

Xpert[®] MRSA NxG

REF GXMRSA-NXG-CE-10

REF GXMRSA-NXG-CE-120

Istruzioni per l'uso

CE **IVD**

Dichiarazioni relative a marchi di fabbrica, brevetti e copyright

Trademark Patents and Copyright Statements

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

All other trademarks are the property of their respective owners.

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 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.

© 2016–2023 Cepheid.

See Revision History for a description of changes.

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 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 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.

© 2016–2023 Cepheid.

Per una descrizione delle modifiche apportate, vedere Sezione 25.

Xpert MRSA NxG

Solo per uso diagnostico *in vitro*.

1 Nome registrato

Xpert® MRSA NxG

2 Nome comune o usuale

Test Xpert MRSA NxG

3 Destinazione d'uso

Il test Xpert MRSA NxG, eseguito su , è un test diagnostico qualitativo *in vitro* indicato per il rilevamento del DNA dello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) direttamente da tamponi nasali di pazienti a rischio di colonizzazione nasale. L'analisi utilizza la reazione a catena della polimerasi (PCR) real time automatizzata per l'amplificazione di bersagli specifici del DNA dell'MRSA e sonde di ibridizzazione fluorogeniche a bersaglio specifico, per il rilevamento in tempo reale del DNA amplificato. Il test Xpert MRSA NxG è previsto come ausilio per la prevenzione e il controllo delle infezioni da MRSA in ambienti sanitari. Il test Xpert MRSA NxG non è previsto per la diagnosi, la guida o il monitoraggio del trattamento di infezioni da MRSA, né tantomeno è utilizzabile per ottenere risultati in merito alla sensibilità alla meticillina. Un risultato negativo non preclude la colonizzazione nasale da MRSA. Sono necessarie colture concomitanti mirate al recupero degli organismi per la tipizzazione epidemiologica o per ulteriori test di sensibilità.

4 Riepilogo e spiegazione

Lo *Staphylococcus aureus* (SA) è un patogeno umano opportunistico ben documentato in grado di causare infezioni a livello comunitario e correlate all'assistenza sanitaria. È uno dei principali patogeni responsabili delle infezioni correlate all'assistenza sanitaria, in grado di causare vari tipi di patologie, tra cui batteriemia, polmonite, osteomielite, endocardite acuta, sindrome da shock tossico, intossicazioni alimentari, miocardite, sindrome della pelle ustionata, carbonchio, pustole ed accessi.¹

Nei primi anni cinquanta, l'acquisizione e la diffusione dei plasmidi che codificano la beta-lattamasi ostacolarono l'efficacia della penicillina nel trattamento delle infezioni da *S. aureus* (SA). Nel 1959 fu introdotta la meticillina, un tipo di penicillina semi-sintetica. Entro il 1960, tuttavia, furono identificati ceppi di SA resistenti alla meticillina (MRSA). Oggi è noto che la resistenza viene conferita quando lo SA acquisisce il complesso genico *mec* della cassetta cromosomica stafilococcica (SCC) contenente *mecA* o *mecC*. L'MRSA provoca infezioni sia in ambito sanitario sia in ambito comunitario, che evolvono in morbilità e mortalità significative. Per la batteriemia da MRSA è stata riportata una mortalità attribuibile del 33%. Nel tentativo di limitare la diffusione di queste infezioni, sono state sviluppate e implementate strategie e politiche di controllo in svariati ambiti sanitari. Il controllo dell'MRSA è uno dei principali obiettivi della maggior parte dei programmi di prevenzione delle infezioni nosocomiali.¹⁻⁵ Attualmente, il metodo standard per il rilevamento di MRSA è la coltura, la quale può richiedere diversi giorni per un risultato definitivo. Uno studio condotto negli Stati Uniti fra i pazienti degli Ospedali per i reduci ha mostrato che l'adozione di uno screening universale dei pazienti volto a individuare la colonizzazione nasale da MRSA condotto al momento del ricovero come parte di una serie di misure di controllo delle infezioni, ha avuto un impatto significativo nel ridurre le infezioni da MRSA a livello ospedaliero.⁶

5 Principio della procedura

Il test Xpert MRSA NxG viene eseguito su . Il consente di automatizzare e integrare la preparazione dei campioni, l'estrazione e l'amplificazione degli acidi nucleici e il rilevamento delle sequenze bersaglio in campioni semplici o complessi, utilizzando i saggi di PCR real time. 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 del sistema, consultare la documentazione: *GeneXpert Dx System Operator Manual* o *GeneXpert Infinity System Operator Manual*.

Il test Xpert MRSA NxG include reagenti per il rilevamento dell'MRSA. La cartuccia include inoltre un controllo per il trattamento dei campioni (SPC) e un controllo per la verifica della sonda (PCC). L'SPC serve a controllare l'idoneità del trattamento del campione e a monitorare la presenza di inibitori nella reazione della PCR. Il PCC verifica la reidratazione dei reagenti, il riempimento delle provette della PCR nelle cartucce, l'integrità delle sonde e la stabilità dei coloranti.

I primer e le sonde del test Xpert MRSA NxG rilevano le sequenze proprietarie per la resistenza alla meticillina/oxacillina (geni *mecA* e *mecC*), nonché la *SCCmec*, che è inserita nel cromosoma di SA in corrispondenza del sito *attB*.

Una funzione di termine anticipato del saggio (Early Assay Termination, EAT) fornisce risultati positivi se il DNA bersaglio raggiunge una soglia predeterminata prima del completamento di tutti i 40 cicli di PCR. Quando i livelli bersaglio dell'MRSA (*mecA/mecC* e *SCCmec*) sono sufficientemente alti da generare valori Ct molto precocemente, la curva di amplificazione del controllo SPC non verrà osservata e i relativi risultati non verranno riportati.

6 Reagenti e strumenti

6.1 Materiali in dotazione

Il kit del test Xpert MRSA NxG (GXMRSA-NXG-CE-10 o GXMRSA-NXG-CE-120) contiene reagenti sufficienti per il trattamento, rispettivamente, di 10 o 120 campioni. Il contenuto dei kit è il seguente.

Cartucce Xpert MRSA NxG con provette di reazione integrate	10 per kit	120 per kit
• Microsfera 1, microsfera 2 e microsfera 3 (liofilizzate)	1 di ciascuna per cartuccia	1 di ciascuna per cartuccia
• Reagente 1	3,0 ml per cartuccia	3,0 ml per cartuccia
• Reagente 2 (idrossido di sodio)	3,5 ml per cartuccia	3,5 ml per cartuccia
Reagente di eluizione Xpert MRSA NxG	10 x 2,0 ml per flaconcino	120 x 2,0 ml per flaconcino
(Tiocianato di guanidinio)		
CD	1 per kit	1 per kit
• File di definizione del saggio (ADF)		
• Istruzioni per l'importazione di ADF nel software		
• Istruzioni per l'uso (foglietto illustrativo)		

Nota Le schede dati di sicurezza (SDS) sono disponibili nel sito www.cepheid.com o www.cepheidinternational.com sotto la scheda **SUPPORTO** (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 Xpert MRSA NxG 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 il coperchio della cartuccia solo immediatamente prima di eseguire il test.
- Il reagente di eluizione è un liquido incolore. Non usare il reagente di eluizione se appare scolorito.

6.3 Materiali necessari ma non forniti

- o (il numero di catalogo varia a seconda della configurazione): strumento GeneXpert, computer con software proprietario GeneXpert versione 4.3 o successiva, 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.
- Miscelatore vortex
- Tamponi per il prelievo dei campioni di analisi, come i tamponi forniti con il dispositivo di prelievo dei campioni Cepheid (cod. prod. 900-0370, tampone in rayon doppio in mezzo di trasporto liquido Stuart) o il tampone doppio in rayon e i sistemi di trasporto Copan (139C LQ STUART) o il sistema di prelievo e trasporto su tampone di eluizione (ESwab) con liquido Amies (Copan 480C, Copan 480CE o kit di prelievo ESwab BD, cod. prod. 220245).
- Pipetta per il trasferimento del campione di analisi ESwab™, come la pipetta monouso sterile di trasferimento con volume esatto Poly-Pipets da 300 µl (cod. prod. 300-8533) o un dispositivo equivalente.
- Pipette di trasferimento sterili monouso per il trasferimento del reagente di eluizione Xpert MRSA NxG.
- Garza sterile

6.4 Materiali disponibili non in dotazione

- Controllo negativo per MRSA NATrol™, ZeptoMetrix Corporation, numero di catalogo NATMSSE-6MC (*Staphylococcus epidermidis* meticillino-sensibile inattivato)
- Controllo positivo per MRSA NATrol, ZeptoMetrix Corporation, numero di catalogo NATMRSA-6MC (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente inattivato)

7 Avvertenze e precauzioni

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- 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 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)⁷ e l'istituto per gli standard clinici e di laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute).⁸
- Attenersi alle procedure di sicurezza del proprio istituto per l'utilizzo e la manipolazione di sostanze chimiche e campioni biologici.
- Non sostituire i reagenti del test Xpert MRSA NxG con altri reagenti.
- Non aprire il coperchio della cartuccia del test Xpert MRSA NxG fino a quando non si è pronti ad aggiungere il campione.
- Non utilizzare una cartuccia che sia caduta dopo essere stata estratta dalla confezione.
- Non agitare la cartuccia. Se la cartuccia cade o viene agitata dopo l'apertura del coperchio, si potrebbero ottenere risultati non validi.
- Non applicare l'etichetta con l'ID campione sul coperchio della cartuccia o sull'etichetta del codice a barre.
- Ciascuna cartuccia monouso del test Xpert MRSA NxG viene usata per l'esecuzione di un singolo test. Non riutilizzare le cartucce usate.
- Non utilizzare una cartuccia la cui provetta di reazione è danneggiata.

