

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

REF GXMRSA/SA-SSTI-CE

Istruzioni per l'uso

CE **IVD**

Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright

Cepheid[®], the Cepheid logo, GeneXpert[®], and Xpert[®] are trademarks of Cepheid, registered in the U.S. and other countries.

All other trademarks are the property of their respective owners.

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

© 2019–2023 Cepheid.

Cepheid[®], il logo Cepheid, GeneXpert[®] e Xpert[®] sono marchi di Cepheid, registrati negli USA e in altri Paesi.

Tutti gli altri marchi di fabbrica sono di proprietà dei rispettivi titolari.

L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO CONCEDE ALL'ACQUIRENTE IL DIRITTO NON TRASFERIBILE DI UTILIZZARLO IN ACCORDO ALLE PRESENTI ISTRUZIONI PER L'USO. NESSUN ALTRO DIRITTO VIENE CONCESSO ESPRESSAMENTE, IMPLICITAMENTE O PER PRECLUSIONE. INOLTRE, CON L'ACQUISTO DI QUESTO PRODOTTO NON VIENE CONCESSO NESSUN DIRITTO ALLA RIVENDITA.

© 2019–2023 Cepheid.

Vedere Sezione 30 per una descrizione delle modifiche.

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

1 Nome registrato

Xpert[®] MRSA/SA SSTI

2 Nome comune o usuale

Xpert MRSA/SA SSTI

3 Uso previsto

Il test Cepheid Xpert[®] MRSA/SA Skin and Soft Tissue Infection (test Xpert MRSA/SA SSTI) eseguito sul GeneXpert[®] Dx System è un test diagnostico qualitativo *in vitro* concepito per il rilevamento di *Staphylococcus aureus* (SA) e *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) da tamponi di infezioni cutanee e dei tessuti molli. Il test utilizza la reazione a catena della polimerasi (PCR), automatizzata e in tempo reale, per il rilevamento del DNA dell'MRSA/SA. Il test Xpert MRSA/SA SSTI è previsto per l'uso assieme ad altri test di laboratorio (es. colture microbiologiche) e a dati clinici a disposizione del medico, come ausilio nel rilevamento di MRSA/SA da infezioni cutanee e dei tessuti molli. Il test Xpert MRSA/SA SSTI non è finalizzato al monitoraggio del trattamento delle infezioni da MRSA/SA. Per il recupero di microrganismi ai fini dei test di sensibilità o la tipizzazione epidemiologica per SA e MRSA sono necessarie colture concomitanti.

4 Riepilogo e spiegazione

Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è un patogeno opportunisto umano ben documentato e un importante patogeno nosocomiale che causa una serie di malattie. Alcune di queste patologie implicano infezioni cutanee e dei tessuti molli, compresi i favi e i foruncoli, e infezioni postoperatorie della ferita in diverse sedi. Come patogeno nosocomiale, lo *S. aureus* è un'importante causa di morbidità e mortalità. Le infezioni da *S. aureus* sono spesso acute e piogeniche e, se non trattate, possono diffondersi ai tessuti circostanti o, per batteriemia, a sedi metastatiche (coinvolgendo altri organi). Tra le infezioni più serie provocate dallo *S. aureus* si annoverano la batteriemia, la polmonite, l'osteomielite, l'endocardite acuta, la sindrome da shock tossico, l'intossicazione alimentare, la miocardite, la pericardite, l'encefalite, la meningite, la corioamniotite, la sindrome combustiforme, nonché ascessi dei muscoli, del tratto urogenitale, del sistema nervoso centrale e di vari organi intraddominali.¹

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, tuttavia, furono identificati ceppi di *S. aureus* resistenti alla meticillina (MRSA). 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 morbidità e della mortalità. Sono stati segnalati tassi di mortalità, rispettivamente, del 33% e del 16% per batteriemie da MRSA e da *S. aureus* (SA) meticillino-sensibile. Forte è, inoltre, la preoccupazione per l'aumento dei costi causati dalle infezioni da MRSA. 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 per il rilevamento di MRSA e SA è la coltura, che risulta però assai laborioso e può richiedere diversi giorni per un risultato definitivo.^{2,3,4,5,6,7}

5 Principio della procedura

I GeneXpert System 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. I sistemi comprendono uno strumento, un computer e un software già installato per l'esecuzione dei test e la visualizzazione dei risultati. I sistemi richiedono l'uso di cartucce monouso che contengono i reagenti PCR e consentono il processo di PCR. Grazie alle cartucce isolate ermeticamente nel contenuto, il rischio di contaminazione crociata tra i campioni è ridotto al minimo. Per una descrizione completa dei sistemi, consultare, a seconda del caso, il *Manuale dell'operatore del GeneXpert Dx System* o il *Manuale dell'operatore del GeneXpert Infinity System*.

Il test Xpert MRSA/SA SSTI include i reagenti per il rilevamento di MRSA e SA, 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 SPC garantisce inoltre che le condizioni della reazione PCR (temperatura e tempo) siano adeguate alla reazione di amplificazione e che i reagenti PCR siano funzionali. Il controllo per la verifica della sonda (Probe Check Control, PCC) verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento della provetta PCR nella cartuccia, l'integrità della sonda e la stabilità del colorante.

I primer e le sonde del test Xpert MRSA/SA SSTI rilevano le sequenze proprietarie della proteina A stafilococcica (*spa*), il gene della resistenza alla meticillina (*mecA*) e il cromosoma della cassetta stafilococcica (*SCCmec*) inserito nel sito cromosomico *attB* dell'SA.

6 Reagenti e strumenti

6.1 Materiale fornito

Il kit Xpert MRSA/SA SSTI contiene una quantità di reagenti sufficiente per il trattamento di 10 campioni di analisi o campioni di controllo qualità. Il contenuto del kit è il seguente:

| | |
|--|----------------------------------|
| Cartucce Xpert MRSA/SA SSTI con provette di reazione integrate | 10 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate) | 1 per cartuccia |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Reagente 1 | 3,0 ml per cartuccia |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Reagente 2 (idrossido di sodio) | 3,0 ml per cartuccia |
| Sacchetto di reagente di eluizione Xpert MRSA/SA SSTI | 10 x 2,0 ml per sacchetto |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Reagente di eluizione (guanidina tiocianato) | |
| CD | 1 per kit |
| <ul style="list-style-type: none"> ● File di definizione del saggio (Assay Definition File, ADF) ● Istruzioni per l'importazione dell'ADF nel software GX ● Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo) | |

Nota Le schede dati di sicurezza (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 microsfele 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

- Conservare le cartucce e i reagenti Xpert MRSA/SA SSTI 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.

7 Materiali necessari ma non forniti

- Sistema di strumentazione GeneXpert (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): Strumento GeneXpert, computer con software proprietario GeneXpert versione 4.3 o superiore, lettore di codici a barre e manuale dell'operatore.
- Stampante: se fosse necessario l'uso di una stampante, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid per predisporre l'acquisto di una stampante consigliata.
- Dispositivo di prelievo campioni Cepheid (900-0370) o equivalente Copan
- Miscelatore vortex
- Pipette di trasferimento monouso
- Garza sterile


8 Materiali disponibili non in dotazione

KWIK-STIK™ di Microbiologics con numero di catalogo 0158MRSA e 0360SA come controlli positivi esterni e con numero di catalogo 0371MSSE (*Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile) come controllo negativo esterno.

9 Avvertenze e precauzioni

- Tutti i campioni biologici di analisi, comprese le cartucce usate e i reagenti non utilizzati, 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 la manipolazione 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)⁸ e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁹
- In una coltura mista contenente MRSA/SA e altri microrganismi (es. bacilli Gram-negativi, lievito), i risultati possono essere falsi negativi o variabili a seconda della concentrazione di MRSA/SA presente, soprattutto se la concentrazione di MRSA/SA è prossima al limite di rilevamento (LoD) del test.
- Durante il trattamento di sostanze chimiche e la manipolazione di campioni biologici, rispettare le procedure di sicurezza previste dalla struttura sanitaria di appartenenza.
- Il test Xpert MRSA/SA SSTI è in grado di rilevare la presenza di DNA di MRSA e/o SA da microrganismi non vitali. Le probabilità che questo si verifichi aumentano nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica.
- Il test Xpert MRSA/SA SSTI non fornisce risultati sulla sensibilità antimicrobica. Colture e test di sensibilità richiedono infatti tempi di esecuzione più lunghi.
- Non sostituire il reagente del test Xpert MRSA/SA SSTI con altri reagenti.
- Non aprire il coperchio della cartuccia del test Xpert MRSA/SA SSTI se non per l'aggiunta di campione e reagente o per la ripetizione del test.
- Non utilizzare una cartuccia dopo averla fatta cadere o dopo averla agitata in seguito all'aggiunta di campioni e reagenti.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.
- Ciascuna cartuccia monouso per il test Xpert MRSA/SA SSTI va utilizzata per l'esecuzione di un solo test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- 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 del proprio istituto 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 una specifica procedura nazionale o regionale. 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 dei rifiuti medici.
- Aprire il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.

10 Pericoli chimici^{17,18}

- Pittogramma di pericolo UN GHS: 
- Parola: ATTENZIONE
- **Indicazioni di pericolo UN GHS**
 - Nocivo se ingerito.
 - Provoca irritazione cutanea.
 - Provoca grave irritazione oculare.
- **Frase di prudenza UN GHS**
 - **Prevenzione**
 - Lavare accuratamente 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.
 - Togliersi di dosso gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.
 - Trattamento specifico (vedere le informazioni supplementari di pronto soccorso).
 - 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: in caso di malessere contattare immediatamente 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.

