

**BACT/ALERT® FN Plus****DESTINAȚIA DE UTILIZARE**

Flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus se utilizează cu sistemele de detecție microbiană BACT/ALERT® în procedurile calitative de recuperare și detecție a microorganismelor anaerobe și facultative anaerobe din sânge și din alte lichide biologice sterile în mod normal.

**SUMAR ȘI EXPLICAȚIE**

Sistemele de detecție microbiană BACT/ALERT® sunt utilizate pentru a stabili dacă microorganismele sunt prezente în sânge sau în alte lichide biologice sterile, recoltate de la pacienții suspecți de septicemie. Sistemul BACT/ALERT® și flacoanele de cultură oferă atât un sistem de detecție microbiană, cât și un mediu de cultură ce asigură condiții nutritive și de mediu adecvate pentru microorganismele întâlnite frecvent în infecțiile sanguine și în infecțiile care apar la nivelul lichidelor biologice sterile în mod normal. Un flacon inoculat este introdus în instrument, unde este incubat și monitorizat continuu pentru prezența microorganismelor care vor crește în flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus.

**Observație:** Informațiile furnizate se aplică tuturor configurațiilor de sisteme de detecție microbiană BACT/ALERT®, cu excepția situației în care se menționează altfel.

**PRINCIPIUL TESTULUI**

Sistemele de detecție microbiană BACT/ALERT® utilizează un senzor colorimetric și o lumină reflectată pentru a monitoriza prezența și producția de dioxid de carbon (CO<sub>2</sub>) dizolvat în mediul de cultură. Dacă în proba testată există microorganisme, se degajă dioxid de carbon, întrucât microorganismele metabolizează substraturile din mediul de cultură. Când cultura de microorganisme degajă CO<sub>2</sub>, culoarea senzorului permeabil la gaz care este instalat în partea de jos a fiecărui flacon de cultură se schimbă de la albastru-verde la galben.<sup>1</sup> Culoarea mai deschisă generează o creștere a unităților de reflectanță monitorizate de sistem. Gradul de reflectanță al flaconului este monitorizat și înregistrat de instrument la fiecare 10 minute.

**REACTIVI**

Destinat numai diagnosticării *in vitro*.

**Atenție:** Tratați probele și flacoanele de cultură inoculate ca și posibili purtători de agenți infecțioși. Toate flacoanele de cultură inoculate, acele de recoltare a probelor, precum și dispozitivele de recoltare a sângelui trebuie decontaminate conform procedurilor din cadrul instituției dvs.<sup>2</sup>

**BACT/ALERT® FN Plus** (cod de culoare portocaliu) – flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus de unică folosință conțin 40 ml de mediu și ≥1,6 g de granule polimerice absorbante. La data fabricației, mediul este format din următoarele componente reactive: o combinație de extracte de peptone/biologice (≥1,85% w/v), anticoagulant (≥0,083% w/v), vitamine și aminoacizi (>0,00145% w/v), surse de carbon (≥0,45% w/v), oligoelemente (≥0,0005% w/v), precum și alte substraturi complexe de aminoacizi și carbohidrați în apă purificată. Flacoanele conțin o atmosferă de N<sub>2</sub> și CO<sub>2</sub> în vid. Compoziția mediului poate fi reglată pentru a îndeplini cerințe de performanță specifice.

**Atenție:** Flacoanele de cultură BACT/ALERT® conțin policarbonați. Nu toți dezinfectanții sunt destinați utilizării pe suprafețe cu policarbonați, motiv pentru care flacoanele se pot deteriora. Înainte de a utiliza un dezinfectant pe suprafețele flaconelor de cultură BACT/ALERT®, verificați compatibilitatea acestuia cu policarbonații.

**Atenție:** Flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus utilizate pentru însămânțarea probelor non-sanguine (lichidele biologice sterile în mod normal) sau a volumelor de probe de sânge foarte mici (0,5 ml sau mai mici) necesită sânge suplimentar, cum ar fi sânge de cal steril defibrinat (10,0% v/v) pentru a susține creșterea coloniilor, în special în cazul recuperării microorganismelor pretențioase, cum ar fi *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae*.<sup>3</sup>

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

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

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

**Materiale suplimentare necesare**

- Sisteme de detecție microbiană BACT/ALERT®
- Dispozitiv de recoltare a sângelui
- Ac steril de admisie a aerului/unități de reînsămânțare
- Mănuși de unică folosință
- Recipiente adecvate pentru deșeuri biologice periculoase, destinate materialelor potențial contaminate cu agenți infecțioși
- Șervețele impregnate cu soluție alcoolică sau un produs echivalent

**Materiale disponibile de la bioMérieux**

- Capac adaptor de recoltare a sângelui
- Sisteme de detecție microbiană BACT/ALERT®
- Ac steril de admisie a aerului/unități de reînsămânțare

**Instrucțiuni pentru păstrare**

Flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus sunt pregătite pentru utilizare. Păstrați în poziție verticală, în spații ferite de lumină directă, la temperatura camerei (15 – 30 °C). Pe eticheta fiecărui flacon este tipărită o dată de expirare. Nu inoculați flacoanele de cultură după data de expirare indicată. Dacă flacoanele sunt expuse la temperaturi mai mici de 15 °C, este posibil să se formeze precipitat, care va dispărea atunci când flacoanele ajung la temperatura camerei. Flacoanele trebuie să atingă temperatura camerei înainte de utilizare.