- Indossare camice da laboratorio e guanti puliti. Cambiare i guanti quando si passa da un campione all'altro durante il trattamento dei campioni.
- Nel caso in cui l'area di lavoro o le apparecchiature vengano contaminate dai campioni o dai controlli, pulire a fondo le superfici interessate con una soluzione diluita 1:10 di candeggina per uso domestico; ripetere quindi la pulizia con una soluzione di etanolo al 70%. Asciugare completamente le superfici di lavoro prima di continuare.
- 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 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.
- L'affidabilità dei risultati dipende dall'uso di adeguate modalità di prelievo, trasporto, conservazione e trattamento dei campioni di analisi. Un campione di analisi che sia stato prelevato, manipolato o conservato in modo improprio, un errore tecnico, lo scambio di campioni o la presenza di un numero di organismi nel campione di analisi inferiore al limite di rilevamento del test possono produrre risultati erranei. Per evitare risultati erranei, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni riportate nel foglietto illustrativo e nel *GeneXpert System Operator Manual*.
- L'esecuzione del test Xpert MRSA NxG fuori dagli intervalli di tempo e temperatura consigliati può generare risultati erranei o non validi. I saggi che non sono stati eseguiti negli intervalli specificati dovranno essere ripetuti.

8 Pericoli chimici^{9,10}

- 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.

9 Raccolta, trasporto e conservazione dei campioni di analisi

9.1 Prelievo dei campioni di analisi

Per il prelievo dei campioni di analisi su tampone nasale con un dispositivo di prelievo e trasporto consigliato (fare riferimento alla Sezione 6.3), attenersi alle linee guida dell'istitutoe/o alle seguenti istruzioni:

- Quando si usano i *tamponi doppi in rayon*, tenerli entrambi sempre fissati al cappuccio rosso. Mantenere il cappuccio del tampone con entrambi i tamponi fissati, e prelevare il campione da una narice alla volta. Inserire i campioni di analisi su tampone doppio nella provetta di trasporto contenente il mezzo di trasporto liquido Stuart.

oppure

- Quando si usa l'*ESwab*, prelevare il campione di analisi nasale da entrambe le narici una alla volta con lo stesso tampone. Introdurre il tampone nella provetta di trasporto contenente il mezzo di trasporto liquido Amies.

9.2 Trasporto e conservazione dei campioni di analisi

Prima dell'uso, mantenere adeguate condizioni di trasporto e conservazione dei campioni di analisi su tampone, per garantirne l'integrità. La stabilità dei campioni di analisi in condizioni di spedizione e conservazione diverse da quelle consigliate nella Tabella 1 riportata qui sotto non è stata valutata con il test Xpert MRSA NxG.

Tabella 1. Condizioni di trasporto e conservazione dei campioni di analisi

Dispositivo di prelievo del campione di analisi	Temperatura di trasporto e conservazione dei campioni di analisi (°C)	Tempo di conservazione dei campioni di analisi
Rayon (doppio Cepheid) o ESwab	15 °C - 30 °C	Fino a 24 ore
	2 °C - 8 °C	Fino a 7 giorni

10 Procedura

10.1 Preparazione della cartuccia

Importante

Collocare la cartuccia all'interno dello strumento GeneXpert entro 30 minuti dall'aggiunta del reagente di eluizione alla cartuccia.

1. Estrarre una cartuccia e il flaconcino di reagente di eluizione dal kit del test Xpert MRSA NxG.

2. Inserire il campione nella cartuccia nel modo seguente:

Tamponi doppi

- Rimuovere i tamponi dal contenitore di trasporto. Per l'esecuzione dell'analisi utilizzare solo uno dei tamponi. Il secondo tampone può servire per ripetere l'analisi e deve essere conservato in base a quanto riportato nella Tabella 1.
- Introdurre il tampone nel flaconcino contenente il reagente di eluizione, spezzare il tampone in corrispondenza dell'apposito segno riportato sull'asta del tampone.

Nota

Avvolgere una garza sterile (non fornita in dotazione) attorno all'asta del tampone e all'imboccatura del flaconcino del reagente di eluizione per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

OPPURE

ESwab

- Miscelare su vortex ad alta velocità per 5 secondi il mezzo di trasporto liquido Amies contenente il campione su tampone per rilasciare il campione dalla punta del tampone e disperderlo uniformemente nel mezzo di trasporto liquido.

- b) Utilizzando una pipetta di trasferimento con volume esatto (non in dotazione), trasferire 300 µl di campione liquido nel flaconcino del reagente di eluizione.
3. Chiudere il tappo del flaconcino del reagente di eluizione e miscelare su vortex ad alta velocità per 10 secondi.
4. Aprire il coperchio della cartuccia. Con una pipetta di trasferimento (non in dotazione), trasferire l'intero contenuto del flaconcino del reagente di eluizione nella camera per il campione della cartuccia del test Xpert MRSA NxG. Vedere la Figura 1.



**Camera dei campioni
(grande apertura)**

Figura 1. Cartuccia (vista dall'alto)

5. Chiudere il coperchio della cartuccia e avviare l'analisi.

10.2 Avvio del test

Importante Se si sta utilizzando un *sistema GeneXpert Dx*, prima di iniziare il test verificare che il sistema stia eseguendo il software GeneXpert Dx versione 4.7b o superiore e che nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto.

Importante Se si sta utilizzando un *sistema GeneXpert Infinity*, prima di iniziare il test verificare che il sistema stia eseguendo il software Xpertise versione 6.4b o superiore e che nel software sia stato importato il file di definizione del saggio corretto.

In questa sezione sono elencati i passaggi principali di esecuzione del test. Per istruzioni dettagliate, consultare il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Dx* o il *Manuale dell'operatore del sistema GeneXpert Infinity*, a seconda del modello utilizzato.

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

1. Accendere lo strumento GeneXpert.
 - Se si utilizza lo *strumento GeneXpert Dx*, accendere prima lo strumento e poi il computer. Il software GeneXpert si avvia automaticamente. Se ciò non dovesse accadere, fare doppio clic sull'icona del collegamento del software GeneXpert Dx sul desktop di Windows®.
 - oppure
 - Se si utilizza lo *strumento GeneXpert Infinity*, accenderlo. Il software Xpertise si avvia automaticamente. Se non si avvia, fare doppio clic sull'icona del collegamento 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 **sistema GeneXpert**, fare clic su **Crea analisi (Create Test)** (GeneXpert Dx) o **Ordini (Orders)** e **Ordina analisi (Order Test)** (Infinity). Viene visualizzata la finestra **Crea analisi (Create Test)**. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID paziente (Scan Patient ID Barcode)**.
4. Eseguire la scansione dell'ID paziente (Patient ID) o digitarlo. 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)** e in tutti i rapporti. Verrà visualizzata la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre dell'ID campione (Scan Sample ID Barcode)**.

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 del campione sarà associato ai risultati del test e riportato nella finestra **Visualizza risultati (View Results)** e su tutti i rapporti. Si aprirà la finestra di dialogo **Esegui scansione del codice a barre della cartuccia (Scan Cartridge Barcode)**.
6. Eseguire la scansione del codice a barre della cartuccia. 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, ripetere il test con una cartuccia nuova. Se è stata eseguita la scansione del codice a barre della cartuccia nel software e il file di definizione del saggio non è disponibile, apparirà una schermata in cui si indica che il file di definizione del saggio non è stato caricato nel sistema. Se compare tale schermata, contattare il Supporto Tecnico di Cepheid.

7. Fare clic su **Avvia analisi (Start Test)** (GeneXpert Dx) o **Inoltra (Submit)** (Infinity). Se richiesto, digitare la propria password nella finestra di dialogo visualizzata.
8. Per il sistema *GeneXpert Infinity*, posizionare la cartuccia sul nastro trasportatore. La cartuccia viene caricata automaticamente, il test viene eseguito e la cartuccia usata viene quindi 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 di campioni di analisi attenendosi alla prassi standard del proprio presidio.

11 Visualizzazione e stampa dei risultati

In questa sezione sono elencati i passaggi principali per la visualizzazione e la 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*, a seconda del modello utilizzato.

1. Per visualizzare i risultati, fare clic sull'icona **Visualizza risultati (View Results)**.
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.

12 Controlli qualità incorporati

Ciascun test comprende un controllo per il trattamento dei campioni e un controllo per la verifica della sonda.

- **Controllo per il trattamento dei campioni (SPC)** – Assicura che il campione sia stato trattato correttamente. L'SPC verifica che sia avvenuta la lisi dei batteri se gli organismi sono presenti e verifica l'adeguatezza del trattamento del campione. Questo controllo rileva inoltre l'inibizione del saggio di PCR in tempo reale associata al campione, garantisce che le condizioni di reazione della PCR (temperatura e tempo) siano adeguate alla reazione di amplificazione e che i reagenti per la 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 di PCR, il sistema GeneXpert misura il segnale di fluorescenza emesso dalle sonde, allo scopo di monitorare la reidratazione delle microsferi, 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.
- **Controlli esterni** – I controlli esterni descritti in Sezione 6.4 sono disponibili ma non vengono forniti in dotazione e possono essere utilizzati conformemente alle organizzazioni di accreditamento locali, nazionali e regionali, se applicabile.

Per eseguire un controllo con il test Xpert MRSA NxG, procedere nel modo seguente.

1. Agitare su vortex il controllo NATrol per 5-10 secondi.
2. Pipettare 100 µl di controllo NATrol in 2 ml di reagente di eluizione.
3. Agitare su vortex il flaconcino del reagente di eluizione per 5-10 secondi.