11 Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

I campioni di analisi su tampone di infezioni cutanee e dei tessuti molli possono essere prelevati con il dispositivo di prelievo dei campioni Cepheid, seguendo le procedure standard in vigore presso la struttura dell'utilizzatore. I tamponi con i campioni di analisi vengono rimessi nella provetta di trasporto di plastica (si consiglia mezzo di trasporto liquido Stuart, dispositivo di prelievo dei campioni Cepheid o Copan), conservati a temperatura ambiente e inviati all'area riservata alle analisi GeneXpert per il trattamento entro il giorno successivo. Il rimanente tampone non testato deve essere collocato in un mezzo di trasporto adeguato per la coltura microbiologica, la quale va eseguita entro 4 giorni. Se non viene inviato entro il giorno successivo, il campione di analisi deve essere trasportato su ghiaccio. In alternativa, i tamponi possono essere conservati a 2-8 °C per l'analisi entro un massimo di 5 giorni.

12 Coltura microbiologica

Per i metodi di coltura SSTI, seguire le procedure standard di laboratorio in vigore. Per la coltura si dovranno collocare i rimanenti campioni di analisi di tamponi non testati in opportuni sistemi di trasporto e la coltura dovrà essere eseguita entro 4 giorni.

13 Procedura

13.1 Preparazione della cartuccia

Importante Iniziare il test entro 15 minuti dall'aggiunta dei reagenti nella cartuccia.

Per aggiungere il campione e il reagente di eluizione alla cartuccia, procedere nel modo seguente.

1. Estrarre dalla confezione la cartuccia e un reagente di eluizione.
2. Rimuovere il tampone dal contenitore di trasporto.

Nota Maneggiare il tampone con una garza sterile, per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

3. Inserire il tampone nella provetta contenente il reagente di eluizione e spezzare il tampone.
4. Chiudere il tappo del flaconcino di eluizione e miscelare in vortex ad alta velocità per 10 secondi.
5. Aprire il coperchio della cartuccia. Usando una pipetta di trasferimento sterile, trasferire l'intero contenuto del reagente di eluizione alla camera per il campione della cartuccia Xpert MRSA/SA SSTI.
6. Chiudere il coperchio della cartuccia.



Figura 1. Cartuccia Xpert MRSA/SA SSTI (vista dall'alto)

13.2 Avvio del test

Importante Prima di iniziare l'analisi, verificare che il file di definizione del saggio Xpert MRSA/SA SSTI sia stato importato nel software.

In questa sezione vengono riportati i passaggi predefiniti per il funzionamento del sistema di strumentazione GeneXpert. Per istruzioni dettagliate, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore di GeneXpert Infinity*.

1. Accendere il sistema di strumentazione GeneXpert :

Nota I passaggi da seguire possono variare se l'amministratore del sistema modifica il flusso di lavoro predefinito del sistema.

- Se si utilizza lo strumento GeneXpert Dx, accendere prima lo strumento e poi il computer. Il software GeneXpert si avvia automaticamente; in caso contrario, fare doppio clic sull'icona del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
 - oppure
 - Se si utilizza lo strumento GeneXpert Infinity, accenderlo. Il software GeneXpert si avvia automaticamente; in caso contrario, fare doppio clic sull'icona del software Xpertise sul desktop di Windows®.
2. Connettersi al software del sistema di strumentazione GeneXpert usando il proprio nome utente e la password.

3. Nella finestra del GeneXpert System, fare clic su **Crea analisi (Create Test)** (GeneXpert Dx) o **Ordini (Orders)** e **Ordina test (Order Test)** (Infinity). Viene visualizzata la finestra Crea analisi (Create Test)
4. Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) (opzionale). Se l'ID paziente (Patient ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID paziente (Patient ID) è associato ai risultati del test e viene visualizzato nella finestra Visualizza risultati (View Results).
5. Inserire l'ID campione (Sample ID) tramite scansione o manualmente. Se l'ID campione (Sample ID) viene digitato, assicurarsi che sia digitato correttamente. L'ID campione (Sample ID) è associato ai risultati del test e riportato nella finestra Visualizza risultati (View Results).
6. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia Xpert MRSA/SA SSTI. Utilizzando le informazioni contenute nel codice a barre, il software compila automaticamente le caselle relative ai seguenti campi: Seleziona saggio (Select Assay), ID lotto reagente (Reagent Lot ID), N/S cartuccia (Cartridge S/N) e Data di scadenza (Expiration Date).

Nota Se non si riesce a eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia Xpert MRSA/SA SSTI, ripetere il test con una cartuccia nuova.

7. Fare clic su **Avvia test (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Invia (Submit)** (Infinity). Digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
8. Per il GeneXpert Infinity System, posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore. La cartuccia verrà caricata automaticamente, il test verrà eseguito e la cartuccia usata sarà collocata nel contenitore dei rifiuti.


oppure

Per lo strumento GeneXpert Dx:

- a. Aprire lo sportello del modulo dello strumento con la spia verde lampeggiante e caricare la cartuccia.
- b. Chiudere lo sportello. Il test viene avviato e la spia verde smette di lampeggiare. Al termine del test, la spia si spegne.
- c. Attendere che il sistema abbia sbloccato lo sportello del modulo prima di aprirlo, quindi rimuovere la cartuccia.
- d. Smaltire le cartucce usate negli appositi contenitori dei rifiuti

14 Visualizzazione e stampa dei risultati

Per istruzioni più dettagliate su come visualizzare e stampare i risultati, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*.

1. Fare clic sull'icona  per visualizzare i risultati.
2. Una volta completato il test, fare clic sul pulsante Rapporto (Report) nella finestra Visualizza risultati (View Results) per visualizzare e/o generare un file di rapporto in formato PDF.

15 Controllo qualità

15.1 Controlli di qualità incorporati

Ciascun test comprende un controllo per il trattamento dei campioni (SPC o BG3 nella schermata di visualizzazione dei risultati, accessibile a livello di amministratore) e un controllo per la verifica della sonda (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 del campione del test Xpert MRSA/SA SSTI. Il controllo SPC accerta l'avvenuta lisi dello *Staphylococcus aureus*, qualora i microrganismi 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, garantisce che le condizioni della reazione PCR (temperatura e tempo) siano adeguate alla reazione di amplificazione e che i reagenti PCR siano funzionali. 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 misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsfe, il riempimento delle provette di reazione, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti. La verifica della sonda si considera riuscita qualora siano soddisfatti i criteri di accettazione assegnati.

15.2 Controlli esterni

Possono essere usati KWIK-STIK (Microbiologics, numero di catalogo 0158MRSA [SCC*mec* tipo II] e 0360SA come controlli positivi e 0371MSSE come controllo negativo) a scopo di addestramento, prova valutativa e controllo di qualità esterno del GeneXpert System. Ceppi MRSA rappresentativi di altri tipi SCC*mec*, se presenti, possono essere usati come controlli esterni positivi aggiuntivi, per monitorare i primer e le sonde non direttamente controllati nel saggio. Possono essere usati controlli esterni conformemente alle disposizioni delle istituzioni di accreditamento e delle normative governative. 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 (tappo a vite).
6. Il tampone KWIK-STIK è pronto per il test Xpert MRSA/SA SSTI.
7. Se il controllo di qualità esterno non sortisce l'esito desiderato, ripetere il test di controllo esterno e/o contattare Cepheid per ricevere assistenza.

Alcuni esempi dei risultati del test Xpert MRSA/SA SSTI sono illustrati dalla Figura 2 alla Figura 5.