**Semne chimice sau fizice de instabilitate**

Înainte de utilizare, flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus trebuie examinate pentru a detecta eventualele semne de deteriorare (decolorare). Flacoanele care prezintă semne de deteriorare sau scurgere trebuie eliminate. Mediul din flacoanele intacte trebuie să fie limpede, dar poate exista o ușoară opalescență sau urme de precipitat din cauza polianetolului sulfonat de sodiu (SPS) anticoagulant sau a prezenței granulelor polimerice absorbante; nu confundați această opalescență cu turbiditatea care indică o cultură microbiană. Nu utilizați flacoanele care conțin un mediu ce prezintă turbiditate, un senzor galben sau o presiune gazoasă excesivă; acestea sunt semne de posibilă contaminare.

**APARATE**

Înainte de utilizare, revizuiți manualul de utilizare a sistemului de detecție microbiană BACT/ALERT® adecvat.

**RECOLTAREA ȘI PREPARAREA SPECIMENELOR****Aspecte generale**

1. Flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus trebuie utilizate numai de către personalul medical instruit. Când obțineți probe de cultură sanguină, recoltarea corectă a acestora este extrem de importantă. Pentru procedura corectă de recoltare a probelor, consultați Cumitech 1C.<sup>4</sup>
2. Aveți grijă să evitați contaminarea atât în timpul pregătirii flaconului, cât și în timpul însămânțării probei de la pacient. Dezinfectarea adecvată a pielii reprezintă o cerință esențială pentru reducerea incidenței contaminării.
3. Deși bioMérieux nu recomandă această metodă, puteți recolta sânge direct în tuburile de recoltare care conțin SPS. Nu utilizați niciodată pentru culturile de sânge tuburi care conțin alte anticoagulante.<sup>5</sup>
4. bioMérieux recomandă introducerea flacoanelor de cultură inoculate în sistemul de detecție microbiană BACT/ALERT® cât mai curând posibil după recoltare. Dacă există întârzieri inevitabile, flacoanele inoculate pot fi păstrate la temperatura camerei până la 24 de ore înainte de încărcarea acestora în aparat.
5. Recuperarea optimă a materialelor izolate se va realiza prin adăugarea cantităților maxime de probă. Utilizarea volumelor mai mici poate afecta negativ recuperarea și/sau timpii de detecție a anumitor microorganisme. Nu umpleți peste volumul maxim de probă al flaconului, de 10 ml. Vidul din flacon depășește de obicei 10 ml; monitorizați volumul recoltat prin marcasele incrementale de 5 ml de pe eticheta flaconului.

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

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

### Pregătirea flaconului

1. Etichetați flaconul de cultură cu informațiile despre pacient. Pictogramele de pe eticheta flaconului (☺, #, ☹) pot fi definite de utilizator.
2. Scoateți dopul rabatat din plastic de pe flaconul de cultură. Înainte de inoculare, dezinfectați dopul flaconului de cultură cu un tampon înmuiat în alcool sau cu un echivalent. Permiteți uscarea la aer.
3. Curățați locul selectat pentru punctia venoasă conform recomandărilor din procedura aprobată de instituție.
4. Pentru inoculare, utilizați ace de calibru 21 sau mai mare (de exemplu, 22, 23 sau 25). Utilizarea acelor de calibru mai mic de 21 (de exemplu, de 16, 18, 19 sau 20) poate duce la ventilarea atmosferei din flacon din cauza dimensiunii mai mari a găurii.

### Procedura de inoculare prin extragere directă de tip punctie venoasă

**Observație:** Dacă inoculați mai mult de un tip de flacoane BACT/ALERT® de cultură de sânge utilizând un set de recoltare a sângelui de tip fluturaș și un capac adaptor de extragere directă, inoculați mai întâi flaconul de cultură aerob și apoi flaconul de cultură anaerob, astfel încât să evitați transferul oxigenului din tub în flaconul anaerob.

**Observație:** Deși puteți utiliza volume mai mici de probă, recuperarea poate fi îmbunătățită utilizând un volum de probă apropiat de cel recomandat, de 10 ml.<sup>6,7</sup>

**Observație:** Pentru a preveni o inoculare excesivă, monitorizați fluxul volumului de sânge care intră în flaconul de cultură. Pentru a estima un volum de probă de aproximativ 10 ml, puteți utiliza linia care indică nivelul maxim de umplere, de pe eticheta flaconului. Alternativ, pentru a estima volumul de probă, puteți utiliza gradațiile de 5 ml de pe eticheta flaconului.