4. Utilizzare una pipetta di trasferimento (non in dotazione) per trasferire l'intero contenuto del flaconcino del reagente di eluizione nella camera per il campione della cartuccia.
5. Chiudere il coperchio della cartuccia e iniziare il test attenendosi alle istruzioni riportate nella Avvio del test.

13 Interpretazione dei risultati

I risultati vengono interpretati dal sistema GeneXpert a partire dai segnali fluorescenti misurati e dagli algoritmi di calcolo incorporati e vengono visualizzati nella finestra **Visualizza risultati (View Results)**. I risultati possibili sono riportati nella tabella seguente.

Tabella 2. Risultati del test Xpert MRSA NxG e interpretazione

Risultato	Interpretazione
MRSA RILEVATO (DETECTED) Vedere la Figura 2.	Rilevato DNA dell'MRSA. <ul style="list-style-type: none"> • MRSA RILEVATO (DETECTED): i bersagli dell'MRSA, mec (<i>mecA/mecC</i>) e SCCmec, hanno un ciclo soglia (Ct) compreso nell'intervallo valido. • SPC – NA (non applicabile). Se l'MRSA viene rilevato, il segnale dell'SPC non fa parte dell'algoritmo per l'interpretazione dei risultati perché il segnale dell'SPC può essere soppresso a causa della competizione con mec (<i>mecA/mecC</i>) e SCCmec. • Verifica della sonda – AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED) Vedere la Figura 3. Vedere la Figura 4. Vedere la Figura 5.	Il DNA dell'MRSA non è stato rilevato <ul style="list-style-type: none"> • MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED): Scenari <ul style="list-style-type: none"> • Il DNA bersaglio per SCCmec non è stato rilevato e il DNA bersaglio per mec (<i>mecA/mecC</i>) non è stato rilevato-Figura 3 • Il DNA bersaglio per SCCmec non è stato rilevato e il DNA bersaglio per mec (<i>mecA/mecC</i>) è stato rilevato-Figura 4 • Il DNA bersaglio per SCCmec è stato rilevato e il DNA bersaglio per mec (<i>mecA/mecC</i>) non è stato rilevato-Figura 5 • SPC: AMMESSO (PASS); SPC ha un valore Ct compreso nell'intervallo valido e sia mec (<i>mecA/mecC</i>) sia SCCmec del DNA bersaglio non sono stati rilevati. Oppure, se mec (<i>mecA/mecC</i>) o SCCmec mostrano un valore Ct valido, il risultato dell'SPC viene ignorato. • Verifica della sonda — AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
NON VALIDO (INVALID) Vedere la Figura 6.	La presenza o l'assenza del DNA bersaglio dell'MRSA (<i>mecA/mecC</i> o SCCmec) non può essere determinata. Usare le istruzioni riportate nella Sezione 15 per ripetere il test. <ul style="list-style-type: none"> • IL DNA bersaglio per SCCmec non è stato rilevato e il DNA bersaglio per mec (<i>mecA/mecC</i>) non è stato rilevato. • SPC: RESPINTO (FAIL); il Ct dell'SPC non è compreso nell'intervallo valido. • PCC: AMMESSO (PASS); tutti i risultati della verifica della sonda sono validi.
ERRORE (ERROR)	La presenza o l'assenza del DNA bersaglio dell'MRSA (<i>mecA/mecC</i> o SCCmec) non può essere determinata. Usare le istruzioni riportate nella Sezione 15 per ripetere il test. <ul style="list-style-type: none"> • mec (<i>mecA/mecC</i>): NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SCCmec: NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SPC NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • PCC: RESPINTO (FAIL)*; uno o più risultati della verifica della sonda non sono riusciti. <p>* Se la verifica della sonda ha avuto esito positivo, l'errore è stato causato da un guasto in un componente del sistema.</p>

Risultato	Interpretazione
NESSUN RISULTATO (NO RESULT)	<p>La presenza o l'assenza del DNA bersaglio dell'MRSA (mecA/mecC o SCCmec) non può essere determinata. Seguire le istruzioni in Sezione 15. NESSUN RISULTATO (NO RESULT) indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mec (mecA/mecC): NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SCCmec: NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • SPC: NESSUN RISULTATO (NO RESULT) • PCC: NA (non applicabile). Errore attribuibile al superamento dell'intervallo accettabile da parte del limite massimo di pressione, che determina l'interruzione della sessione prima della verifica della sonda.

Nota Le schermate mostrate in Figura 2, Figura 3, Figura 4, Figura 5 e Figura 6 sono esempi ricavati da un con software GeneXpert Dx.