16 Interpretazione dei risultati

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

Tabella 1. Risultati di MRSA/SA SSTI e interpretazione

| Risultato | Interpretazione |
|--|--|
| <p>MRSA POSITIVO (MRSA POSITIVE) / SA POSITIVO (SA POSITIVE)</p> <p>Figura 2</p> | <p>Il test Xpert MRSA/SA SSTI è in grado di rilevare la presenza di DNA di MRSA e/o SA da microrganismi non vitali.</p> <p>Sequenze di DNA bersaglio per MRSA rilevate/sequenza di DNA bersaglio per SA rilevata.</p> <ul style="list-style-type: none"> MRSA POSITIVO (MRSA POSITIVE) — Tutti i bersagli per MRSA (<i>spa</i>, <i>mecA</i> e <i>SCCmec</i>) presentano un ciclo soglia (Ct) entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore minimo. SPC — NA (non applicabile); l'SPC viene ignorato dato che l'amplificazione dell'MRSA può competere con questo controllo. Verifica della sonda — AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono validi. |
| <p>MRSA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE) / SA POSITIVO (SA POSITIVE)</p> <p>Figura 3</p> | <p>Il test Xpert MRSA/SA SSTI è in grado di rilevare la presenza di DNA di MRSA e/o SA da microrganismi non vitali.</p> <ul style="list-style-type: none"> Sequenze di DNA bersaglio per MRSA non rilevate/sequenza di DNA bersaglio per SA rilevata. SA POSITIVO (SA POSITIVE) — Il bersaglio per SA (<i>spa</i>) presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore minimo. Non è stata rilevata la presenza di DNA bersaglio per <i>SCCmec</i>, il DNA bersaglio per <i>mecA</i> può essere stato rilevato o meno, oppure il DNA bersaglio per <i>SCCmec</i> è stato rilevato e il DNA bersaglio per <i>mecA</i> non è stato rilevato ("cassetta vuota"). SPC — NA (non applicabile); l'SPC viene ignorato dato che l'amplificazione di SA può competere con questo controllo. Verifica della sonda — AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono validi. <p>Un risultato positivo del test non indica necessariamente la presenza di microrganismi vitali. Può comunque essere indicativo della presenza di MRSA o SA.</p> |
| <p>MRSA NEGATIVO (MRSA NEGATIVE) / SA NEGATIVO (SA NEGATIVE)</p> <p>Figura 4</p> | <p>La sequenza di DNA bersaglio per <i>Staphylococcus aureus</i> non è stata rilevata. L'SPC soddisfa i criteri di accettazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> NEGATIVO (NEGATIVE) — Il DNA bersaglio per <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>spa</i>) non è stato rilevato. Il DNA bersaglio per <i>mecA</i> può essere stato rilevato o meno, oppure può essere stato rilevato o meno il DNA bersaglio per <i>SCCmec</i>. SPC — AMMESSO (PASS); il controllo SPC presenta un Ct entro il range di validità e un endpoint al di sopra del valore minimo. Verifica della sonda — AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono validi. <p>Un falso negativo per MRSA ["MRSA NEGATIVO; SA POSITIVO" (MRSA NEGATIVE; SA POSITIVE) anziché "MRSA POSITIVO; SA POSITIVO" (MRSA POSITIVE; SA POSITIVE)] potrebbe presentarsi qualora siano presenti nel campione sia microrganismi MRSA che SA con un rapporto MRSA:SA di 1:1x10⁶ o superiore.</p> <p>Negli studi clinici, 5 delle 246 colture positive per MRSA presentava infezioni miste da MRSA e SA. Delle 5 infezioni miste, Xpert MRSA/SA SSTI ne ha identificate 3 come positive per MRSA e 2 come positive per SA/negative per MRSA.</p> |

| Risultato | Interpretazione |
|--|--|
| <p>NON VALIDO (INVALID) Figura 5</p> | <p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze di DNA bersaglio per MRSA/SA; ripetere il test attenendosi alle istruzioni fornite nella sezione seguente. 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"> • NON VALIDO (INVALID) — La presenza o l'assenza di DNA di <i>Staphylococcus aureus</i> non può essere determinata. • SPC — RESPINTO (FAIL); il risultato del bersaglio per SPC è negativo, il Ct per SPC non rientra nel range di validità e l'endpoint è al di sotto del valore minimo. • Verifica della sonda — AMMESSO (PASS). Tutti i risultati della verifica della sonda sono validi. |
| <p>ERRORE (ERROR)</p> | <p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze di DNA bersaglio per MRSA/SA; ripetere il test attenendosi alle istruzioni fornite nella sezione seguente. 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) • SA — NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SPC — NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • Verifica della sonda — RESPINTO* (FAIL); uno o più risultati della verifica della sonda non sono validi. <p>* Se la verifica della sonda ha avuto esito positivo, l'errore è dovuto a un guasto di un componente del sistema.</p> |
| <p>NESSUN RISULTATO (NO RESULT)</p> | <p>Non è possibile determinare la presenza o l'assenza delle sequenze di DNA bersaglio per MRSA/SA; ripetere il test attenendosi alle istruzioni fornite nella sezione seguente. La quantità di dati raccolta non è sufficiente per generare i risultati del test. Una simile evenienza si verifica, per esempio, se l'operatore ha interrotto l'esecuzione di un test in corso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MRSA — NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SA — NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SPC — NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • Verifica della sonda — NA (NON APPLICABILE) |