**Observație:** Monitorizați îndeaproape și continuu procesul de extragere directă în timpul recoltării pentru a verifica dacă se obține un flux corespunzător și pentru a împiedica curgerea conținutului flacoanelor în tubulatura adaptorului. Din cauza aditivilor chimici din flaconul de cultură, este importantă prevenirea unei eventuale refluxări și a reacțiilor adverse care decurg din aceasta, prin respectarea tuturor pașilor de mai jos.

1. Mențineți flaconul de cultură în zona de sub brațul pacientului, cu flaconul în poziție verticală (cu dopul în partea de sus).
2. Recoltați sângele utilizând un set de recoltare a sângelui de tip fluturaș și un capac adaptor de recoltare a sângelui, conform recomandărilor din procedurile aprobate de instituția dvs. și inoculați direct în flaconul de cultură, lângă patul pacientului. **Deși puteți utiliza volume mai mici de probă, recuperarea poate fi îmbunătățită utilizând un volum de probă apropiat de cel recomandat, de 10 ml.** Pentru a preveni inocularea excesivă, monitorizați fluxul volumului de sânge care intră în flaconul de cultură, utilizând marcasele incrementale de 5 ml de pe eticheta flaconului.
3. Eliberați garoul imediat ce sângele începe să curgă în flaconul de cultură sau în interval de 2 minute de la aplicare.
4. În timpul procedurii de recoltare, nu permiteți contactul conținutului din flaconul de cultură cu dopul sau cu capătul acului.

**Atenție:** Un flacon de cultură contaminat poate avea o presiune pozitivă, iar dacă este utilizat pentru recoltare directă, poate provoca reflux în vena pacientului. Contaminarea flaconului de cultură poate să nu fie vizibilă imediat. Monitorizați îndeaproape procesul de recoltare directă pentru a evita refluxul. Nu utilizați flacoanele care conțin un mediu ce prezintă turbiditate, un senzor galben sau o presiune gazoasă excesivă; acestea sunt semne de posibilă contaminare.

5. Transferați imediat flaconul de cultură inoculat în laboratorul de testare.

### Procedura de inoculare prin extragerea cu seringă

**Observație:** Dacă inoculați mai mult de un tip de flacoane BACT/ALERT® de cultură de sânge utilizând extragerea cu seringă, inoculați mai întâi flaconul de cultură anaerob și apoi flaconul de cultură aerob, astfel încât să evitați transferul oxigenului din seringă în flaconul anaerob. Pentru a estima volumul de probă, puteți utiliza liniile pentru demarcare de pe eticheta flaconului.

1. Efectuați punctia venoasă și transferul de sânge în flaconul de cultură BACT/ALERT® conform procedurilor stabilite în cadrul instituției dvs.

**Atenție:** Nu forțați niciodată pistonul seringii în jos în timpul inoculării, întrucât poate rezulta stropirea cu probă. Scoateți seringă atunci când atingeți volumul de umplere, întrucât vidul va extrage în mod automat mai mult decât nivelul maxim recomandat. Perforați dopul flaconului pe verticală pentru a evita eliberarea vidului; un flacon fără vid nu trebuie inoculat.

2. Transferați imediat flaconul de cultură inoculat în laboratorul de testare.

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

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

**PROCEDURA DE TESTARE A FLACOANELOR DE CULTURĂ BACT/ALERT® FN PLUS****Comentarii și precauții preliminare**

1. Utilizați mănuși de unică folosință și manipulați cu precauție flacoanele inoculate, ca și când ar fi capabile să transmită agenți infecțioși. Consultați imediat un medic în cazul înghițirii de materiale contaminate sau dacă acestea intră în contact cu plăgi anfractuoase deschise, leziuni sau alte tăieturi în piele.
2. Curățați imediat orice material contaminat dispersat, utilizând un raport de diluție de 1:10 cu hipoclorit de sodiu 5%. Eliminați materialul de curățare printr-o metodă acceptabilă.
3. Toate flacoanele de cultură inoculate, acele de recoltare a probelor, precum și dispozitivele de recoltare a sângelui trebuie decontaminate conform procedurilor din cadrul instituției dvs.<sup>8</sup>
4. Aceste flacoane trebuie utilizate numai de către personalul medical instruit.

**Atenție:** Numai pentru Statele Unite: Legislația Federală Americană restricționează comercializarea acestui dispozitiv de către sau la cererea unui specialist licențiat.