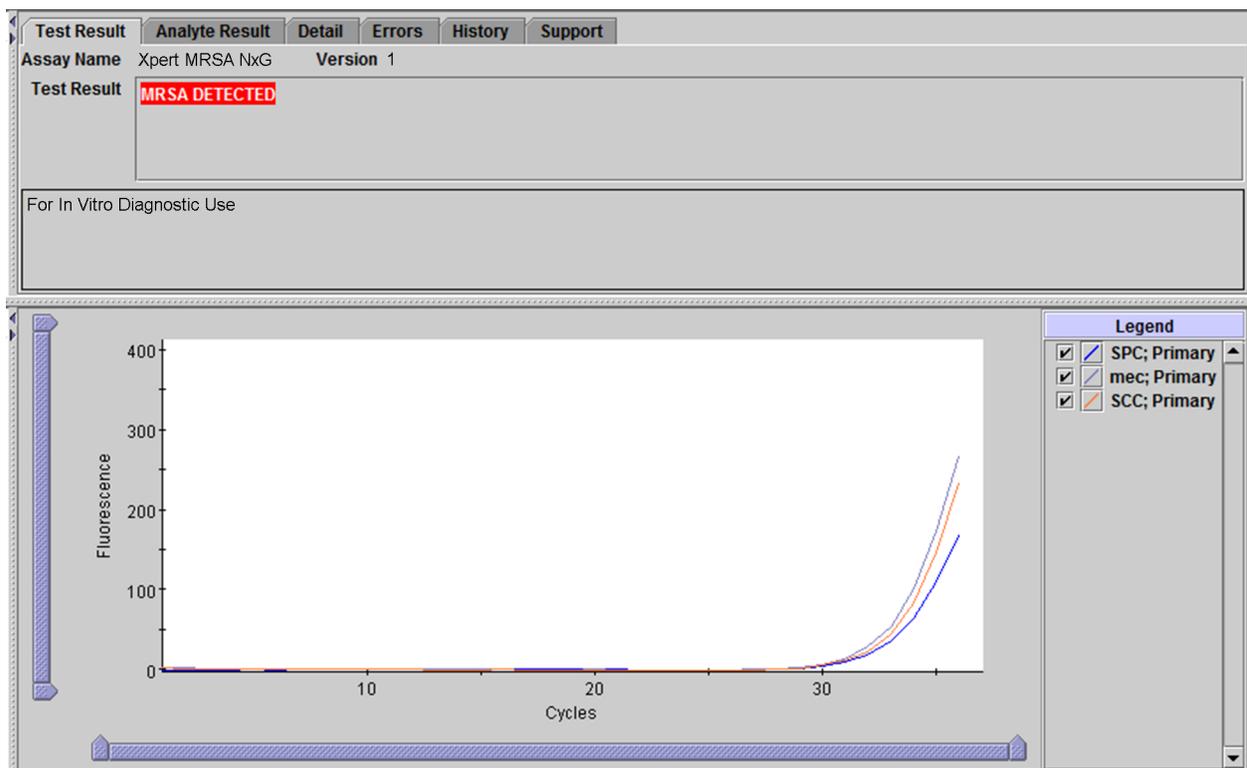


Figura 2. Esempio di risultato MRSA RILEVATO

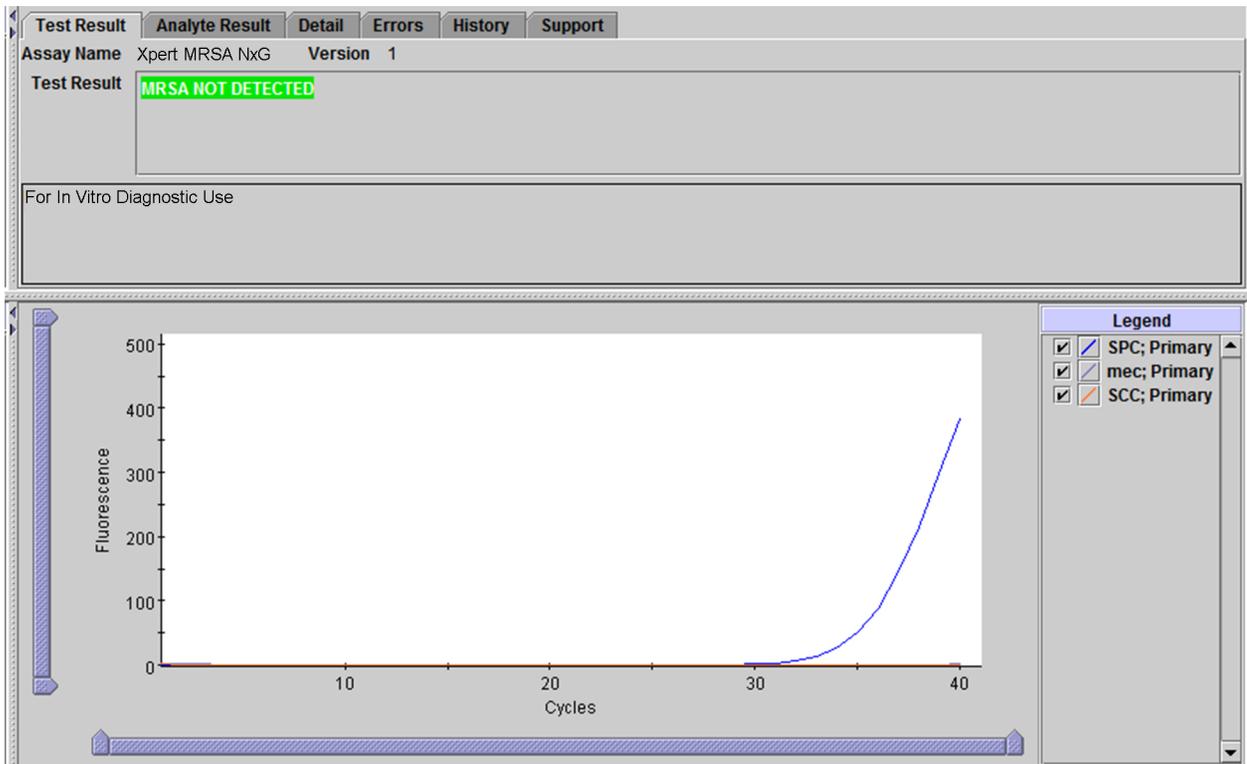


Figura 3. Esempio di risultato MRSA NON RILEVATO

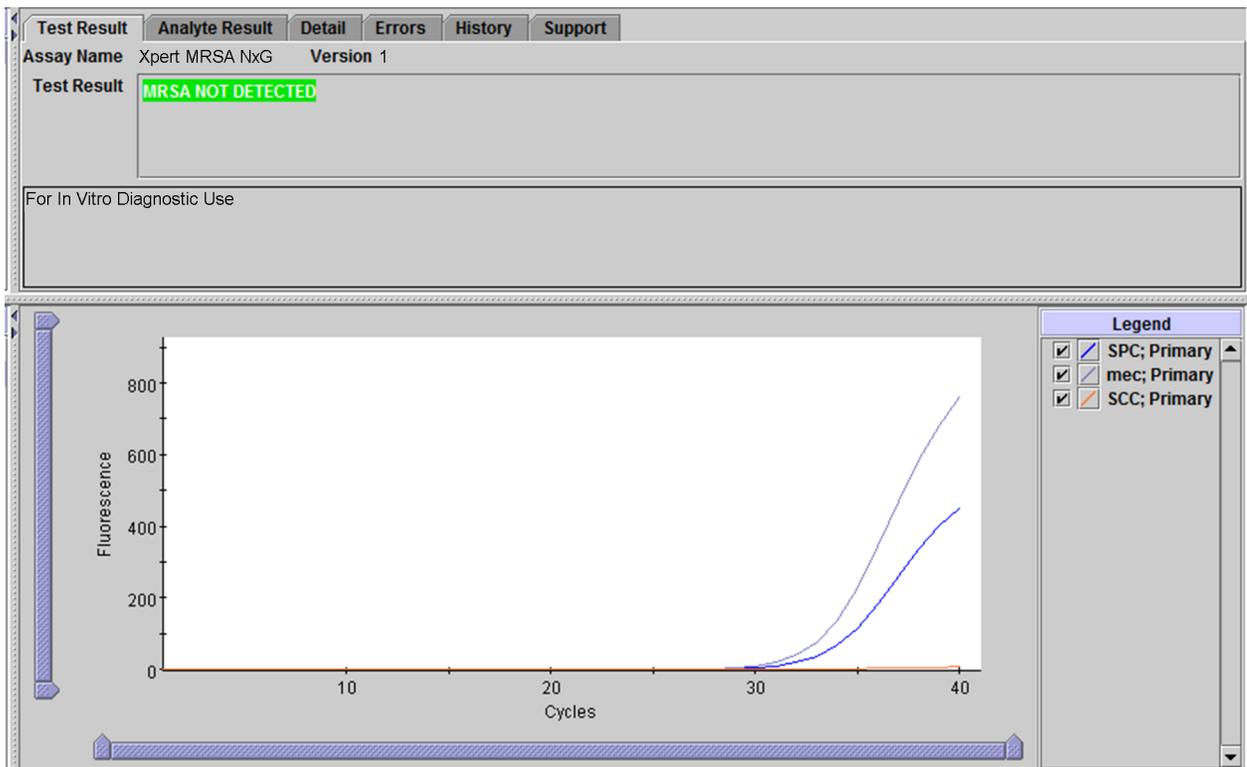


Figura 4. Esempio di risultato MRSA NON RILEVATO

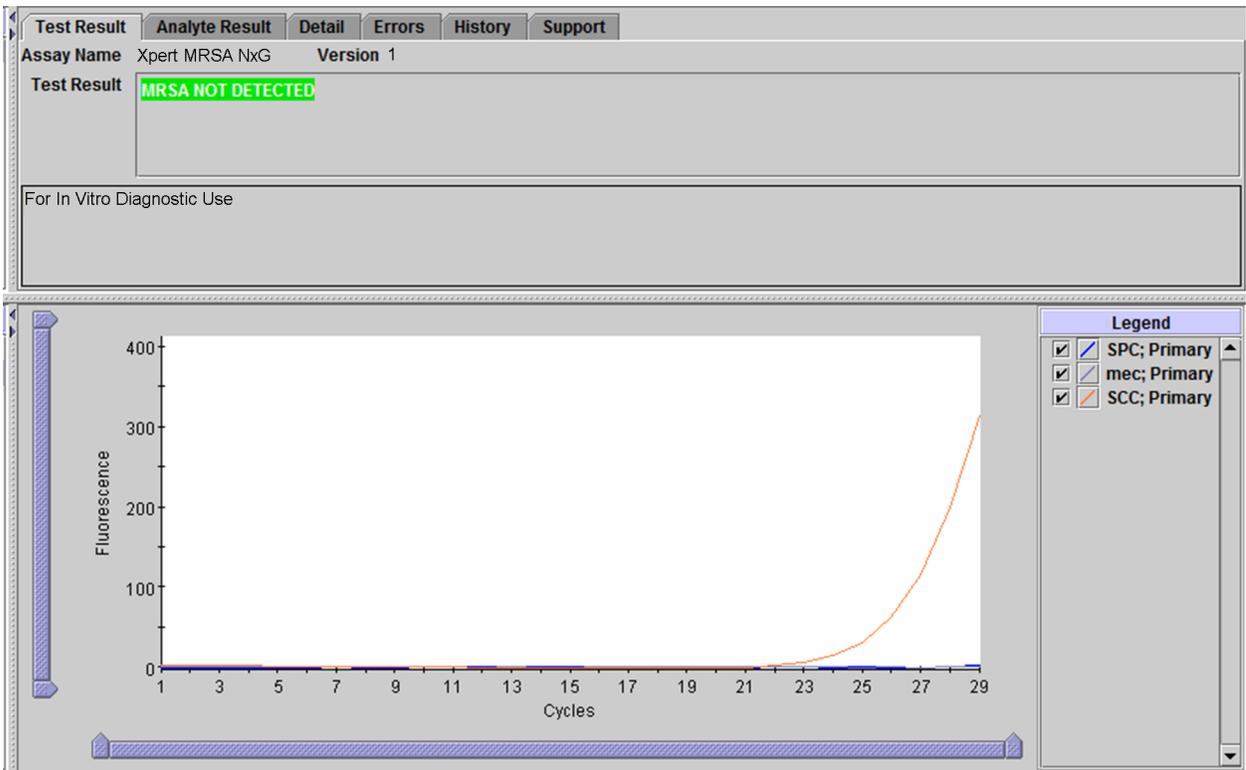


Figura 5. Esempio di risultato MRSA NON RILEVATO

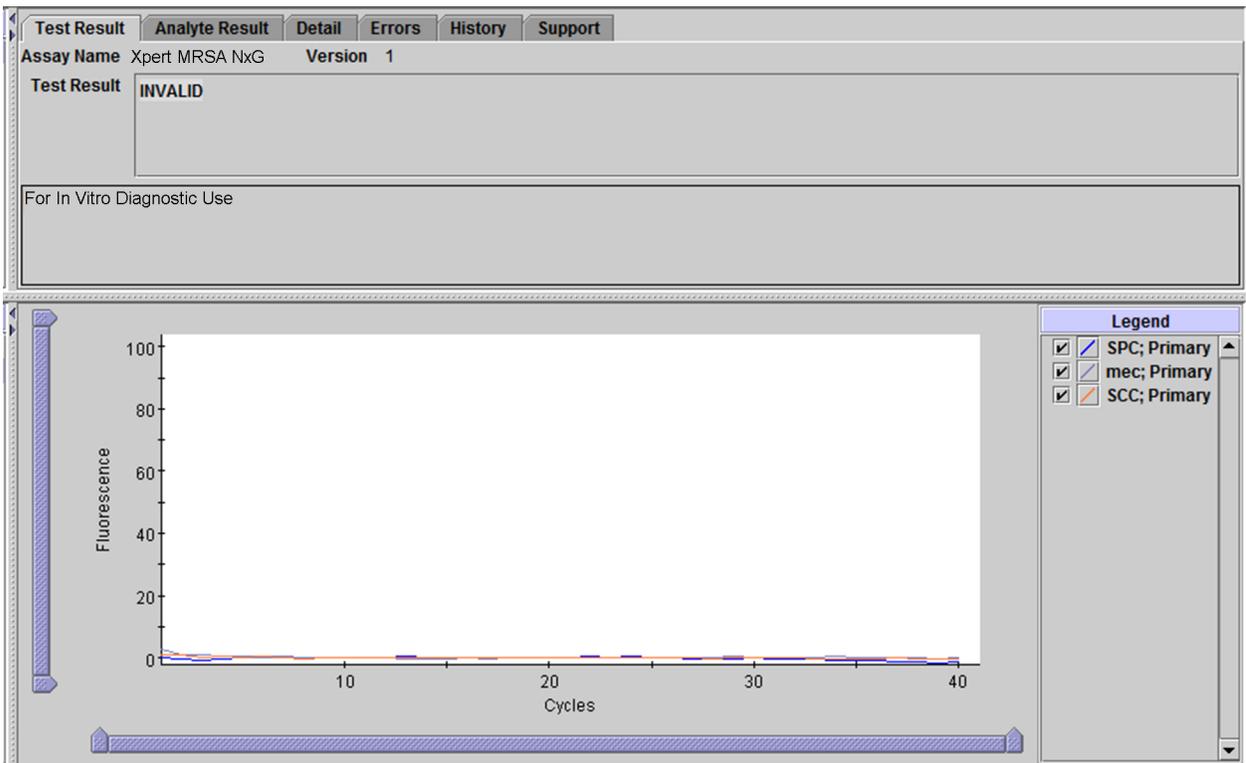


Figura 6. Esempio di risultato NON VALIDO

14 Motivi per ripetere il test

Il campione di analisi deve essere ritestato se dalla prima analisi si ottiene uno dei seguenti risultati. Ripetere il test secondo le istruzioni riportate nella Sezione 15.

- 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 o che sono stati superati i limiti della pressione massima.
- **NESSUN RISULTATO (NO RESULT)** indica che i dati raccolti sono insufficienti. Ad esempio, l'operatore ha interrotto un test che era in esecuzione oppure si è verificata un'interruzione di alimentazione.
- Se un controllo esterno non sortisce l'esito desiderato, ripetere il test di controllo esterno e/o contattare il Supporto Tecnico di Cepheid per ricevere assistenza.

15 Procedura di ripetizione del test

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

1. Estrarre la cartuccia e un flaconcino di reagente di eluizione dal kit del test Xpert MRSA NxG.
2. Inserire il campione nella cartuccia nel modo seguente:

Tamponi doppi

- a) Rimuovere il tampone rimasto dal contenitore di trasporto.
- b) Introdurre il tampone nel flaconcino contenente il reagente di eluizione, spezzare il tampone in corrispondenza dell'apposito segno riportato sull'asta del tampone.

Nota

Avvolgere una garza sterile (non fornita in dotazione) attorno all'asta del tampone e all'imboccatura del flaconcino del reagente di eluizione per ridurre al minimo il rischio di contaminazione.

OPPURE

ESwab

- a) Miscelare su vortex ad alta velocità per 5 secondi il mezzo di trasporto liquido Amies residuo contenente il campione su tampone per dispensare il campione uniformemente nel mezzo di trasporto liquido.
 - b) Utilizzando una pipetta di trasferimento (non in dotazione), trasferire 300 µl di campione liquido nel flaconcino del reagente di eluizione.
3. Chiudere il tappo del flaconcino del reagente di eluizione e miscelare su vortex ad alta velocità per 10 secondi.
 4. Aprire il coperchio della cartuccia. Con una pipetta di trasferimento (non in dotazione), trasferire l'intero contenuto del flaconcino del reagente di eluizione nella camera per il campione della cartuccia del test Xpert MRSA NxG. Vedere la Figura 1.
 5. Chiudere il coperchio della cartuccia e avviare l'analisi.

16 Limitazioni

- Per evitare risultati erranei, è necessario attenersi scrupolosamente alle istruzioni riportate in questo foglietto illustrativo e nei foglietti illustrativi dei dispositivi per il prelievo dei campioni Cepheid (dispositivo Cepheid per il prelievo dei campioni, tampone doppio in rayon e sistemi di trasporto Copan, sistema di prelievo e trasporto su tampone di eluizione con Amies liquido (ESwab)).
- Le prestazioni del test Xpert MRSA NxG non sono state valutate in pazienti di età inferiore a due anni.
- Il test Xpert MRSA NxG non è indicato per la diagnosi, la guida o il monitoraggio del trattamento delle infezioni da MRSA, né per determinare la sensibilità alla meticillina.
- Come nel caso di molti test diagnostici, i risultati del test Xpert MRSA NxG devono essere interpretati insieme ad altri dati clinici e di laboratorio a disposizione del medico e utilizzati in aggiunta agli sforzi messi in atto per il controllo delle infezioni nosocomiali, allo scopo di identificare i pazienti che necessitano di precauzioni particolari. I risultati non devono essere utilizzati per guidare o monitorare il trattamento delle infezioni da MRSA.
- Un risultato positivo del test non indica necessariamente la presenza di microrganismi vitali. Può comunque essere indicativo della presenza di MRSA.

- Un risultato negativo non esclude la possibilità di colonizzazione nasale perché i risultati del test potrebbero essere stati influenzati dal prelievo inadeguato dei campioni di analisi, da un errore tecnico, dallo scambio di campioni o dal fatto che il numero di organismi presenti nel campione sia inferiore al limite di rilevamento del test.
- Sono necessarie colture concomitanti mirate al recupero degli organismi per la tipizzazione epidemiologica o per ulteriori test di sensibilità.