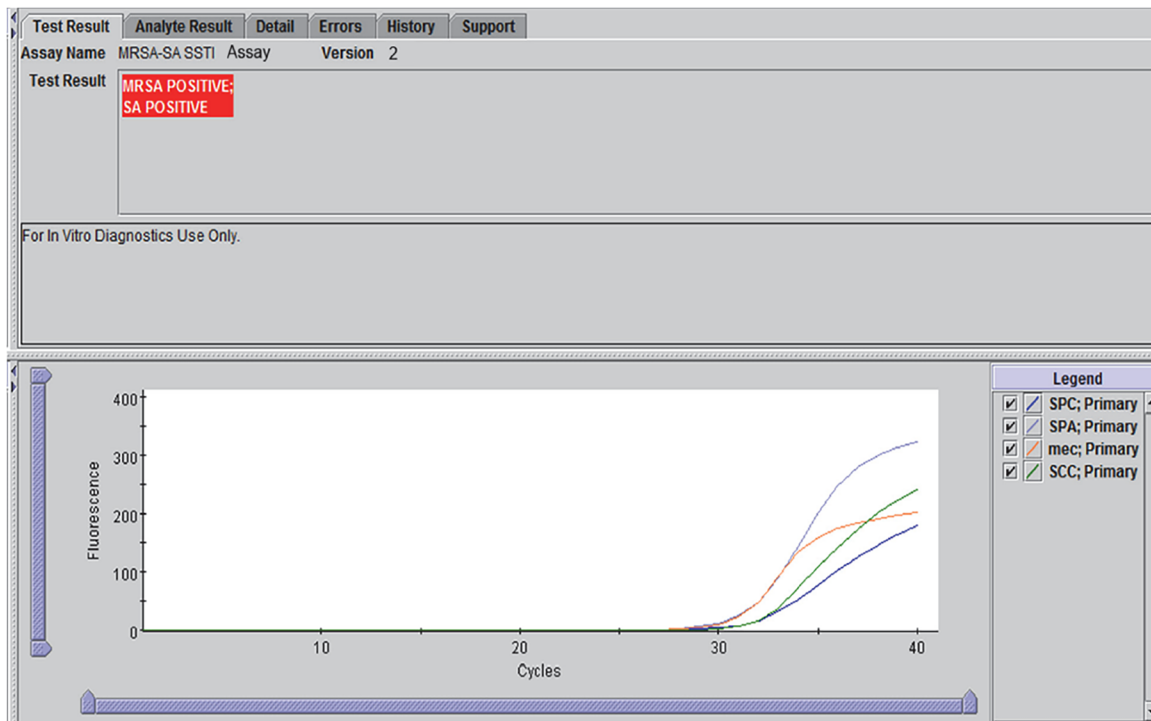


Figura 2. Esempio di risultato MRSA positivo/SA positivo

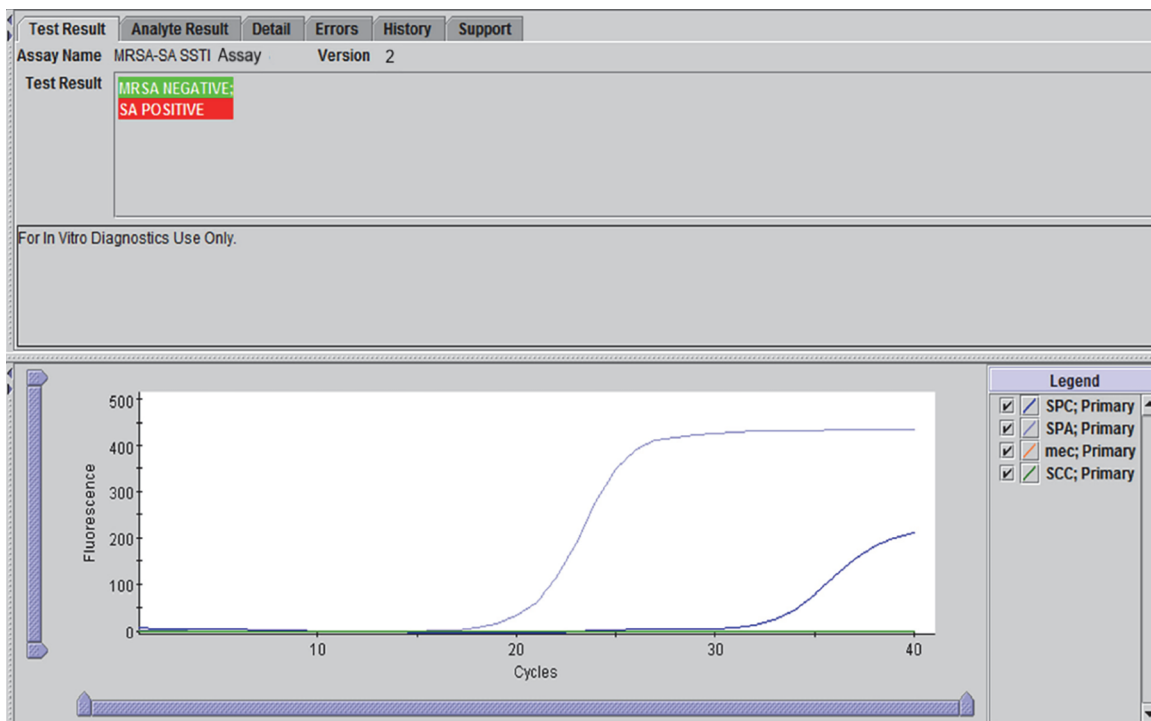


Figura 3. Esempio di risultato MRSA negativo/SA positivo

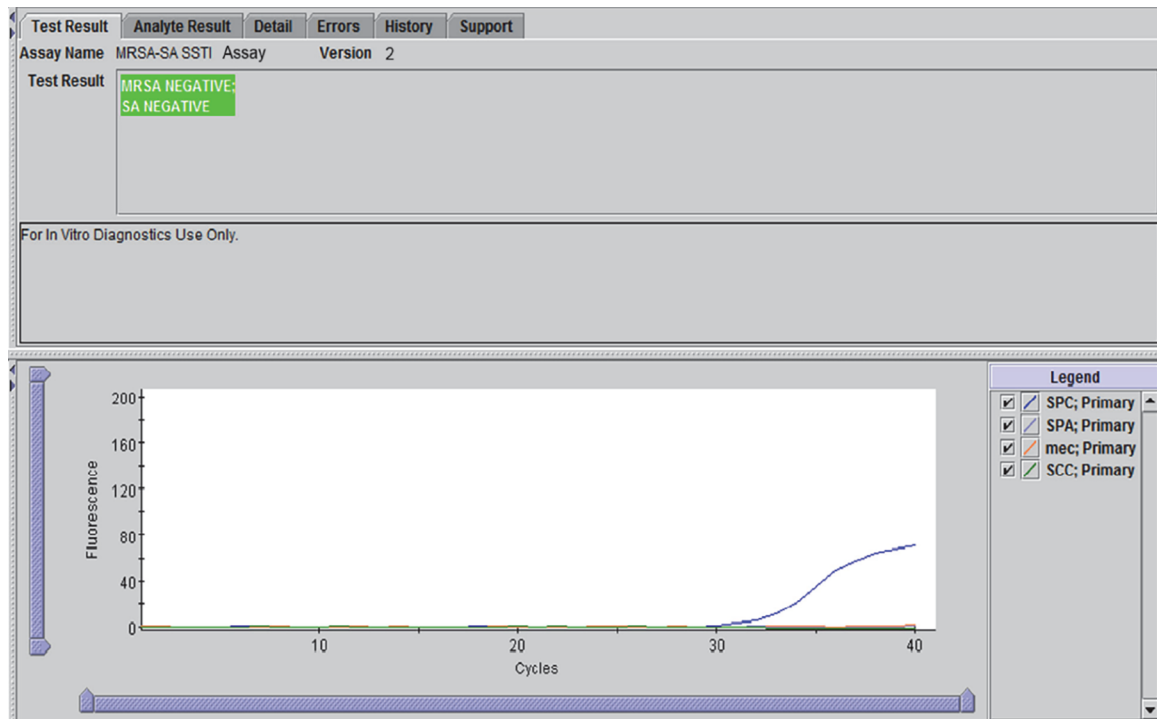


Figura 4. Esempio di risultato MRSA negativo/SA negativo

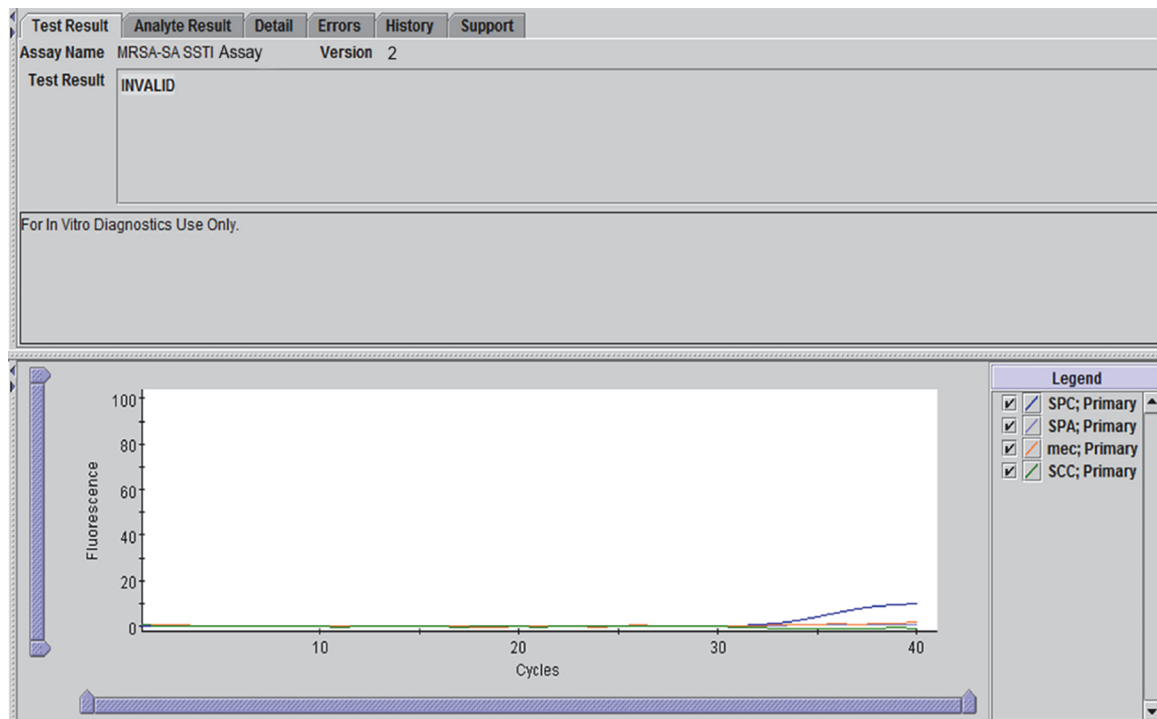


Figura 5. Esempio di risultato non valido

17 Motivi per ripetere il saggio

17.1 Motivi per ripetere il test

Ripetere il test usando una nuova cartuccia (non riutilizzare la cartuccia già usata) e nuovi reagenti. La ripetizione del test deve avvenire entro 3 ore da un risultato indeterminato.

- Un risultato **NON VALIDO (INVALID)** indica che il controllo SPC non è valido. Il campione non è stato trattato correttamente o la PCR è stata inibita.
- Un 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 del reagente o del superamento dei limiti massimi di pressione.
- Un **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test in corso.
- Se il controllo qualità esterno non sortisce l'esito desiderato, ripetere il test di controllo esterno e/o contattare Cepheid per ricevere assistenza.

17.2 Procedura di ripetizione del test

Ripetere il test con una nuova cartuccia (non riutilizzare la cartuccia) e un nuovo flaconcino di reagente di eluizione.

Per ripetere il test, nel caso in cui la ripetizione del test avvenga entro 3 ore da un risultato indeterminato*, procedere nel modo seguente.

1. Trasferire il contenuto rimanente dalla camera del campione a un nuovo reagente di eluizione, usando una pipetta di trasferimento monouso.
2. Agitare con il vortex e trasferire l'intero contenuto del reagente di eluizione alla camera del campione della nuova cartuccia del test MRSA/SA SSTI.
3. Chiudere il coperchio e iniziare il nuovo test.

* Se il test non può essere ripetuto entro 3 ore, utilizzare un nuovo campione.

18 Limitazioni

- Le prestazioni del test Xpert MRSA/SA SSTI sono state convalidate usando unicamente le procedure specificate nel presente foglietto illustrativo. Qualsiasi modifica apportata a queste procedure può alterare le prestazioni del test. I risultati del test Xpert MRSA/SA SSTI devono essere interpretati insieme ad altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico.
- Il test Xpert MRSA/SA SSTI è in grado di rilevare la presenza di DNA di MRSA e/o SA da microrganismi non vitali. Le probabilità che questo si verifichi aumentano nei pazienti sottoposti a terapia antibiotica. Nello studio clinico principale, il tasso di falsi positivi (relativo alla coltura) nel rilevamento di SA in pazienti sottoposti a terapia antibiotica entro 3 settimane prima del test Xpert MRSA/SA, era del 13,8%. Il tasso di falsi positivi (relativo alla coltura) nel rilevamento di MRSA in pazienti sottoposti a terapia antibiotica entro 3 settimane prima del test Xpert MRSA/SA, era del 9,5%.
- Un risultato positivo del test non indica necessariamente la presenza di microrganismi vitali. Può comunque essere indicativo della presenza di MRSA o SA.
- Le analisi con il test Xpert MRSA/SA SSTI devono essere utilizzate come ausilio, in aggiunta agli altri metodi disponibili.
- Si possono ottenere risultati del test erronei come conseguenza di una raccolta dei campioni di analisi inadeguata, della mancata osservanza delle procedure consigliate per la raccolta, la manipolazione e la conservazione dei campioni, di errori tecnici, di commistione dei campioni o a causa di una presenza di microrganismi nel campione di analisi troppo esigua per essere rilevata dal test. La rigorosa osservanza delle istruzioni del presente foglietto illustrativo è necessaria per evitare risultati erronei.
- Poiché il rilevamento di MRSA e SA dipende dal numero di microrganismi presenti nel campione, l'affidabilità dei risultati dipende da un'adeguata raccolta, manipolazione e conservazione dei campioni di analisi.
- 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.