**Observații și precauții privind procedura**

1. Trebuie procedat cu mare grijă pentru a preveni contaminarea probei pacientului în timpul puncției venoase și în timpul inoculării în flacoanele de cultură. Contaminarea ar putea duce la stabilirea unui specimen ca fiind pozitiv atunci când, de fapt, nu este prezent un izolat relevant din punct de vedere clinic.
2. Recoltați probele de sânge înainte de începerea terapiei cu antibiotice. Dacă nu aveți această posibilitate, recoltați sângele imediat înainte de administrarea următoarei doze de antibiotice.
3. Dacă flacoanele de cultură inoculate au fost primite cu întârziere în laborator sau dacă acestea au fost incubate înainte de introducerea în instrumentul BACT/ALERT®, verificați vizual posibilele urme de dezvoltare microbiană. Dacă sunt evidente semne de dezvoltare microbiană, tratați flacoanele ca fiind pozitive și nu le introduceți în sistemul de detecție microbiană BACT/ALERT® în vederea monitorizării.

**Procedura de laborator**

**Atenție:** Acordați atenție specială când efectuați o reînsămânțare a flacoanelor de cultură pozitive deoarece este posibil ca acestea să fi fost umplute excesiv sau să conțină microorganisme care produc gaze în cantități mari. Conținutul flacoanelor de cultură pozitive poate fi sub o presiune internă mărită. Înainte de colorarea sau eliminarea gazelor produse în timpul metabolismului microbian, flacoanele de cultură pozitive trebuie ventilate pentru scurt timp.

1. Înainte de testare, verificați vizual flacoanele. Nu utilizați flacoanele care prezintă semne de defecțiuni, scurgeri sau deteriorare. Considerați flacoanele cu hemoliză, flacoanele care prezintă turbiditate, o presiune gazoasă excesivă, senzori galbeni și/sau semne de cultură ca fiind pozitive. Efectuați un frotiu și reînsămânțați. Nu incubați decât dacă frotiul este negativ.
2. După introducerea flacoanelor de cultură în instrument, incubați timp de 5 zile sau până la stabilirea unui rezultat pozitiv.
3. Efectuați un frotiu și reînsămânțați toate flacoanele pozitive. Dacă frotiul este negativ, indicând un rezultat fals pozitiv, flaconul trebuie reintrodus în instrument până la dezvoltarea unei subculturi sau până la o nouă stabilire a acestora ca fiind pozitive. Pentru flacoanele care au fost stabilite inițial ca fiind fals pozitive și care au fost restabilite ca fiind pozitive, trebuie să efectuați un frotiu și să le reînsămânțați.
4. Culturile negative pot fi verificate prin frotiu și/sau reînsămânțare la un anumit moment înaintea eliminării din cauza rezultatului negativ.
5. Procedurile pentru introducerea și scoaterea flacoanelor de cultură în/din aparatul BACT/ALERT® adecvat sunt furnizate în manualul de utilizare.
6. **Nu refoșiți flacoanele de cultură BACT/ALERT®.** Eliminați flacoanele de cultură BACT/ALERT® inoculate respectând protocolul din cadrul laboratorului dvs. Autoclavarea și/sau incinerarea flacoanelor BACT/ALERT® inoculate sunt proceduri adecvate.<sup>9</sup>
7. Utilizarea dispozitivelor de străpungeră (adică acele boante) pentru a perfora septul poate cauza scurgeri la nivelul flaconului.

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

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

## CONTROLUL DE CALITATE

Pentru fiecare lot de flacoane de cultură este disponibil un certificat de conformitate. Dacă se dorește, fiecare laborator poate efectua o testare a controlului calității flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus. Consultați manualul de utilizare BACT/ALERT® adecvat și documentul CLSI® M22-A3.<sup>10</sup>

## Instrumentul

Cu fiecare aparat BACT/ALERT® 3D se furnizează un kit de standarde de reflectanță BACT/ALERT®, iar cu fiecare aparat BACT/ALERT® VIRTUO® sunt incluse standarde de calibrare a reflectanței pentru procedurile de control al calității și de calibrare. Toate operațiunile privind controlul de calitate trebuie să facă parte din procedurile standard de întreținere a sistemului. Pentru mai multe informații, consultați manualul de utilizare BACT/ALERT® corespunzător.

**Atenție:** Dacă furnizorul LIS al instituției dvs. trimite ID-uri de flacoane și abrevieri ale tipurilor de flacoane către aparatul BACT/ALERT®, utilizați abrevierea corectă a tipului de flacon pentru a evita posibile rezultate fals pozitive sau fals negative. Pentru informații suplimentare, contactați reprezentanța bioMérieux locală.

## REZULTATE

Flacoanele de cultură pozitive sau negative sunt stabilite de software-ul decizional inclus în sistemele de detecție microbiană BACT/ALERT®. Nu este necesară nicio acțiune decât atunci când aparatul BACT/ALERT® semnalizează faptul că flacoanele de cultură sunt pozitive sau negative.