- Il test Xpert MRSA NxG fornisce risultati qualitativi. Non è possibile desumere alcuna correlazione tra la grandezza del valore Ct e il numero di cellule presenti in un campione infetto.
- Mutazioni o polimorfismi nucleotidici nelle regioni leganti il primer o la sonda possono compromettere il rilevamento di varianti nuove o sconosciute di MRSA, con un conseguente risultato falso negativo.
- Un risultato positivo del test Xpert MRSA NxG non indica necessariamente la non riuscita dell'intervento di eradicazione, data la possibile persistenza di DNA non vitale. Un risultato negativo successivo a un precedente risultato positivo del test potrebbe indicare o meno la riuscita dell'intervento di eradicazione.
- Il rilevamento dell'MRSA dipende dalla quantità di DNA presente nel campione, pertanto l'affidabilità dei risultati dipende dall'adeguatezza delle metodiche di prelievo, manipolazione e conservazione del campione di analisi.
- Il test Xpert MRSA NxG può generare un risultato falso positivo per MRSA [**MRSA RILEVATO (DETECTED)**] all'analisi di un campione nasale con una miscela di organismi contenente sia stafilococco meticillino-resistente coagulasi-negativo sia SA con "cassetta vuota".
- Il test Xpert MRSA NxG può generare un risultato falso negativo [**MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED)**] nel caso di una co-colonizzazione contenente sia Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) sia Staphylococcus aureus (SA) con "cassetta vuota". Ciò può accadere in rari casi, quando il titolo di un organismo SA con "cassetta vuota" sia sostanzialmente più alto rispetto al titolo dell'organismo MRSA.
- Si potrebbe osservare interferenza con il saggio in presenza di Nasonex ($\geq 50\%$ v/v), Flonase ($\geq 50\%$ v/v) e Beconase ($\geq 40\%$ v/v).

17 Valori attesi

Nella tabella seguente è riportata la prevalenza complessiva dell'MRSA con il test Xpert MRSA NxG, osservata in campioni di analisi su tampone nasale prelevati in due studi clinici separati per il test Xpert MRSA NxG utilizzando tamponi in rayon ed ESwab.

Tabella 3. Prevalenza complessiva dell'MRSA osservata nell'analisi clinica

Dispositivo di prelievo del campione di analisi	Prevalenza complessiva dell'MRSA osservata con il test Xpert MRSA NxG in base al dispositivo di prelievo
Dispositivo per il prelievo dei campioni Cepheid (tampone in rayon)	12,8% (141/1103)
Sistema di prelievo e trasporto su tampone di eluizione con liquido Amies ESwab	12,9% (109/846)

18 Prestazioni cliniche

Le caratteristiche prestazionali del test Xpert MRSA NxG sono state determinate in due studi sperimentali prospettici multicentrici utilizzando campioni di analisi nasali prelevati da soggetti a rischio di colonizzazione nasale da S. aureus meticillino-resistente (MRSA). Nel primo studio, otto centri sperimentali negli USA e fuori dagli USA hanno analizzato il test Xpert MRSA NxG con tamponi nasali prelevati utilizzando il dispositivo per il prelievo dei campioni Cepheid (tampone in rayon). Nel secondo studio, sei centri sperimentali negli USA hanno analizzato il test Xpert MRSA NxG con tamponi nasali prelevati utilizzando il sistema di prelievo e trasporto su tampone di eluizione con liquido Amies ESwab. Negli studi e nelle analisi è stato incluso non più di un campione di analisi per soggetto.

I risultati del test Xpert MRSA NxG sono stati confrontati con i risultati della coltura di riferimento e con i risultati sulla sensibilità.

Il metodo di riferimento comparativo comprendeva sia una coltura diretta su terreno cromogenico selettivo per l'MRSA sia una coltura arricchita. L'arricchimento del campione di analisi è stato eseguito in brodo tripticasi-soia (Trypticase Soy Broth, TSB) con cloruro di sodio al 6,5% seguito da una sottocoltura di TSB con NaCl al 6,5% su agar sangue (Blood Agar, BA) e terreno cromogenico selettivo per l'MRSA. L'identificazione delle presunte colonie di S. aureus dalle colonie di BA ed MRSA su piastre con terreno cromogenico selettivo è stata confermata con la colorazione di Gram, il test della catalasi e il

test della coagulasi. La presenza dell'MRSA è stata confermata dall'analisi della sensibilità con un disco di cefoxitina (30 µg). Il risultato ottenuto con il metodo di riferimento è stato considerato positivo per MRSA se la presenza dell'MRSA è stata confermata nella coltura diretta o nella coltura arricchita.