- Nei campioni contenenti sia MRSA che SA, il test Xpert MRSA/SA SSTI potrebbe non rilevare i microrganismi SA meticillino-resistenti. (Nello studio clinico principale, il test Xpert MRSA/SA SSTI non ha rilevato 2 di 5 campioni positivi della coltura MRSA in situazioni con infezioni miste MRSA/SA documentate.)
- Nelle colture miste, il LoD (limite di rilevamento) analitico dell'MRSA è variabile quando sono presenti concentrazioni molto elevate di SA. È stata osservata competizione da parte dell'SA con rapporti MRSA:SA pari a 1:1x10⁶. Negli studi clinici, 5 delle 246 colture positive per MRSA presentava infezioni miste da MRSA e SA. Delle 5 infezioni miste, Xpert MRSA/SA SSTI ne ha identificate 3 come positive per MRSA e 2 come positive per SA/negative per MRSA.
- Con le seguenti sostanze è stata osservata inibizione del test MRSA/SA SSTI: Antisettico antistafilococco (5% p/v), idrocortisone (5% p/v) e disinfettante per le mani antibatterico (5% p/v).
- I campioni contenenti mercurocromo non possono essere utilizzati a causa della sua natura fluorescente.
- Il test Xpert MRSA/SA SSTI genererà risultati falsi positivi per MRSA durante l'analisi di campioni di infezioni cutanee e dei tessuti molli (SSTI) con infezioni miste contenenti sia *Staphylococcus* meticillino-resistente coagulasi-negativo (MRCNS) che *Staphylococcus aureus* (SA) meticillino-sensibile con cassetta vuota.
- Data l'associazione del fattore di diluizione alla procedura di ripetizione del test, è possibile che i campioni positivi per MRSA o SA prossimi o equivalenti al limite di rilevamento (LoD) del test Xpert MRSA/SA SSTI diano risultati falsi negativi in occasione della ripetizione del test.

19 Sostanze interferenti

Nello studio analitico relativo al test Xpert MRSA/SA SSTI, in 428 degli 848 campioni di analisi è stato rinvenuto del sangue e in 404 è stata rilevata la presenza di altre sostanze non specifiche che avrebbero potuto interferire con il saggio (si noti che alcuni campioni di analisi contenevano più di un tipo di potenziali contaminanti). I test esatti di Fisher condotti sui dati generati da tamponi con e senza le suddette sostanze potenzialmente interferenti hanno dimostrato che la presenza delle medesime non ha influenzato le prestazioni del test.

In uno studio non clinico, le sostanze potenzialmente interferenti che possono essere presenti nei campioni di analisi di cute e tessuti molli infetti sono state valutate direttamente in relazione alle prestazioni del test Xpert MRSA/SA SSTI. Le potenziali sostanze interferenti nelle infezioni della cute e dei tessuti molli possono includere, tra l'altro: sangue, pus, plasma, unguenti per uso topico (antibiotici/antisettici/antidolorifici), agenti di sbrigliamento e tinture. Queste sostanze sono elencate nella Tabella 2 e nella Tabella 3 insieme alle concentrazioni e ai principi attivi analizzati. Con le seguenti sostanze è stata osservata inibizione del test MRSA/SA SSTI: Antisettico antistafilococco (5% p/v), idrocortisone (5% p/v) e disinfettante per le mani antibatterico (5% p/v).

I campioni contenenti mercurocromo non possono essere utilizzati a causa della sua natura fluorescente.

Tabella 2. Sostanze potenzialmente interferenti per SSTI analizzate

| Sostanza | Principio attivo | % testata |
|-----------------------------------|--|---------------|
| Tampone TET | Controllo | Controllo |
| Buffy-coat (surrogato di ferite) | WBC (1,5e9/ml) | 50% (v/v) |
| Sangue intero (libero da MRSA/SA) | N/A | 50% (v/v) |
| Plasma | N/A | 50% (v/v) |
| Neosporina | 400 unità di Bacitracina 5.000 unità di Polimixina B 3,5 mg di Neomicina | 1% e 5% (p/v) |
| Antisettico antistafilococco | Cloruro di benzetonio allo 0,2%, lidocaina HCl al 2,5% | 1% e 5% (p/v) |
| Idrocortisone | Idrocortisone all'1% | 1% e 5% (p/v) |
| Boil-Ease | Benzocaina 20% | 1% e 5% (p/v) |
| Tintura di iodio | Iodio al 2% | 50% (v/v) |

Tabella 3. Sostanze potenzialmente interferenti per SSTI analizzate

| Sostanza | Principio attivo | % testata |
|--------------------------------------|---|---------------|
| Tampone TET (controllo) | Controllo | Controllo |
| Mupirocina | Cloruro di benzetonio allo 0,2%, lidocaina HCl al 2,5% | 5% (p/v) |
| Sangue intero (libero da MRSA/SA) | N/A | 50% (v/v) |
| Soluzione fisiologica | Cloruro di sodio allo 0,65% | 50% (v/v) |
| Disinfettante per mani antibatterico | Alcol etilico al 62% | 1% e 5% (p/v) |
| Alcol isopropilico al 70% | Alcol isopropilico al 70% | 50% (v/v) |

20 Valori attesi

Nello studio clinico su Xpert MRSA/SA SSTI, sono stati inclusi un totale di 848 campioni di analisi SSTI da quattro grandi ospedali statunitensi. Il numero e la percentuale di casi positivi sulla base del metodo della coltura di riferimento, calcolati per fasce di età, sono riportati nella Tabella 4.

Tabella 4. Prevalenza osservata di MRSA e SA per coltura

| Fascia di età | N totale | MRSA per coltura | | SA per coltura | |
|----------------------------------|----------|------------------|----------------------|----------------|----------------------|
| | | Nr. positivi | Prevalenza osservata | Nr. positivi | Prevalenza osservata |
| Età inferiore a 3 anni | 34 | 11 | 32,4% | 21 | 61,8% |
| Età 3 – 18 anni | 100 | 25 | 25,0% | 55 | 55,0% |
| Età 19 – 65 anni | 614 | 188 | 30,6% | 300 | 48,9% |
| Età uguale o superiore a 66 anni | 100 | 22 | 22,0% | 35 | 35,0% |

21 Caratteristiche prestazionali

21.1 Prestazioni cliniche

Le caratteristiche prestazionali del test Xpert MRSA/SA SSTI sono state determinate nel corso di uno studio analitico prospettico multi-centrico, articolato su quattro presidi statunitensi, confrontando il test Xpert MRSA/SA SSTI con la coltura di riferimento. I soggetti inclusi includevano coloro il cui trattamento di routine richiedeva il prelievo di un tampone dall'infezione cutanea o dei tessuti molli del paziente, per eseguirne una coltura.

Da ogni soggetto sono stati raccolti due tamponi. Un tampone è stato testato con il test Xpert MRSA/SA SSTI presso il centro di raccolta, l'altro è stato testato con il metodo standard del centro, mentre il campione di analisi rimanente è stato inviato al laboratorio centrale per essere testato con la coltura di riferimento.

Presso il laboratorio centrale, il campione di analisi è stato arricchito nel corso delle 24 ore con brodo di soia triptico con NaCl al 6,5%. Il brodo di soia triptico è stato quindi strisciato su piastre con cefoxitina (per MRSA) e senza cefoxitina (per SA). Se una o entrambe le piastre per SA o MRSA presentavano presunte colonie di *S. aureus*, le colonie venivano sottoposte a subcoltura su una piastra di agar sangue. Per la conferma di colonie positive presuntive sono stati utilizzati catalasi, coagulasi in provetta e colorazione di Gram. La resistenza all'oxacillina mediata dal gene *MecA* è stata testata con

il test di diffusione su disco, usando un dischetto di cefoxitina da 30 µg e un cutoff di 21/22 mm. Se le colture per entrambe le piastre di SA e MRSA risultavano negative, il brodo di soia triptico archiviato con NaCl al 6,5% veniva sottoposto a subcoltura su agar sangue, seguita dal processo per SA/MRSA precedentemente descritto.

Le prestazioni del test Xpert MRSA/SA SSTI sono state calcolate in relazione ai risultati della coltura di riferimento.

21.2 Risultati complessivi

Un totale di 848 campioni di analisi sono stati testati per MRSA e SA usando il test Xpert MRSA/SA SSTI e la coltura.

Tra gli 848 casi nel set di dati idonei, per 207 è stato segnalato l'uso di antibiotici entro le 3 settimane precedenti la raccolta dei campioni, mentre nessun antibiotico è stato assunto da 441 soggetti; in 200 casi non è stato possibile accertare l'assunzione o meno di antibiotici. È stata osservata una diminuzione statisticamente significativa nel tasso di positività per SA rispetto ai risultati della coltura, associata all'uso di antibiotici ($p = 0,007$); questo fenomeno è riportato anche in letteratura.^{10, 11, 12, 13, 14} Anche il tasso di positività per MRSA è diminuito, sebbene in misura minore ($p = 0,022$). La riduzione della positività non è stata rilevata con il test Xpert MRSA/SA SSTI quando venivano assunti antibiotici e non vi è stata alcuna inibizione nel saggio causata dalla presenza di antibiotici per uso topico (vedere la sezione 20, Sostanze interferenti). I ridotti tassi di positività della coltura per MRSA e SA in presenza di antibiotici hanno provocato un tasso di falsi positivi, osservati con il test Xpert MRSA/SA SSTI, superiore al previsto.

Cinque delle 246 colture positive per MRSA presentava infezioni miste da MRSA e SA. Delle 5 infezioni miste, Xpert MRSA/SA SSTI ne ha identificate 3 come positive per MRSA e 2 come positive per SA/negative per MRSA.

Le prestazioni del test Xpert MRSA/SA SSTI sono riassunte dalla Tabella 5 alla Tabella 7.

Tabella 5. Prestazioni per MRSA/SA in soggetti che non assumono antibiotici (entro 3 settimane dalla raccolta dei campioni) rispetto alla coltura di riferimento

| | Coltura | | | Totale |
|-----------|------------------|-----------|----------------------|--------|
| | MRSA+ | SA+/MRSA- | Neg/Nessuna colonizz | |
| MRSA+ | 137 ^a | 2 | 6 | 145 |
| SA+/MRSA- | 3 ^b | 79 | 16 | 98 |
| SA- | 6 | 4 | 188 | 198 |
| Totale | 146 | 85 | 210 | 441 |

^a 1 delle 137 era un'infezione mista da MRSA e SA.