## RESTRICȚIILE DE TESTARE

Multe dintre variabilele implicate în testarea culturilor pe medii de sânge sau pe alte lichide biologice sterile în mod normal nu pot fi controlate practic pentru a se asigura certitudinea completă că rezultatele obținute se datorează exclusiv performanțelor adecvate sau inadecvate ale oricărui mediu de cultură sau sistem de detecție.

1. Probele pacienților care au fost stabilite ca fiind pozitive de sistemul BACT/ALERT® pot conține microorganisme pozitive prin frotiu, care nu se vor dezvolta pe medii de reînsămânțare standard. Când se suspectează această situație, probele trebuie reînsămânțate pe medii speciale. De asemenea, speciemenle desemnate pozitive de BACT/ALERT® pot conține microorganisme care nu sunt observate prin metode de rutină bazate pe frotiu, iar pentru detecție și recuperare pot necesita atât frotiuri specializate, cât și medii de reînsămânțare.
2. Este posibil ca anumite microorganisme pretențioase și rare să nu se dezvolte sau să se dezvolte lent în mediul din flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus. De asemenea, în situații rare, este posibil să se întâlnească microorganismecare se dezvoltă în mediul din flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus, dar care nu produc suficient dioxid de carbon pentru a fi detectate ca fiind pozitive. Dacă se suspectează microorganisme rare, pretențioase, care necesită medii și condiții de înșămânțare specializate, se recomandă să luați în considerare metode alternative sau un interval de incubare extins pentru recuperare.
3. Anumite tulpini de *Peptostreptococcus anaerobius* pot fi sensibile la SPS anticoagulant, ceea ce poate duce la o lipsă de dezvoltare sau la o producție scăzută de CO<sub>2</sub> de către aceste tulpini, dacă este inoculată o cantitate insuficientă de probă în flacoanele de cultură.
4. Rareori, dacă există un număr foarte mare de globule albe în probă, aparatul BACT/ALERT® poate indica un flacon de cultură pozitiv. În acest caz, rezultatele frotiului și ale reînsămânțării pot fi negative.
5. Microorganismele sunt adesea puține la număr și pot apărea intermitent în fluxul sanguin; de aceea, trebuie recoltate mai multe probe de sânge consecutive de la fiecare pacient.
6. Îndepărtați imediat flacoanele de cultură pozitive atunci când acestea sunt semnalate de aparatul BACT/ALERT® pentru a evita culturi posibil neviabile din cauza autolizei sau din alte motive. Anumite tulpini de *Streptococcus pneumoniae* pot fi deosebit de predispuse la autoliză dacă nu sunt scoase imediat ce sunt semnalate ca fiind pozitive.
7. Frotiul colorat Gram dintr-un flacon detectat negativ poate conține uneori un număr redus de microorganisme neviabile derivate din componentele mediului de cultură, reactivi pentru colorație, uleiul de imersie sau depuneri pe lamelele de sticlă, generându-se astfel un frotiu fals pozitiv.
8. bioMérieux recomandă introducerea flacoanelor de cultură inoculate în sistemul de detecție microbiană BACT/ALERT® cât mai curând posibil după recoltare. Totuși, în situații inevitabile, când există o întârziere la primirea flacoanelor în laborator, există informații privind intrarea cu întârziere în laborator, disponibile în studiile de înșămânțare, în secțiunea „Caracteristicile de performanță ale testului”.
9. Nu s-a efectuat o neutralizare antimicrobiană pentru ceftazidimă, ceftriaxonă sau cefepimă.

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



**VALORI AȘTEPTATE**

1. S-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt, în general, de 11,1% (interval: 8,7% – 14,3%) și de 8,0% (interval: 6,4% – 9,3%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu 6 – 10 ml de sânge în timpul studiului clinic pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus realizat cu BACT/ALERT® 3D.
2. S-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt, în general, de 20,3% (interval: 17,0% – 25,3%) și de 14,6% (interval: 6,1% – 24,1%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu lichide biologice sterile în timpul studiului clinic pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus realizat cu BACT/ALERT® 3D.
3. Pentru testarea BACT/ALERT® 3D, pe durata studiului clinic BACT/ALERT® VIRTUO®, s-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt în general de 6,3% (interval: 5,1% – 6,7%) și de 5,4% (interval: 5,1% – 5,8%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu ≤10 ml de sânge.
4. Pentru testarea BACT/ALERT® 3D, pe durata studiului clinic BACT/ALERT® VIRTUO®, s-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt în general de 10,5% (interval: 7,5% – 14,9%) și de 7,9% (interval: 6,9% – 10,4%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu lichide biologice sterile.
5. În cazul studiului clinic BACT/ALERT® VIRTUO®, s-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt în general de 6,4% (interval: 4,5% – 6,8%) și de 5,2% (interval: 4,5% – 5,6%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu ≤10 ml de sânge.
6. În cazul studiului clinic BACT/ALERT® VIRTUO®, s-a observat că, procentual, culturile pozitive sunt în general de 11,0% (interval: 9,8% – 13,4%) și de 8,1% (interval: 7,3% – 10,4%) pentru materiale izolate semnificative din trei centre de studii clinice, din flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus care au fost inoculate cu lichide biologice sterile.
7. Rezultatele pozitive procentual așteptate variază în funcție de factori precum populația de pacienți, prevalența microorganismelor semnificative, centrul de recoltare și ratele de contaminare. Valorile așteptate furnizate se bazează pe datele studiilor clinice, achiziționate pe durata mai multor studii clinice.