Risultati ottenuti con il test Xpert MRSA NxG rispetto al metodo di riferimento utilizzando il tampone in rayon

Un totale di 1103 campioni di analisi idonei prelevati con tampone in rayon sono stati analizzati con il test Xpert MRSA NxG e con il metodo di riferimento. Rispetto al metodo di riferimento, il test Xpert MRSA NxG ha dimostrato una sensibilità e una specificità, rispettivamente, del 91,0% e del 96,9% (Tabella 4). Per quanto riguarda la popolazione analizzata, il valore predittivo positivo (positive predictive value, PPV) per l'MRSA era del 78,7% e il valore predittivo negativo (negative predictive value, NPV) era del 98,9%.

Tabella 4. Test Xpert MRSA NxG con tampone in rayon rispetto al metodo di riferimento

	Metodo di riferimento			
	MRSA	Positivo	Negativo	Totale
Xpert MRSA NxG	Positivo	111	30 ^a	141
	Negativo	11 ^b	951	962
	Totale	122	981	1103
	Sensibilità:		91,0% (IC del 95%: 84,6-94,9)	
Specificità:		96,9% (IC del 95%: 95,7-97,8)		
PPV:		78,7% (IC del 95%: 71,3-84,7)		
NPV:		98,9% (IC del 95%: 98,0-99,4)		

^a 30/30 campioni di analisi con risultati falsi positivi per Xpert MRSA NxG erano anche negativi in coltura di MRSA dopo la ripetizione della sottocoltura del brodo di arricchimento.

^b 11/11 campioni di analisi con risultati falsi negativi per Xpert MRSA NxG erano positivi in coltura di MRSA dopo la ripetizione della sottocoltura del brodo di arricchimento.

Risultati ottenuti con il test Xpert MRSA NxG rispetto al metodo di riferimento utilizzando tamponi ESwab

Un totale di 846 campioni di analisi idonei prelevati con ESwab sono stati analizzati con il test Xpert MRSA NxG e con il metodo di riferimento. Rispetto al metodo di riferimento, il test Xpert MRSA NxG ha dimostrato una sensibilità e una specificità, rispettivamente, del 92,9% e del 97,6% (Tabella 5). Per quanto riguarda la popolazione analizzata, il valore predittivo positivo (positive predictive value, PPV) per l'MRSA era dell'83,5% e il valore predittivo negativo (negative predictive value, NPV) era del 99,1%.

Tabella 5. Test Xpert MRSA NxG con tampone ESwab rispetto al metodo di riferimento

	Metodo di riferimento			
	MRSA	Positivo	Negativo	Totale
Xpert MRSA NxG	Positivo	91	18 ^a	109
	Negativo	7 ^b	730	737
	Totale	98	748	846

	Metodo di riferimento
Sensibilità:	92,9% (IC del 95%: 86,0-96,5)
Specificità:	97,6% (IC del 95%: 96,2-98,5)
PPV:	83,5% (IC del 95%: 75,4-89,3)
NPV:	99,1% (IC del 95%: 98,1-99,5)

- a 17/18 campioni di analisi con risultati falsi positivi per Xpert MRSA NxG erano anche negativi in coltura di MRSA dopo la ripetizione della sottocoltura del brodo di arricchimento.
- b 6/7 campioni di analisi con risultati falsi negativi per Xpert MRSA NxG erano positivi in coltura di MRSA dopo la ripetizione della sottocoltura del brodo di arricchimento.

Risultati ottenuti con il test Xpert MRSA NxG rispetto al metodo di riferimento per il tampone in rayon e il tampone ESwab combinati

La Tabella 6 mostra le analisi di sensibilità e specificità dei risultati combinati del test Xpert MRSA NxG con tampone in rayon e con tampone ESwab rispetto al metodo di riferimento.

Tabella 6. Test Xpert MRSA NxG con tampone in rayon e tampone ESwab combinati rispetto al metodo di riferimento

	Metodo di riferimento ^a			
	MRSA	Positivo	Negativo	Totale
Xpert MRSA NxG	Positivo	202	48	250
	Negativo	18	1681	1699
	Totale	220	1729	1949
	Sensibilità: 91,8% (IC del 95%: 87,4–94,8)			
Specificità: 97,2% (IC del 95%: 96,3–97,9)				
PPV: 80,8% (IC del 95%: 75,5–85,2)				
NPV: 98,9% (IC del 95%: 98,3–99,3)				

- a Utilizzando i dati della Tabella 4 e della Tabella 5, il test esatto di Fisher (valore p = 0,81 per la sensibilità e valore p = 0,46 per la specificità) ha dimostrato che i dati sono raggruppabili in pool per i dispositivi di prelievo (tampone in rayon e tampone ESwab).

19 Prestazioni analitiche

19.1 Sensibilità analitica (limite di rilevamento)

Sono stati eseguiti degli studi per determinare la sensibilità analitica o limite di rilevamento (LoD) del test Xpert MRSA NxG utilizzando due diversi kit di prelievo (il dispositivo per il prelievo dei campioni Cepheid, cod. prod. 900-0370 o Copan, cod. prod. 139CFA, denominato "tampone in rayon" e il kit di prelievo ESwab, Copan, cod. prod. 480C o Becton Dickinson, cod. prod. 220245, denominato "ESwab"; consultare la Sezione 6.3). Il LoD è la più bassa concentrazione di campione (indicato come UFC/tampone oppure UFC/ml nel reagente di eluizione) che può essere distinta in modo riproducibile dai campioni negativi il 95% delle volte con il 95% di confidenza. Questo studio ha determinato la più bassa concentrazione di cellule di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) diluite in una matrice nasale simulata rilevabile con il test Xpert MRSA NxG. La matrice nasale simulata era costituita dal 5% (p/v) di mucina porcina e dall'1% (v/v) di sangue intero umano in soluzione salina di tampone fosfato (PBS) 1X con il 15% (v/v) di glicerolo.

La sensibilità analitica del test Xpert MRSA NxG è stata valutata seguendo le indicazioni riportate nel documento EP17-A2 dell'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) utilizzando due lotti di reagenti analizzati in tre giornate di analisi con tredici (13) singoli ceppi di MRSA e i due tipi di tamponi (tampone in rayon e tampone ESwab). I 13 singoli ceppi rappresentano i tipi di SCCmec I, II, III, IV, IVa, V, VI, VII, VIII, IX, X e XI. Questi ceppi nello studio del LoD rappresentano il ceppo di MRSA più comune tra quelli acquisiti in ambito sanitario

(USA100) e il ceppo di MRSA più comune tra quelli acquisiti in ambito comunitario (USA400), che vengono caratterizzati mediante elettroforesi su gel in campo pulsato (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE). Nello studio sono stati inclusi anche i ceppi contenenti sottopopolazioni eterogenee, in relazione alla propria resistenza fenotipica all'oxacillina.

Il LoD è stato stabilito analizzando cinque livelli di concentrazione con due lotti di reagenti. A questo punto, il LoD e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati per ciascun lotto utilizzando l'analisi di regressione logistica. L'analisi di regressione logistica non si affida ad un'unica concentrazione ma utilizza la funzione logit per incorporare le informazioni provenienti da tutti i livelli analizzati nel modello. Le stime dei punti sono state calcolate utilizzando un metodo delle stime di probabilità massima (maximum likelihood estimated, MLE) dei parametri del modello di regressione logistica. Il LoD massimo stimato per ceppo osservato con l'analisi della regressione logistica è stato utilizzato per stabilire il LoD dichiarato. Le stime del punto LoD e gli intervalli di confidenza al 95% superiore e inferiore per ciascun tipo di SCCmec dell'MRSA analizzato sono riepilogati nelle tabelle seguenti.

I risultati di questo studio indicano che il test Xpert MRSA NxG genera un risultato positivo per l'MRSA il 95% delle volte con una confidenza del 95% per un tampone nasale (rayon) contenente 302 UFC (vedere la tabella seguente).

Tabella 7. Intervalli di confidenza al 95% per il LoD analitico – MRSA (tampone in rayon)

Ceppo di MRSA	ID PFGE ^a	LoD stimato (regressione logistica) (UFC/tampone)			LoD stimato in reagente di eluizione (UFC/ml)
		IC al 95% inferiore	Stima puntuale LoD	IC al 95% superiore	
Tipo I	USA500	72	91	136	46
Tipo II	USA100	127	161	236	81
Tipo III	Sconosciuto	50	64	96	32
Tipo IVa	USA400	46	58	84	29
Tipo IV (Fin 7)	Sconosciuto	256	302	392	151
Tipo IVa	USA300	143	182	282	91
Tipo V	USA1000	85	102	138	51
Tipo VI	USA800	32	42	64	21
Tipo VII	Sconosciuto	95	128	235	64
Tipo VIII	Sconosciuto	139	163	233	82
Tipo IX	Sconosciuto	142	169	227	85
Tipo X	Sconosciuto	86	97	119	49
Tipo XI (mecC)	Sconosciuto	219	266	358	133

^a PFGE = elettroforesi su gel in campo pulsato

I risultati di questo studio indicano che il test Xpert MRSA NxG genera un risultato positivo per l'MRSA il 95% delle volte con una confidenza del 95% per un tampone nasale (ESwab) contenente 812 UFC (vedere la tabella seguente).

