metodo della coltura di riferimento

Tabella 5. Prestazioni del saggio Xpert MRSA per sito: confronto con il metodo della coltura diretta

Centro	Concordanza positivi	Concordanza negativi
1	95,4% (87,1-99,0%)	92,2% (88,8-94,9%)
2	100,0% (29,2-100,0%)	98,2% (90,3-100,0%)
3	91,7% (61,5-99,8%)	100,0% (78,2-100,0%)
4	81,3% (54,4-96,0%)	95,2% (90,4-98,1%)
5	94,9% (82,7-99,4%)	93,0% (88,3-96,2%)
6	97,1% (84,7-99,9%)	92,9% (87,6-96,4%)
7	100,0% (54,1-100,0%)	81,8% (59,7-94,8%)
Totale	94,3% (89,7-97,2%)	93,2% (91,4-94,8%)

Le tabelle seguenti mostrano le prestazioni del saggio Xpert MRSA, di un 2° test NAAT approvato dalla FDA e del metodo della coltura diretta, nei diversi siti, rispetto al metodo della coltura di riferimento.

Tabella 6. Risultati del saggio Xpert MRSA, del metodo della coltura diretta e di un secondo test NAAT approvato dalla FDA con campioni di analisi positivi per MRSA secondo il metodo della coltura di riferimento

Centro	Concordanza positivi (IC del 95%)		
	Xpert MRSA	2° test NAAT	Coltura diretta ^a
1	87,2% (77,7-93,7%)	80,8% (70,3-88,8%)	83,3% (73,2-90,8%)
2	100,0% (29,2-100,0%)	100,0% (29,2-100,0%)	100,0% (29,2-100,0%)
3	91,7% (61,5-99,8%)	83,3% (51,6-97,9%)	100,0% (73,5-100,0%)
4	80,0% (56,3-94,3%)	78,9% (54,4-93,9%)	80,0% (56,3-94,3%)
5	89,1% (76,4-96,4%)	89,1% (76,4-96,4%)	84,8% (71,1-93,7%)
6	81,0% (65,9-91,4%)	78,6% (63,2-89,7%)	81,0% (65,9-91,4%)
7	90,0% (55,5-99,7%)	100,0% (69,2-100,0%)	60,0% (26,2-87,8%)
Totale	86,3% (80,9-90,6%)	83,3% (77,6-88,1%)	82,9% (77,2-87,8%)

a. Striscio diretto dei tamponi sulle piastre di agar cromogeniche selettive addizionate di cefoxitina e incubazione per 24-48 ore a 35 ± 2 °C.

Tabella 7. Risultati del saggio Xpert MRSA, del metodo della coltura diretta e di un secondo test NAAT approvato dalla FDA con campioni di analisi negativi per MRSA secondo il metodo della coltura di riferimento

Concordanza negativi (IC del 95%)			
Centro	Xpert MRSA	2° test NAAT	Coltura diretta ^a
1	93,9% (90,6-96,3%)	92,2% (88,7-95,0%)	100,0% (98,8-100,0%)
2	98,2% (90,3-100,0%)	98,2% (90,3-100,0%)	100,0% (93,6-100,0%)
3	100,0% (78,2-100,0%)	100,0% (79,4-100,0%)	100,0% (79,4-100,0%)
4	97,2% (92,9-99,2%)	97,9% (93,9-99,6%)	100,0% (97,5-100,0%)
5	94,9% (90,6-97,7%)	93,8% (89,2-96,9%)	100,0% (97,9-100,0%)
6	93,2% (87,8-96,7%)	94,5% (89,5-97,6%)	100,0% (97,5-100,0%)
7	94,4% (72,7-99,9%)	94,4% (72,7-99,9%)	100,0% (81,5-100,0%)
Totale	94,9% (93,2-96,3%)	94,4% (92,7-95,9%)	100,0% (99,6-100,0%)

a. Striscio diretto dei tamponi sulle piastre di agar cromogeniche selettive addizionate di cefoxitina e incubazione per 24–48 ore a 35 ±2 °C.

18 Specificità analitica

Nello studio sono state incluse colture provenienti da 51 ceppi dell'ATCC (American Type Culture Collection) e del NARSA (Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus*) rappresentanti specie filogeneticamente correlate allo *S. aureus* e componenti della flora nasale commensale, oltre a 32 ceppi di stafilococchi meticillino-sensibili negativi alla coagulasi e 12 ceppi di stafilococchi meticillino-resistenti negativi alla coagulasi. Tre replicati di ciascun isolato sono stati testati con concentrazioni di $=1 \times 10^6$ CFU/tampone. Nessuno degli isolati in questione è stato rilevato dal saggio. La specificità è stata del 100%.