**NEUTRALIZAREA ANTIMICROBIANĂ**

Neutralizarea antimicrobiană prin granule polimerice absorbante variază în funcție de nivelul de dozare și de momentul recoltării probelor. Studiile interne testate pe sistemul de detecție microbiană BACT/ALERT® 3D au arătat că substanțele antimicrobiene sunt neutralizate eficient de mediul BACT/ALERT® FN Plus pe baza unei recuperări de 100% a microorganismelor testate. În cadrul acestor teste, au fost adăugate substanțe antimicrobiene în concentrații relevante din punct de vedere clinic, direct în flacoanele de cultură în timpul inoculării cu tulpini sensibile de microorganisme anaerobe obligatorii și facultative. Eficiența substanțelor antimicrobiene a fost confirmată prin testarea în paralel utilizând un mediu fără neutralizare ca și control. Studiile au confirmat neutralizarea următoarelor substanțe antimicrobiene/categorii de substanțe antimicrobiene de către mediu: imipenem, meropenem, oxacilină, glicilciline, macrolide, cefoxitină, ceftarolină, aminoglicozide, fluoroquinolone, lincosamide, ketolide și glicopeptide.

Nu s-a efectuat o neutralizare antimicrobiană pentru ceftazidimă, ceftriaxonă sau cefepimă. S-a observat o neutralizare incompletă pentru cefotaximă, cefazolină, ampicilină, penicilină și ertapenem. Cefotaxima a fost neutralizată în intervale cu un nivel seric maxim de 40% (PSL) până la 3% PSL, în funcție de microorganism. Cefazolina a fost neutralizată în intervale cu un nivel PSL de 25% până la 5% PSL, în funcție de microorganism. Ertapenemul a fost neutralizat la un nivel de 5% PSL. Ampicilina a fost neutralizată la un nivel de 75% PSL pentru *E. faecalis*. Penicilina a fost neutralizată la un nivel de 120% PSL pentru *S. pneumoniae*. Nu s-a observat nicio neutralizare pentru *C. perfringens* la un nivel de 100% PSL fie de ampicilină, fie de penicilină.

Proprietățile de neutralizare antimicrobiană variază în funcție de compoziția materialului flaconului de cultură și nu sunt determinate de algoritmi de analiză ai sistemelor de detecție microbiană BACT/ALERT®. Pe sistemul de detecție microbiană BACT/ALERT® VIRTUO® au fost testate materiale antimicrobiene reprezentative, selectate din diferite categorii de agenți antimicrobieni, pentru a confirma proprietățile de neutralizare ale flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus. A fost demonstrată neutralizarea pentru cefoxitină, ceftarolină, imipenem, vancomicină și piperacilin-tazobactam. Testarea a arătat că sistemul instrumentului nu a avut niciun impact asupra proprietăților de neutralizare antimicrobiană a flacoanelor de cultură.

Pentru informații suplimentare privind agenții antimicrobieni neutralizați de flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus, contactați reprezentantul dvs. local bioMérieux.

**CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ****Sisteme de detecție microbiană BACT/ALERT® 3D****Substanțe potențial interferente**

S-au efectuat studii de însămânțare interne cu lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid sinovial, plasmă, sânge și cheaguride sânge. Alicotele fiecăruia dintre aceste lichide au primit, de asemenea, globule albe la concentrații relevante bacteriemiei din fiecare lichid biologic dat. Testarea s-a efectuat cu și fără microorganisme. S-a constatat că aceste substanțe nu au interferat cu recuperarea și detecția microorganismelor și nici nu au generat rezultate fals pozitive în absența microorganismelor.

**Sensibilitatea analitică: limita de detecție (LoD)**

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele studiilor interne de însămânțare. A fost testat un număr minim de 30 de duplicate per specie. Datele din tabelul următor au fost generate utilizând flacoane aflate la finalul perioadei de valabilitate. În flacoanele inoculate cu *B. fragilis* și cu *S. pneumoniae* s-a adăugat 1 ml de supliment de sânge uman combinat. La LoD, s-a obținut un grad de detecție de cel puțin 95%.