^b 2 delle 3 erano infezioni miste da MRSA e SA.

Percentuale di concordanza positiva (MRSA+) = 93,8; intervallo di confidenza 95% = 88,6-97,1

Percentuale di concordanza negativa (MRSA+) = 97,3; intervallo di confidenza 95% = 94,7-98,8

Percentuale di concordanza positiva (SA+/MRSA+) = 95,7; intervallo di confidenza 95% = 92,2-97,9

Percentuale di concordanza negativa (SA+/MRSA+) = 89,5; intervallo di confidenza 95% = 84,6-93,3

Tra i soggetti che non avevano fatto uso di antibiotici entro le 3 settimane precedenti la raccolta dei campioni, il test Xpert MRSA/SA SSTI ha identificato il 93,8% dei campioni positivi per MRSA e il 97,3% dei campioni negativi per MRSA rispetto al metodo della coltura di riferimento, e il 95,7% dei campioni positivi per SA e l'89,5% dei campioni negativi per SA rispetto al metodo della coltura di riferimento.

Tra questi soggetti che non assumevano antibiotici, il 96,8% (427/441) sono stati identificati correttamente al primo tentativo con il test Xpert MRSA/SA SSTI. I restanti 14 hanno dato risultati indeterminati al primo tentativo (6 **NON VALIDO (INVALID)**, 7 **ERRORE (ERROR)** e 1 **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**). Dei 14 indeterminati al primo tentativo, tutti e hanno dato un risultato al secondo tentativo.

Tabella 6. Prestazioni per MRSA/SA in soggetti la cui assunzione di antibiotici non è nota (entro 3 settimane dalla raccolta dei campioni) rispetto alla coltura di riferimento

| Coltura | | | | | |
|---------|-----------|-----------------|-----------|----------------------|--------|
| | | MRSA+ | SA+/MRSA- | Neg/Nessuna colonizz | Totale |
| Xpert | MRSA+ | 47 ^a | 0 | 4 | 51 |
| | SA+/MRSA- | 2 | 45 | 8 | 55 |
| | SA- | 1 | 2 | 91 | 94 |
| | Totale | 50 | 47 | 103 | 200 |

^a 2 delle 47 erano infezioni miste da MRSA e SA.

Percentuale di concordanza positiva (MRSA+) = 94,0; intervallo di confidenza 95% = 83,5-98,7

Percentuale di concordanza negativa (MRSA+) = 97,3; intervallo di confidenza 95% = 93,3-99,3

Percentuale di concordanza positiva (SA+/MRSA+) = 96,9; intervallo di confidenza 95% = 91,2-99,4

Percentuale di concordanza negativa (SA+/MRSA+) = 88,3; intervallo di confidenza 95% = 80,5-93,8

Tra i soggetti di cui non si conosceva l'assunzione di antibiotici entro le 3 settimane precedenti la raccolta dei campioni, il test Xpert MRSA/SA SSTI ha identificato il 94,0% dei campioni positivi per MRSA e il 97,3% dei campioni negativi per MRSA rispetto al metodo della coltura di riferimento, e il 96,9% dei campioni positivi per SA e l'88,3% dei campioni negativi per SA rispetto al metodo della coltura di riferimento.

Tra questi soggetti, la cui assunzione di antibiotici non era nota, il 97,0% (194/200) sono stati identificati correttamente al primo tentativo con il test Xpert MRSA/SA SSTI. I restanti 6 hanno dato risultati indeterminati al primo tentativo (2 **NON VALIDO (INVALID)**, 3 **ERRORE (ERROR)** e 1 **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)**). Dei 6 indeterminati al primo tentativo, tutti e hanno dato un risultato al secondo tentativo.

Tabella 7. Prestazioni per MRSA/SA in soggetti la cui assunzione di antibiotici è nota (entro 3 settimane dalla raccolta dei campioni) rispetto alla coltura di riferimento

| Coltura | | | | | |
|---------|-----------|-------|-----------|----------------------|--------|
| | | MRSA+ | SA+/MRSA- | Neg/Nessuna colonizz | Totale |
| Xpert | MRSA+ | 44 | 2 | 10 | 56 |
| | SA+/MRSA- | 3 | 31 | 19 | 53 |
| | SA- | 3 | 1 | 94 | 98 |
| | Totale | 50 | 34 | 123 | 207 |

Percentuale di concordanza positiva (MRSA+) = 88,0; intervallo di confidenza 95% = 75,7-95,5

Percentuale di concordanza negativa (MRSA+) = 92,4; intervallo di confidenza 95% = 87,0-96,0

Percentuale di concordanza positiva (SA+/MRSA+) = 95,2; intervallo di confidenza 95% = 88,3-98,7

Percentuale di concordanza negativa (SA+/MRSA+) = 76,4; intervallo di confidenza 95% = 67,9-83,6

Tra i soggetti di cui si conosceva l'assunzione di antibiotici entro le 3 settimane precedenti la raccolta dei campioni, il test Xpert MRSA/SA SSTI ha identificato l'88,0% dei campioni positivi per MRSA e il 92,4% dei campioni negativi per MRSA rispetto al metodo della coltura di riferimento, e il 95,2% dei campioni positivi per SA e il 76,4% dei campioni negativi per SA rispetto al metodo della coltura di riferimento.

Tra questi soggetti, il cui uso di antibiotici era noto, il 96,1% (199/207) di questi campioni di analisi idonei sono stati identificati correttamente al primo tentativo con il test Xpert MRSA/SA SSTI. I restanti 8 hanno dato risultati indeterminati al primo tentativo (5 **NON VALIDO (INVALID)** e 3 **ERRORE (ERROR)**). Degli 8 indeterminati al primo tentativo, tutti e hanno dato un risultato al secondo tentativo.

21.3 Varianti con cassetta vuota

Per poter identificare un isolato come positivo per MRSA con il test Xpert MRSA/SA SSTI, il test per *spa* deve essere positivo, così come il test per *mecA* e *SCCmec*. Un isolato positivo per *spa* e *SCCmec*, ma non per *mecA*, viene segnalato come SA in quanto meticillino-sensibile. Una situazione di questo tipo può verificarsi quando la porzione dell'elemento *SCCmec* portatore del gene *mecA* viene recisa, ma le estremità di questo elemento mobile rimangono al loro posto, dando luogo a un segnale *SCCmec* positivo. Questi isolati vengono a volte segnalati come "varianti con cassetta vuota" e non sono inconsueti negli ambienti clinici. Il significato di questi isolati sta nella loro capacità di confondere i saggi per MRSA che non prevedono il rilevamento diretto del gene *mecA*. Il test Xpert MRSA/SA SSTI è stato ideato per identificare correttamente queste varianti come SA.

Tra i campioni di analisi idonei inclusi nelle analisi dei dati presentate in questo rapporto, ben 16 isolati sono rientrati nel profilo "cassetta vuota" con conseguenti risultati di test positivi per *spa* e *SCCmec*, mentre non è stata rilevata alcuna positività per *mecA* (Ct = 0) come riportato nella Tabella 8. Quindici (15) dei 16 sono stati verificati come isolati MRSA veri negativi rispetto alla coltura, e 14 dei 16 sono stati verificati come isolati SA veri positivi rispetto alla coltura. Un isolato è stato identificato come MRSA dalla coltura e 2 isolati sono risultati negativi sia per MRSA che per SA secondo la coltura.

Tabella 8. Confronto tra le prestazioni del saggio MRSA/SA SSTI e la coltura di riferimento: varianti con cassetta vuota

| Oggetto n. | Risultati Xpert | <i>spa</i> (Ct) | <i>mecA</i> (Ct) | <i>SCCmec</i> (Ct) | Coltura | Xpert vs. coltura | |
|------------|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|---------|-------------------|----|
| | | | | | | MRSA | SA |
| 1 | SA | 23,6 | 0 | 26,0 | SA | TN | TP |
| 2 | SA | 14,7 | 0 | 16,5 | SA | TN | TP |
| 3 | SA | 20,5 | 0 | 34,0 | SA | TN | TP |
| 4 | SA | 18,4 | 0 | 21,0 | SA | TN | TP |
| 5 | SA | 15,6 | 0 | 28,4 | MRSA | FN | TP |
| 6 | SA | 17,2 | 0 | 31,6 | SA | TN | TP |
| 7 | SA | 34,1 | 0 | 35,6 | Neg | TN | FP |
| 8 | SA | 29,1 | 0 | 33,0 | SA | TN | TP |
| 9 | SA | 12,7 | 0 | 23,5 | SA | TN | TP |
| 10 | SA | 18,2 | 0 | 27,6 | SA | TN | TP |
| 11 | SA | 18,4 | 0 | 22,0 | SA | TN | TP |
| 12 | SA | 25,5 | 0 | 27,7 | SA | TN | TP |
| 13 | SA | 20,0 | 0 | 22,1 | Neg | TN | FP |
| 14 | SA | 26,0 | 0 | 28,3 | SA | TN | TP |
| 15 | SA | 23,9 | 0 | 25,7 | SA | TN | TP |
| 16 | SA | 19,9 | 0 | 34,0 | SA | TN | TP |

22 Prestazioni analitiche

22.1 Studio di specificità analitica reattività crociata

Centocinque (105) ceppi sono stati raccolti, quantificati e testati usando il test Xpert MRSA/SA SSTI. Le 98 colture provenienti dall'ATCC (American Type Culture Collection) e i 7 ceppi del NARSA (Network on Antimicrobial Resistance in *Staphylococcus aureus*) rappresentano specie filogeneticamente correlate allo *Staphylococcus aureus* o potenzialmente riscontrabili in un ambiente ospedaliero.