19 Sensibilità analitica

La sensibilità analitica del saggio Xpert MRSA è stata determinata usando 6 ceppi di MRSA rappresentativi di sei tipi e sottotipi SCCmec (I, II, III, IV, IVa e V). Le colture di questi ceppi sono state quantificate e poi diluite a concentrazioni comprese nel range da 10 a 1.000 unità formanti colonia (CFU) per tampone. Tutte le diluizioni sono state testate in replicati di 4. Il limite di rilevamento ottenuto per ogni tipo o sottotipo testato mostra il numero minimo di CFU/tampone sulla cui base tutti e 4 i replicati sono stati segnalati come positivi. Il saggio Xpert MRSA ha rilevato tutti i ceppi rappresentativi dei tipi I - V della cassetta SCCmec.

Tabella 8. Rilevamento dei tipi SCCmec

SCCmec	(CFU/ tampone)
Tipo I	10
Tipo II	10
Tipo III	10
Tipo V	10
Tipo IV	50
Tipo IVa	100

Sono stati condotti ulteriori studi con cellule di tipo II per determinare l'intervallo di confidenza al 95% per il limite di rilevamento analitico (LoD) del saggio. Il limite di rilevamento viene definito come il minor numero di unità MRSA formanti colonia (CFU) per tampone che possono essere riproducibilmente distinte dai campioni negativi con un livello di confidenza del 95%. I risultati indicano che il saggio Xpert MRSA genererà risultati positivi con una confidenza del 95% per i tamponi contenenti 80 CFU.

20 Riproducibilità

Un pannello di campioni di analisi con diverse concentrazioni di MRSA e *Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile (negativo) sono stati testati in triplicato in 10 diversi giorni in ciascuno dei tre siti (4 campioni di analisi × 3 volte/giorno × 10 giorni × 3 siti). In ognuno dei 3 siti di test è stato usato un lotto di kit Xpert MRSA. I saggi Xpert MRSA sono stati condotti in conformità con le procedure Xpert MRSA.

Tabella 9. Riepilogo dei risultati di riproducibilità

ID campione di analisi	MRSA CFU/ tamponi	MSSE CFU/ tamponi	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Concordanza totale	% concordanza totale
Negativo	0	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/31 ^a	90/91	98,9%
Positivo basso	117	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	27/29 ^a	87/89	97,8%
Positivo	800	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/30	90/90	100,0%
Positivo alto	$2,6 \times 10^4$	$2,6 \times 10^6$	30/30	30/30	30/30	90/90	100,0%
Concordanza totale			120/120	120/120	117/120	357/360	99,2%
% concordanza			100,0%	100,0%	97,5%		

a. Il saggio Xpert MRSA è stato inavvertitamente eseguito su un campione di analisi negativo in più e su un campione positivo basso in meno

21 Riferimenti bibliografici

1. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, CJ, Vanessa A. Diaz VA. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* in the United States, 2001-2002. *An Family Medicine*. 2006;4(2):132-137.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-85.
3. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *JAMA* 1999;282(19):1745-51.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerging Infectious Diseases* 2001;7(2) 323-6.
5. Salgado CD et al. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. *CID* 2003;36:131.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
9. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

22 Ubicazione delle sedi centrali Cepheid

Sede centrale globale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
Stati Uniti
Telefono: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede centrale europea

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francia
Telefono: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

23 Assistenza Tecnica

Prima di contattare l'Assistenza Tecnica di Cepheid, raccogliere le seguenti informazioni:

- Nome del prodotto
- Numero di lotto
- Numero di serie dello strumento
- Messaggi di errore (se presenti)
- Versione del software e, se pertinente, codice riportato sull'etichetta di servizio (Service Tag) del computer














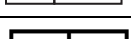




Informazioni di contatto

Stati Uniti
Telefono: + 1 888 838 3222
E-mail: techsupport@cepheid.com

Francia
Telefono: + 33 563 825 319
E-mail: support@cepheideurope.com

Le informazioni di contatto di tutti gli uffici di Assistenza Tecnica di Cepheid sono disponibili nel sito:
www.cepheid.com/en/CustomerSupport.

24 Tabella dei simboli

Simbolo	Significato
	Numero di catalogo
	Dispositivo medico per uso diagnostico <i>in vitro</i>
	Non riutilizzare
	Codice lotto
	Consultare le istruzioni per l'uso
	Attenzione
	Produttore
	Paese di produzione
	Contenuto sufficiente per <n> test
	Controllo
	Data di scadenza
	Marchio CE - Conformità europea
	Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea
	Rappresentante autorizzato in Svizzera
	Importatore
	Limiti di temperatura
	Rischi biologici
	Attenzione



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA
Telefono: +1 408 541 4191
Fax: +1 408 541 4192
www.cepheid.com



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
Francia
Telefono: +33 563 825 300
Fax: +33 563 825 301
www.cepheidinternational.com



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland



Cepheid Switzerland GmbH
Zürcherstrasse 66
Postfach 124, Thalwil
CH-8800
Switzerland