**Tabel 1. Sensibilitatea analitică: limita de detecție (LoD)**

| Microorganism                   | ID tulpină   | LoD<br>(UFC/flacon) |
|---------------------------------|--------------|---------------------|
| <i>Bacteroides fragilis</i>     | ATCC® 25285™ | 5                   |
| <i>Clostridium perfringens</i>  | NCTC 8798    | 4                   |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>   | ATCC® 13048™ | 8                   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>    | NCTC 12697   | 4                   |
| <i>Escherichia coli</i>         | NCTC 12923   | 4                   |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | ATCC® 15313™ | 6                   |
| <i>Salmonella enterica</i>      | ATCC® 14028™ | 5                   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>    | NCTC 10788   | 4                   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC® 6305™  | 6                   |

**Observație:** 86,6% dintre flacoane au fost reînsămânțate în 30 de minute de la stabilirea acestora ca fiind pozitive.

**Sensibilitatea analitică: Performanță de creștere**

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele studiilor interne de însămânțare cu și fără sânge uman obținut de la voluntari sănătoși. Au fost testate tulpini multiple pentru fiecare specie, la niveluri țintă de inocul de 125 UFC/flacon. Nivelurile reale de inocul s-au încadrat în intervalul 3 – 299 UFC/flacon. În cadrul acestui studiu de însămânțare, flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus au fost reînsămânțate cel puțin 24 de ore după ce au fost marcate ca fiind pozitive de instrument. Speciile enumerate sunt reprezentative pentru microorganismele prevalente clinic în culturile de sânge și în lichidele biologice sterile.

**Tabel 2. Sensibilitatea analitică: performanța de creștere**

| Microorganism                | Sânge               |                          |                                |             | Fără sânge             |                          |                                |              |
|------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------|
|                              | % Recuperare<br>(n) | Interval<br>(UFC/flacon) | Timp până la detecție<br>(ore) |             | % Recuperare*<br>(n=3) | Interval<br>(UFC/flacon) | Timp până la detecție<br>(ore) |              |
|                              |                     |                          | Medie                          | Interval    |                        |                          | Medie                          | Interval     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 100,0 (15/15)       | 54 – 150                 | 14,6                           | 12,9 – 16,7 | 100,0                  | 116 – 150                | 21,8                           | 21,3 – 22,0  |
| <i>Escherichia coli</i>      | 100,0 (15/15)       | 73 – 254                 | 10,9                           | 10,4 – 12,4 | 100,0                  | 73 – 176                 | 11,6                           | 10,4 – 12,9  |
| <i>Bacteroides fragilis</i>  | 100,0 (18/18)       | 9 – 154                  | 29,7                           | 24,3 – 43,6 | 66,7 (2/3)             | 19 – 154                 | 97,2                           | 79,2 – 115,2 |

| Microorganism                         | Sânge               |                          |                                |              | Fără sânge             |                          |                                |             |
|---------------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------------|--------------|------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|
|                                       | % Recuperare<br>(n) | Interval<br>(UFC/flacon) | Timp până la detecție<br>(ore) |              | % Recuperare*<br>(n=3) | Interval<br>(UFC/flacon) | Timp până la detecție<br>(ore) |             |
|                                       |                     |                          | Medie                          | Interval     |                        |                          | Medie                          | Interval    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>       | 100,0 (15/15)       | 4 – 260                  | 16,5                           | 11,5 – 43,8  | 100,0                  | 4 – 25                   | 17,5                           | 16,0 – 19,3 |
| <i>Clostridium perfringens</i>        | 100,0 (18/18)       | 58 – 210                 | 17,3                           | 12,0 – 40,1  | 100,0 (8/8)            | 76 – 210                 | 27,1                           | 14,1 – 35,7 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>          | 100,0 (15/15)       | 89 – 123                 | 11,2                           | 10,4 – 13,1  | 100,0                  | 95 – 123                 | 12,6                           | 12,1 – 13,4 |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>        | 70,6 (12/17)        | 19 – 204                 | 74,4                           | 36,0 – 108,0 | 75,0 (3/4)             | 19 – 116                 | 56,1                           | 41,2 – 64,8 |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>       | 100,0 (15/15)       | 14 – 194                 | 16,9                           | 12,7 – 28,9  | 100,0                  | 21 – 34                  | 25,9                           | 20,5 – 33,4 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>          | 100,0 (15/15)       | 63 – 259                 | 13,7                           | 11,9 – 19,4  | 100,0                  | 71 – 169                 | 22,4                           | 17,8 – 24,8 |
| <i>Parvimonas micra</i>               | 80,0 (16/20)        | 46 – 154                 | 51,4                           | 37,3 – 69,6  | 0,0 (0/4)              | 46 – 154                 | -                              | -           |
| <i>Enterobacter cloacae</i>           | 100,0 (15/15)       | 111 – 200                | 11,9                           | 11,1 – 12,5  | 100,0                  | 111 – 185                | 13,0                           | 11,9 – 14,7 |
| <i>Proteus mirabilis</i>              | 100,0 (15/15)       | 36 – 213                 | 11,4                           | 10,9 – 12,5  | 100,0                  | 36 – 213                 | 11,9                           | 11,5 – 12,7 |
| <i>Eggerthella lenta</i>              | 86,7 (13/15)        | 83 – 175                 | 41,0                           | 34,8 – 60,0  | 66,7 (2/3)             | 83 – 151                 | 46,0                           | 44,0 – 48,0 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>     | 100,0 (15/15)       | 44 – 135                 | 21,0                           | 17,4 – 25,3  | 100,0                  | 44 – 105                 | 29,3                           | 24,5 – 36,8 |
| <i>Listeria monocytogenes</i>         | 100,0 (15/15)       | 121 – 251                | 17,1                           | 15,5 – 19,3  | 100,0                  | 121 – 251                | 19,2                           | 17,7 – 20,3 |
| <i>Clostridium tertium</i>            | 100,0 (15/15)       | 24                       | 12,5                           | 11,4 – 13,5  | 100,0                  | 24                       | 14,8                           | 14,1 – 16,0 |
| <i>Clostridium septicum</i>           | 50,0 (20/40)        | 25 – 146                 | 31,7                           | 13,9 – 62,4  | 40,0 (2/5)             | 90 – 146                 | 43,4                           | 17,1 – 69,6 |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 60,0 (12/20)        | 49 – 296                 | 50,9                           | 34,4 – 79,2  | 25,0 (1/4)             | 81 – 296                 | 44,7                           | -           |