Il gruppo includeva stafilococchi meticillino-sensibili negativi alla coagulasi (29) e stafilococchi meticillino-resistenti negativi alla coagulasi (9). I microrganismi testati sono stati identificati come Gram-positivi (74), Gram-negativi (28) o lieviti (3). I microrganismi sono poi stati ulteriormente classificati come aerobici (95) o anaerobici (10).

Due (2) o più replicati di ciascun isolato sono stati testati a 1,7–3,2 unità McFarland. In base alle condizioni dello studio, tutti gli isolati sono stati segnalati come MRSA negativi e SA negativi; nessuno degli isolati è stato rilevato dal test Xpert MRSA/SA SSTI. Nello studio sono stati inclusi controlli positivi e negativi. La specificità analitica è stata del 100%.

22.2 Valutazione dei ceppi BORSA

Sono stati testati sette (7) ceppi di *Staphylococcus aureus* ben caratterizzati con resistenza borderline all'oxacillina (BORSA), tra cui un'evidente "cassetta vuota" (vedere sopra). Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente è resistente a tutti i farmaci β -lattamici attraverso la proteina alternativa PBP2a legante la penicillina, codificata dal gene *mecA*¹⁵. I ceppi BORSA sono negativi per i geni *mecA*, ma presentano una concentrazione minima inibente l'oxacillina (MIC) ≥ 2 e ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$. È molto importante distinguere tra MRSA e BORSA, in modo da poter evitare l'uso superfluo e inappropriato della vancomicina e l'adozione di precauzioni di isolamento nei pazienti infetti dai ceppi sensibili ai β -lattamici¹⁶.

In base alle condizioni di questo studio, il test Xpert MRSA/SA SSTI ha segnalato come MRSA negativi/SA positivi tutti e 7 gli isolati BORSA (compreso l'isolato con evidente "cassetta vuota"), a concentrazioni cellulari sia elevate che basse. Non sono stati segnalati segnali *mecA*. Questi risultati mostrano che, usando il test Xpert MRSA/SA SSTI, i ceppi BORSA saranno identificati correttamente come MRSA negativi/SA positivi senza generare risultati di test falsi positivi per MRSA.

22.3 Sensibilità analitica

Studi sul limite di rilevamento

Sono stati condotti studi per determinare gli intervalli di confidenza al 95% per il limite di rilevamento analitico (LoD) delle cellule di *Staphylococcus aureus* (SA) e di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) diluite in una matrice di origine umana che simula le condizioni di una ferita. La matrice surrogata era costituita da un concentrato di leucociti (WBC) preparato da sangue intero mediante centrifugazione. La matrice conteneva inoltre globuli rossi (RBC) e plasma, e una quantità trascurabile di anticoagulante (CPD o CPDA-1). Il limite di rilevamento viene definito come il minor numero di unità formanti colonia (CFU) per campione che possono essere distinte in modo riproducibile dai campioni negativi, con un livello di confidenza del 95% o come le concentrazioni più basse con cui 19 replicati su 20 sono risultati positivi.

Per l'MRSA, sono stati analizzati replicati di 20 a ogni concentrazione di MRSA testata (CFU/tampone) per 6 singoli isolati rappresentativi dei tipi I, II, III, IVa, V e VI del gene *SCCmec*. Se caratterizzati mediante elettroforesi con gel in campo pulsato (PFGE), risultavano rappresentati il ceppo USA100 (il più comune tra quelli acquisiti in ambiente sanitario) e il ceppo USA400 (tra i più diffusi in ambiente comunitario).

Per l'SA, sono stati analizzati replicati di 20 a ogni concentrazione (CFU/tampone) per 3 singoli isolati di SA. Erano rappresentati i tipi statunitensi USA900 e USA1200.

Le stime e gli intervalli di confidenza sono stati determinati usando la regressione logistica con i dati (numero di risultati positivi per numero di replicati a ogni livello) nell'intera gamma di CFU/tampone testata. Gli intervalli di confidenza sono stati determinati usando le stime di probabilità massima dei parametri del modello logistico usando la matrice grande di varianza e covarianza dei campioni. Le stime del punto LoD e gli intervalli di confidenza al 95% superiore e inferiore per ciascun tipo *SCCmec* testato per SA e MRSA sono riepilogati nelle Tabella 9 e Tabella 10.

Tabella 9. Intervalli di confidenza al 95% per il LoD analitico – SA

| ID ceppo SA | PFGE | LoD (CFU/tampone) | IC al 95% inferiore | IC al 95% superiore |
|-------------|-------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| N7129 | USA900 | 51 | 42 | 69 |
| 102-04 | USA1200 | 87 | 76 | 109 |
| 29213 | Sconosciuto | 123 | 97 | 188 |

Tabella 10. Intervalli di confidenza al 95% per il LoD analitico – MRSA

| ID ceppo MRSA | Tipo di SCCmec | PFGE | LoD (CFU/tampone) | IC al 95% inferiore | IC al 95% superiore |
|---------------|----------------|-------------|-------------------|---------------------|---------------------|
| 64/4176 | I | USA500 | 221 | 195 | 271 |
| N315 | II | USA100 | 122 | 106 | 152 |
| 11373 | III | Sconosciuto | 124 | 115 | 155 |
| MW2 | IVa | USA400 | 82 | 68 | 113 |
| ST59-MRSA-V | V | USA1000 | 242 | 208 | 305 |
| HDE288 | VI | USA800 | 183 | 161 | 223 |

I risultati di questo studio indicano che il test Xpert MRSA/SA SSTI genererà risultati positivi per SA nel 95% dei casi con una confidenza del 95% per i tamponi di ferite contenenti 150 CFU, e risultati positivi per MRSA nel 95% dei casi con una confidenza del 95% per i tamponi di ferite contenenti 300 CFU.

Altri centoventuno (121) ceppi di *Staphylococcus aureus* sono stati testati usando il test Xpert MRSA/SA SSTI. Nel corso delle 24 ore le colture sono cresciute in infuso di cuore-cervello (BHI) e sono state regolate su 0,5 unità McFarland. Tutti i ceppi sono stati testati in triplicato usando 100 µl di colture ulteriormente diluite da 100.000 a un milione di volte.

I ceppi di MRSA (78) e SA (43) sono stati selezionati per rappresentare su larga scala la varietà di diversità genetica riscontrata nelle specie di *Staphylococcus aureus* sulla base della struttura filogenetica. Le selezioni rappresentano lignaggi primari con enfasi sui complessi clonali specifici in cui è stata osservata la maggiore prevalenza di MRSA. Sono stati inclusi lignaggi contenenti MRSA e SA, così come quelli contenenti solo SA.

Il test Xpert MRSA/SA SSTI ha identificato correttamente 116 ceppi su 121. I 5 ceppi discordanti sono stati caratterizzati mediante catalasi, coagulasi in provetta e colorazione di Gram. La resistenza all'oxacillina mediata da *MecA* è stata valutata con il test di diffusione su disco, usando un dischetto di cefoxitina da 30 µg e un diametro di cutoff di 21/22 mm.

Tre (3) dei 78 ceppi di MRSA sono stati segnalati come MRSA negativi/SA positivi usando il test Xpert MRSA/SA SSTI. Da un'ulteriore caratterizzazione è emerso che questi ceppi non sono resistenti e sono stati segnalati correttamente come MRSA negativi; SA positivi.

Due (2) dei 43 ceppi SA sono stati segnalati come MRSA positivi/SA positivi usando il test Xpert MRSA/SA SSTI. Da un'ulteriore caratterizzazione è emerso che questi ceppi sono resistenti e sono stati segnalati correttamente come MRSA positivi/SA positivi.

Tutti i 12 isolati USA300 noti sono stati segnalati correttamente come MRSA positivo; SA positivo, come previsto.

23 Valutazione delle varianti con cassetta vuota

Ventidue (22) isolati di *Staphylococcus aureus* identificati come "varianti con cassetta vuota" sono stati testati usando il test Xpert MRSA/SA SSTI. Nel corso delle 24 ore le colture sono state regolate su 0,5 unità McFarland. Tutti i ceppi sono stati testati da colture ulteriormente diluite da 100 volte (concentrazione elevata) a 100.000 volte (concentrazione bassa).

Il test Xpert MRSA/SA SSTI ha identificato correttamente tutti i 22 isolati come MRSA negativi e SA positivi. Ad entrambe le concentrazioni cellulari testate, sono stati segnalati solo i Ct per i bersagli *spa* e *SCCmec*, mentre non è stato rilevato alcun Ct per *mecA*.

24 Studio sulla contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio allo scopo di dimostrare che l'impiego delle cartucce isolate ermeticamente nel contenuto monouso GeneXpert previene la contaminazione da carry-over nelle sessioni di campioni negativi, successive a sessioni con campioni caratterizzati da valori positivi molto elevati all'interno dello stesso modulo GeneXpert. Lo studio consisteva nel trattamento di un campione negativo all'interno dello stesso modulo GeneXpert subito dopo un campione positivo con valori molto elevati di MRSA (circa 10^7 CFU/test). Il processo è stato ripetuto 20 volte su 2 moduli GeneXpert per un totale di 42 sessioni senza che fosse riscontrata alcuna evidenza di contaminazione da carry-over. Tutti i 21 campioni positivi sono stati segnalati correttamente come MRSA positivi/SA positivi. Tutti i 21 campioni negativi sono stati segnalati correttamente come MRSA negativi/SA negativi.