Tabella 8. Intervalli di confidenza al 95% per il LoD analitico — MRSA (ESwab)

Ceppo di MRSA	ID PFGE ^a	LoD stimato (regressione logistica) (UFC/tampone)			LoD stimato in reagente di eluizione (UFC/ml)
		IC al 95% inferiore	Stima puntuale LoD	IC al 95% superiore	
Tipo I	USA500	285	343	469	45
Tipo II	USA100	184	218	293	28
Tipo III	Sconosciuto	215	254	338	33

Ceppo di MRSA	ID PFGE ^a	LoD stimato (regressione logistica) (UFC/tampone)			LoD stimato in reagente di eluizione (UFC/ml)
		IC al 95% inferiore	Stima puntuale LoD	IC al 95% superiore	
Tipo IVa	USA400	134	167	245	22
Tipo IV (Fin 7)	Sconosciuto	656	812	1145	106
Tipo IVa	USA300	470	563	733	73
Tipo V	USA1000	378	465	671	61
Tipo VI	USA800	71	89	128	12
Tipo VII	Sconosciuto	201	245	338	32
Tipo VIII	Sconosciuto	520	631	851	82
Tipo IX	Sconosciuto	311	377	533	49
Tipo X	Sconosciuto	149	166	215	22
Tipo XI (mecC)	Sconosciuto	597	734	998	96

^a PFGE = elettroforesi su gel in campo pulsato

19.2 Reattività analitica (inclusività)

In questo studio sono stati analizzati centonovantasei ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente. I ceppi analizzati rappresentano i gruppi Cooper e Feil 1A, 1B e 2, i tipi e sottotipi di SCCmec (I, IA, II, III, IIIA, III-Hg, IV, IVa, IVb, IVc, IVd, V, VI, VII, VIII, IX, X e XI), tipi di sequenze (ST), tipi spa, tipi PFGE e complessi clonali (CC). In questo studio sono stati inclusi anche i ceppi noti USA100, USA200, USA300, USA400, USA500, USA600, USA700, USA800, USA1000, USA1100, IBERIAN, i ceppi eteroresistenti e il nuovo ceppo mecC MRSALGA251. In questo studio è stato incluso anche un pannello "challenge" di 59 ceppi ben caratterizzati di MRSA con concentrazioni minime inibenti (Minimum Inhibitory Concentrations, MIC) per cefoxitina/oxacillina che coprono l'intervallo dinamico misurabile. Per questi 59 ceppi i valori di MIC per l'oxacillina variavano da 0,5 a >32 µg/ml.

Tutti i 196 ceppi di MRSA sono correttamente risultati **MRSA RILEVATO (DETECTED)** con il test Xpert MRSA NxG.

19.3 Specificità analitica (reattività crociata)

La specificità analitica del test Xpert MRSA NxG è stata valutata analizzando un pannello di centocinquanta due microrganismi potenzialmente cross-reattivi, nello specifico *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA), organismi filogeneticamente correlati allo *Staphylococcus aureus* (SA) ed elementi della microflora commensale nasale (ad es., altri batteri, virus e lieviti) che possono risultare cross-reattivi con il test Xpert MRSA NxG. I centocinquanta due organismi analizzati sono stati identificati come Gram-positivi (104), Gram-negativi (25), lieviti (3), virus (17) o indeterminati dopo colorazione di Gram (3). Di questi organismi, ottantaquattro sono stati caratterizzati come segue: ventitré (23) erano ceppi di stafilococco meticillino-sensibile, coagulasi-negativo (MSCoNS), cinque (5) erano ceppi di stafilococco meticillino-resistente, coagulasi-negativo (MRCoNS), quarantasette (47) erano ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA), inclusi due (2) MSSA con "cassetta vuota" e sette (7) erano ceppi di *Staphylococcus aureus* con resistenza borderline all'oxacillina (BORSA). Nello studio sono state analizzate anche cellule umane.

Valutazione dei ceppi BORSA

I sette ceppi ben caratterizzati di *Staphylococcus aureus* con resistenza borderline all'oxacillina (BORSA) analizzati includevano un ceppo di MSSA con "cassetta vuota". Lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente è resistente a tutti i farmaci β-lattamici (ad eccezione della ceftarolina) attraverso la proteina alternativa PBP2a legante la penicillina, codificata dai geni mecA o mecC. I ceppi BORSA non portano i geni mecA/mecC, ma mostrano una concentrazione minima inibente (MIC) per l'oxacillina ≥ 2 e ≤ 8 µg/ml. È particolarmente importante distinguere tra MRSA e BORSA, in modo da poter implementare adeguate misure precauzionali di gestione e isolamento per i pazienti infetti da ceppi di *S. aureus* meticillino-sensibili. I ceppi BORSA analizzati con il test Xpert MRSA NxG sono risultati **MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED)**.

Tutti i microrganismi potenzialmente cross-reattivi sono stati analizzati in triplicato in reagente di eluizione contenente una matrice nasale simulata a una concentrazione di $>10^6$ UFC/ml per i batteri e $>10^5$ TCID₅₀/ml per i virus. Le cellule umane sono state analizzate a una concentrazione di 10^5 cellule/ml.

Tutti i microrganismi e le cellule umane sono risultati **MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED)** con il test Xpert MRSA NxG. Per quanto riguarda il pannello costituito da centocinquantadue microrganismi potenzialmente cross-reattivi e cellule umane valutati nello studio, la specificità analitica del test Xpert MRSA NxG era del 100%.

L'analisi in silico indica che il test Xpert MRSA NxG può generare risultati positivi con ceppi di *Staphylococcus argenteus*, una specie di stafilococco descritta recentemente, strettamente correlata allo *S. aureus*, che porta una cassetta SCCmec e i geni *mecA* o *mecC*.¹⁰

19.4 Interferenza microbica

È stato condotto uno studio per valutare gli effetti inibitori dei microrganismi commensali sulle prestazioni del test Xpert MRSA NxG in campioni di analisi su tampone nasale. Un pannello di nove (9) ceppi batterici, risultati essere presenti in almeno il 10% delle cavità nasali dei soggetti sani^{11,12}, è stato valutato con il test Xpert MRSA NxG (vedere la tabella seguente).

Tabella 9. Ceppi batterici commensali analizzati relativamente all'interferenza microbica

Ceppo	ID ceppo
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	15280
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	ATCC 35984
<i>Corynebacterium bovis</i>	ATCC 7715
<i>Streptococcus mutans</i>	ATCC 25175
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 9007
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 700111
<i>Moraxella catarrhalis</i>	ATCC 43628
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 6303

I nove batteri commensali sono stati inoculati nella matrice nasale simulata a una concentrazione di circa $1,0 \times 10^6$ UFC/ml in reagente di eluizione, e analizzati in presenza di MRSA (cross-reattività) o in assenza di MRSA (interferenza). In questo studio sono stati utilizzati due ceppi di MRSA (vedere la tabella seguente) che sono stati preparati a una concentrazione di circa 3X LoD e analizzati in replicati di quattro. Con il test Xpert MRSA NxG, per nessuno dei microrganismi potenzialmente interferenti valutati nello studio è stata riscontrata cross-reattività o interferenza con il rilevamento di qualsiasi ceppo di MRSA.

Tabella 10. Ceppi di MRSA

Target	ID ceppo
MRSA (<i>mecA</i>)	MRSA di tipo II (NRSA70, N315)
MRSA (<i>mecC</i>)	MRSA di tipo XI LGA251

19.5 Sostanze potenzialmente interferenti

Diciannove sostanze potenzialmente interferenti che potrebbero essere presenti nei campioni di analisi su tampone nasale sono state valutate in relazione all'interferenza con le prestazioni del test Xpert MRSA NxG. Le sostanze potenzialmente interferenti includevano muco, sangue umano, spray o gocce nasali, gel nasali, corticosteroidi nasali, FluMist, anestetici o analgesici nasali orali, antibiotici, antibatterici e antivirali nasali. Queste sostanze sono elencate nella tabella seguente, insieme ai principi attivi e alle concentrazioni analizzate. Tutte le sostanze interferenti, ad eccezione della mucina, sono state

inizialmente analizzate al 50% (v/v) in una matrice nasale simulata per i campioni negativi (solo matrice simulata) e per i campioni positivi all'MRSA. La mucina è stata analizzata al 7% (p/v) in una matrice nasale simulata per i campioni negativi (solo matrice simulata) e per i campioni positivi all'MRSA.

Sono stati inclusi dei controlli (negativo e positivo) in tamponi privi di sostanze interferenti.

I campioni positivi sono stati analizzati in base alla sostanza interferente con due ceppi clinici di MRSA, SCCmec di tipo II (mecA) ed SCCmec di tipo XI (mecCLGA251), inoculati in una matrice nasale simulata a una concentrazione analitica di circa 3X LoD.

In questo studio sono stati valutati i replicati di otto campioni positivi e negativi con ciascuna sostanza interferente. Per determinare l'effetto sulle prestazioni del controllo per il trattamento dei campioni (SPC), i campioni negativi sono stati analizzati in presenza della sostanza potenzialmente interferente.

L'effetto di ciascuna sostanza potenzialmente interferente sui campioni positivi e negativi è stato valutato confrontando i valori del ciclo soglia (Ct) del bersaglio generati in presenza della sostanza potenzialmente interferente con i valori Ct ottenuti dai controlli in tamponi che non contenevano la sostanza.

I campioni positivi e negativi per le 16 sostanze potenzialmente interferenti sono stati correttamente identificati. Effetti potenzialmente inibitori sono stati osservati nei campioni positivi analizzati con Nasonex 50% (v/v), Flonase 50% (v/v) e Beconase al 40% (v/v) e 50% (v/v), a causa del ritardo nei valori Ct; tuttavia, nessuna delle sostanze ha generato risultati del test falsi negativi. Nei campioni positivi analizzati con Nasonex 40% (v/v), Flonase 40% (v/v) e Beconase al 30% (v/v) non è stata osservata alcuna interferenza. Tali osservazioni sono riportate nella Sezione 16.