25 Riproducibilità

Un pannello di 10 campioni di analisi con diverse concentrazioni di SA, MRSA e *Staphylococcus epidermidis* (negativo) sono stati testati in duplicato in 10 diversi giorni in ciascuno dei tre centri (10 campioni di analisi x 2 volte/giorno x 10 giorni x 3 centri). In ognuno dei 3 centri di test è stato usato un lotto di kit Xpert MRSA/SA. I test Xpert MRSA/SA sono stati condotti in conformità con le procedure del test Xpert MRSA/SA SSTI.

Tabella 11. Riepilogo dei risultati di riproducibilità

| ID campione di analisi | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | concordanza totale |
|-------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Neg. (MSSE) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (60/60) |
| SA neg. alto | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 90% (18/20) | 96,7% (58/60) |
| SA pos. basso | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 95% (19/20) | 98,3% (59/60) |
| MRSA1 neg. alto | 100% (20/20) | 90% (18/20) | 100% (20/20) | 96,6% (58/60) |
| MRSA1 pos. basso | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 90% (18/20) | 96,6% (58/60) |
| MRSA2 neg. alto | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (60/60) |
| MRSA2 pos. basso | 100% (20/20) | 95% (19/20) | 95% (19/20) | 96,6% (58/60) |
| % concordanza totale per sito | 100% (140/140) | 97,9% (137/140) | 95,7% (134/140) | 97,9% (411/420) |

Tabella 12. Riepilogo dei risultati dei valori Ct per livello del campione e sonda

| Livello | Media | Dev. std | %CV |
|------------------|-------|----------|------|
| SPC | | | |
| MRSA1 neg. alto | 34,52 | 0,82 | 2,36 |
| MRSA2 neg. alto | 34,46 | 0,85 | 2,46 |
| Neg. (MSSE) | 34,44 | 0,90 | 2,62 |
| SA neg. alto | 34,38 | 0,92 | 2,66 |
| spa | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. basso | 32,96 | 0,8 | 2,44 |
| MRSA2 pos. basso | 31,05 | 0,69 | 2,21 |
| SA pos. basso | 33,91 | 0,8 | 2,35 |
| mecA | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. basso | 33,25 | 0,80 | 2,40 |
| MRSA2 pos. basso | 31,50 | 0,68 | 2,16 |
| SCCmec | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. basso | 34,19 | 0,90 | 2,63 |
| MRSA2 pos. basso | 33,13 | 0,68 | 2,05 |

È stato condotto un secondo studio di riproducibilità utilizzando un pannello di 4 campioni di (SA: 10X LoD, MRSA1: 10X LoD, MRSA2: 10X LoD e controllo negativo: *Staphylococcus epidermidis*). I pannelli sono stati testati in duplicato in 10 diversi giorni in ciascuno dei tre centri (4 campioni di analisi x 2 volte/giorno x 10 giorni x 3 centri). In ognuno dei 3 centri di test è stato usato un lotto del test Xpert MRSA/SA SSTI. I test Xpert MRSA/SA SSTI sono stati condotti in conformità con le procedure del test Xpert MRSA/SA SSTI. Sono stati ottenuti risultati corretti in 239 dei 240 test.

Tabella 13. Riepilogo dei risultati di riproducibilità

| ID campione di analisi | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | concordanza totale |
|----------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------------|
| Neg. (MSSE) | 100 (20/20) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (60/60) |
| SA pos. moderato ^a | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (60/60) |
| MRSA1 pos. moderato ^a | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 100% (60/60) |
| MRSA2 pos. moderato ^a | 100% (20/20) | 100% (20/20) | 95% (19/20) | 98,3% (59/60) |
| % concordanza totale per sito | 100% (80/80) | 100% (80/80) | 98,8% (79/80) | 99,6% (239/240) |

^a 10X LoD

Tabella 14. Riepilogo dei risultati dei valori Ct per livello del campione e sonda

| Livello | Media | Dev. std | %CV |
|---------------------|-------|----------|------|
| SPC | | | |
| MRSA1 pos. moderato | 35,72 | 1,87 | 5,24 |
| MRSA2 pos. moderato | 36,29 | 2,66 | 7,34 |
| SA pos. moderato | 34,55 | 1,19 | 3,44 |
| NEG | 34,45 | 1,06 | 3,09 |
| spa | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. moderato | 29,52 | 1,30 | 4,40 |
| MRSA2 pos. moderato | 28,91 | 1,03 | 3,57 |
| SA pos. moderato | 30,59 | 0,91 | 2,99 |
| mecA | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. moderato | 29,78 | 1,28 | 4,29 |
| MRSA2 pos. moderato | 29,32 | 1,24 | 4,22 |
| SCCmec | | | |
| Livello | Media | Dev. std | %CV |
| MRSA1 pos. moderato | 31,49 | 1,26 | 3,99 |
| MRSA2 pos. moderato | 31,05 | 1,12 | 3,59 |

26 Riferimenti bibliografici

1. Bannerman TL. 2003 Chapter 28: Staphylococcus, Micrococcus, and Other Catalase-Positive Cocci that Grow Aerobically. Manual of clinical microbiology, 8th ed. ASM Press Washington, DC. Pages 384-404.
2. Mainous AG, Hueston WJ, Everett, et al. 2006. Nasal Carriage of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S aureus* in the United States, 2001-2002. An Family Medicine. 4(2):132-137.
3. 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.
4. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of Endemic Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. JAMA 282(19):1745-51.
5. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular Epidemiology of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. Emerging Infectious Diseases 7(2) 323-6.
6. Salgado CD et al. 2003. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Meta-analysis of Prevalence and Risk Factors. CID 36:131.
7. Donnio, P-Y, Février F, Bifani P, et al. 2007. Molecular and epidemiological evidence for the spread of multiresistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains in hospitals. Antimicrobial. Agents Chemother. 51: 4342 – 4350.
8. 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.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (ex National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (fare riferimento all'ultima edizione).
10. Ewig S, Schlochtermeyer M, Göke N, et al. 2002. Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions. Chest. 121:1486-1492.
11. RG Dotson and SK Pingleton. 1993. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. Chest. 103, 541-546.
12. Souweine B, Veber B, Bedos JP, et al. 1998. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments. Crit Care Med. Feb;26(2):236-244.
13. Kanegaye JT, Solimanzadeh P, Bradley JS, et al. 2001. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. Pediatrics. 108(5):1169-1174.
14. Brook I, Gober A. 2005. Effects of amoxicillin and cefdinir on nasopharyngeal bacterial flora. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. Sep;131:785-787.
15. Nadarajah J, et. al., Identification of different clonal complexes and diverse amino acid substitutions in penicillin-binding protein 2 (PBP2) associated with borderline oxacillin resistance in Canadian *Staphylococcus aureus* isolates. J of Med Micro (2006), 55: 1675-1683.
16. Ribeiro J, et. al., Misclassification of Susceptible Strains of *Staphylococcus aureus* as Methicillin-Resistant *S. aureus* by a rapid Automated Susceptibility Testing System. (1999), 37: 1619-1620.
17. REGOLAMENTO (EO) N. 1272/2008 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 16 dicembre 2008 relativo alla classificazione, all'etichettatura e all'imballaggio delle sostanze e delle miscele che modifica e abroga. Elenco delle frasi di prudenza, direttive 67/548/CEE e 1999/CE (che reca modifica al regolamento (EO) n. 1907/2006).
18. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).

27 Ubicazione delle sedi centrali Cepheid

Sede centrale globale

Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefono: + 1 408 541 4191
Fax: + 1 408 541 4192
www.cepheid.com

Sede centrale europea

Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefono: + 33 563 825 300
Fax: + 33 563 825 301
www.cepheidinternational.com

28 Assistenza tecnica

Prima di contattare il supporto tecnico 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, il codice riportato sull'etichetta di servizio del computer

Stati Uniti d'America





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 Supporto Tecnico di Cepheid sono disponibili nel sito www.cepheid.com/en/support/contact-us.

29 Tabella dei simboli

| Simbolo | Significato |
|---|--|
|  | Numero di catalogo |
|  | <i>Dispositivo medico diagnostico in vitro</i> |
|  | Non riutilizzare |
|  | Codice lotto |

| Simbolo | Significato |
|---|---|
|  | Consultare le istruzioni per l'uso |
|  | Avviso |
|  | Produttore |
|  | Paese di produzione |
|  | Contenuto sufficiente per <i>n</i> test |
| CONTROL | Controllo |
|  | Data di scadenza |
| CE | Marchio CE - Conformità europea |
|  | Limiti di temperatura |
|  | Attenzione |
|  | Rischi biologici |
| CH REP | Mandatario in Svizzera |
|  | Importatore |



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna,
Sweden



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



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



30 Cronologia delle revisioni

| Sezione | Descrizione della modifica |
|----------------------------|--|
| Tabella dei simboli | Aggiunta dei simboli CH REP e Importatore e aggiunta di descrizioni nella tabella dei simboli. Aggiunta dei simboli CH REP e Informazioni sull'importatore con l'indirizzo svizzero. |
| Cronologia delle revisioni | Aggiornamento della tabella Cronologia delle revisioni. |