Tabella 11. Sostanze nasali analizzate potenzialmente interferenti

Sostanza	Principio attivo	Concentrazione analizzata
Muco (mucina)	Mucina porcina, rappresentativa delle proteine glicosilate dense (muco)	7% (p/v)
Sangue	Sangue (umano)	50% (v/v)
Aneferin spray decongestionante	Ossimetazolina cloridrato allo 0,05%	50% (v/v)
Azelastina spray antistaminico	Azelastina cloridrato allo 0,1%	50% (v/v)
NasalCrom regolatore di sintomi delle riniti allergiche	Sodio cromoglicato da 5,2 mg	50% (v/v)
Neo-Syneprine spray decongestionante	Fenilefrina cloridrato allo 0,5%	50% (v/v)
Spray salino nasale idratante	Cloruro di sodio allo 0,65%	50% (v/v)
Zicam Gel nasale (sollevio dei sintomi allergici delle vie respiratorie superiori)	Luffa operculata 4x, 12x, 30x Galphimia glauca 12x, 30x Histaminum hydrochloricum 12x, 30x, 200x Zolfo 12x, 30x, 200x	50% (v/v)
Nasonex (farmaco per i sintomi delle riniti allergiche, inalazione di steroidi nasali)	Mometasone furoato monoidrato 0,05%	40% (v/v), 50% (v/v) ^a
Flonase	Fluticasone propionato 0,05%	40% (v/v), 50% (v/v) ^a
FluMist	Vaccino intranasale vivo per il virus influenzale	50% (v/v)
Finafta Multioral	Benzocaina 7,5%	50% (v/v)
TobraDex	Tobramicina 0,3%, desametasone 0,1%	50% (v/v)

Sostanza	Principio attivo	Concentrazione analizzata
Bactroban	Mupirocina 2%	50% (v/v)
Relenza	Zanamivir 5 mg	50% (v/v)
Beconase® AQ	Beclometasone 0,05% o $3,6 \times 10^{-5}$ g	30% (v/v), 40% (v/v) ^a , 50% (v/v) ^a
Nasacort® AQ	Triamcinolone acetone 0,06% o $4,4 \times 10^{-5}$ g	50% (v/v)
Rhinocort aqua®	Budesonide 0,06% o $4,4 \times 10^{-5}$ g	50% (v/v)
Flunisolide soluzione nasale USP, 0,025%	Flunisolide 0,03% o $1,9 \times 10^{-5}$ g	50% (v/v)

^a Effetti potenzialmente inibitori osservati relativamente alla concentrazione analizzata a causa del ritardo nei valori Ct.

19.6 Studio sulla contaminazione da carry-over

È stato condotto uno studio per dimostrare che le cartucce monouso GeneXpert, essendo un sistema chiuso, impediscono la contaminazione da carry-over nei campioni negativi analizzati successivamente ai campioni con valori positivi all'MRSA molto alti 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. I campioni negativi all'MRSA erano costituiti da MSSE preparato in una matrice nasale simulata a una concentrazione di $\geq 1,0 \times 10^7$ UFC/ml nel reagente di eluizione. I campioni positivi all'MRSA erano costituiti da MRSA in una matrice nasale simulata a una concentrazione di $\geq 1 \times 10^7$ UFC/ml nel reagente di eluizione. Lo schema analitico è stato ripetuto 40 volte tra due strumenti GeneXpert (un modulo per strumento) per un totale di 41 sessioni per strumento (20 campioni positivi alti per strumento e 21 campioni negativi per strumento). Tutti e 40 i campioni positivi sono stati correttamente segnalati come **MRSA RILEVATO (DETECTED)**. Tutti e 42 i campioni negativi sono risultati correttamente **MRSA NON RILEVATO (NOT DETECTED)**.

20 Riproducibilità

Un pannello di cinque campioni con varie concentrazioni di MRSA è stato analizzato quattro volte al giorno nell'arco di sei giorni diversi da due operatori diversi, presso tre centri (5 campioni x 4 volte/giorno x 6 giorni x 2 operatori x 3 centri). Sono stati utilizzati tre lotti di cartucce del test Xpert MRSA NxG, ciascuno rappresentante due giornate di analisi. Il test Xpert MRSA NxG è stato eseguito secondo la procedura del test Xpert MRSA NxG. Ciascuno dei 5 campioni è stato preparato in una matrice nasale simulata ai livelli di concentrazione riportati nella Tabella 12. I risultati sono riepilogati nella Tabella 13.

Tabella 12. Pannello di riproducibilità

Campione del pannello	Livello di concentrazione
Neg	Vero negativo (nessun bersaglio)
ModPos1, MRSA di tipo XI (mecC)	Positivo moderato (~2-3x LoD)
LowPos1, MRSA di tipo XI (mecC)	LoD (~1x LoD)
ModPos2, MRSA di tipo II (mecA)	Positivo moderato (~2-3x LoD)
LowPos2, MRSA di tipo II (mecA)	LoD (~1x LoD)

Tabella 13. Riepilogo dei risultati di riproducibilità: % concordanza per centro di studio/operatore

Campione	Centro 1			Centro 2			Centro 3			% concordanza totale per campione
	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	Op 1	Op 2	Centro	
Neg	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
ModPos1	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
LowPos1	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
ModPos2	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (144/144)
LowPos2	95,8% (23/24)	100% (24/24)	97,9% (47/48)	100% (24/24)	100% (24/24)	100% (48/48)	100% (24/24)	95,8% (23/24)	97,9% (47/48)	98,6% (142/144)

La riproducibilità del test Xpert MRSA NxG è stata inoltre valutata in termini di segnale di fluorescenza espresso in valori Ct per ciascun bersaglio rilevato. La media, la deviazione standard (DS) e il coefficiente di variazione (CV) tra i centri, tra i giorni, tra i lotti, tra gli operatori e all'interno del saggio per ciascun elemento del pannello sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riepilogo dei dati di riproducibilità#reproducibility/FTH_8^a

Campione	Canale del saggio (analita)	N ^b	Ct medio	Tra centri		Tra giorni		Tra lotti		Tra operatori		All'interno del saggio		Totale	
				DS	CV(%) _c	DS	CV(%) _c	DS	CV(%) _c	DS	CV(%) _c	DS	CV(%) _c	DS	CV(%) _c
Neg	SPC	144	32,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,9	0,3	0,8	0,8	2,3	0,8	2,6
ModPos1	mec	144	29,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,1	3,5	1,1	3,8
	SCC	144	32,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	1,0	3,0	1,1	3,3
LowPos1	mec	144	31,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,4	0,0	0,0	1,0	3,2	1,1	3,5
	SCC	144	34,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,5	1,5	0,0	0,0	0,9	2,7	1,1	3,1
ModPos2	mec	144	31,2	0,0	0,0	0,3	0,9	0,2	0,5	0,0	0,0	0,9	3,0	1,0	3,1
	SCC	144	32,8	0,0	0,0	0,3	0,8	0,3	1,0	0,0	0,0	0,9	2,7	1,0	3,0
LowPos2	mec	144	32,7	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,2	0,6	1,0	3,0	1,1	3,2
	SCC	144	34,4	0,0	0,0	0,4	1,1	0,0	0,0	0,1	0,3	1,0	3,0	1,1	3,3

^a Nel corso dello studio sono stati generati complessivamente 12 risultati incerti [11 definiti "Errore" (Error) e 1 "Non valido" (Invalid)]. Dopo la ripetizione del test, tutti e 12 hanno generato risultati validi.

^b Risultati con valori Ct su 144 diversi da zero.

^c (%) è il contributo della varianza del componente rispetto al CV complessivo.

21 Riferimenti bibliografici

1. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32:470–485.
2. Chaix C, Durand-Zileski I, Alberti C, Buisson B. 1999. Control of endemic methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Am Medical Assoc.* 282(19):1745–1751.
3. Das I, O’Connell N, Lambert P. 2007. Epidemiology, clinical and laboratory characteristics of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in a university hospital in UK. 1: *J Hosp Infect.* 65(2):117–123.
4. Shopsin B, Kreiswirth BN. 2001. Molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis.* 7(2):323–326.
5. Padmanabhan RA, Fraser TG. 2005. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the community. *Cleveland Clinic J Med.* 72(3):235–241.
6. Jain R, et al. 2011. Veterans Affairs Initiative to Prevent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *N Engl J Med* 364:1419–1430.
7. Centers for Disease Control and Prevention. 1993. *Biosafety in microbiological and biomedical laboratories* (fare riferimento all’ultima edizione). <http://www.cdc.gov/biosafety/publications/>
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline.* Document M29 (fare riferimento all’ultima edizione).
9. REGOLAMENTO (CE) 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 rischio, direttive 67/548/CEE e 1999/45/CE (che reca modifica al regolamento (CE) n. 1907/2006).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazard Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpt. Z).
11. Argudin et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 35: 1017-1022.
12. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. 1989. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol.* 27(12): 2736-2743.
13. Todor K. <http://textbook ofbacteriology.net/normalflora.html>.

22 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

23 Assistenza tecnica

Prima di contattarci

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, codice riportato sull'etichetta di servizio (Service Tag) 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

24 Tabella dei simboli

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



Cepheid
904 Caribbean Drive
Sunnyvale, CA 94089
USA

Telefono: + 1 408 541 4191

Fax: + 1 408 541 4192



Cepheid Europe SAS
Vira Solelh
81470 Maurens-Scopont
France

Telefono: + 33 563 825 300

Fax: + 33 563 825 301



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



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



25 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.