\* În cazul unei recuperări mai mici de 100,0%, se recomandă să adăugați sânge, cum ar fi sânge steril, defibrinat de cal (10,0% v/v).<sup>11</sup>

S-a observat o detecție mai mică de 100% pentru anumite specii, inclusiv *Capnocytophaga ochracea*, *Cardiobacterium hominis*, *Haemophilus parainfluenzae*, și *Granulicatella adiacens*.

### Rezultatele studiilor clinice (culturi de sânge)

Rezultatele compară culturile de sânge BACT/ALERT® FN Plus cu cele BACT/ALERT® FN (pentru toate perechile conforme).

S-a efectuat un studiu clinic în mai multe centre din trei locații geografice diferite din Statele Unite, comparând performanța flacoanelor de cultură de sânge BACT/ALERT® FN Plus și a celor BACT/ALERT® FN pentru perechi de culturi anaerobe care au primit volume de sânge între 6 ml și 10 ml (perechi conforme). S-a obținut un număr total de 2.514 de perechi de flacoane anaerobe de la 1.080 de pacienți adulți, suspecți de infecții bacteriene/fungice în sânge. Reînsămânțările ambelor flacoane s-au efectuat atunci când unul dintre flacoane a fost stabilit ca fiind pozitiv de sistemul BACT/ALERT®. O pereche de flacoane a fost stabilită ca având o stare pozitivă dacă reînsămânțarea unuia dintre flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus sau BACT/ALERT® FN a fost pozitivă. Un flacon de cultură a fost stabilit a fi „real pozitiv” atunci când cultura a fost marcată ca fiind pozitivă de sistemul BACT/ALERT® și rezultatul a fost dezvoltarea materialului izolat la reînsămânțarea flaconului respectiv. Au fost calculate ratele de rezultate real pozitive pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN și s-a calculat raportul dintre rezultatele real pozitive pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus și cele BACT/ALERT® FN real pozitive pentru a compara performanța acestora. Conform determinării în centrele studiului clinic, materialele izolate clinice recuperate au fost clasificate ca fiind semnificative, contaminante sau necunoscute.

S-a recuperat un număr total de 312 materiale izolate din toate perechile conforme de cultură de sânge anaerobă cu stare pozitivă. A existat un număr total de 289 de perechi de flacoane pentru care s-a recuperat cel puțin un material izolat prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus sau BACT/ALERT® FN. Pentru un număr total de 266 de perechi de flacoane s-a recuperat un singur material izolat, iar pentru 23 de perechi de flacoane s-au recuperat două materiale izolate. Populația totală raportată în Tabelul 3 cuprinde 312 materiale izolate recuperate din perechile de flacoane pozitive și 2.225 de perechi de flacoane negative pentru un total de 2.537 de rezultate. Pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus s-a detectat un total de 282 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN pentru care s-au detectat 192 de materiale izolate. Dintre materialele izolate importante, pentru flacoanele de cultură BACT/

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



ALERT® FN Plus s-a detectat un total de 202 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN pentru care s-au detectat 150 de materiale izolate. Au fost identificate trei rezultate fals pozitive prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus pozitive, acestea reprezentând 0,12% (3/2.537) din populația studiului.

Tabelele următoare compară rezultatele flacoanelor de cultură de sânge BACT/ALERT® FN Plus cu cele ale flacoanelor de cultură de sânge BACT/ALERT® FN pentru toate flacoanele de cultură de sânge conforme care au generat un anumit număr de materiale izolate la reînsămânțare (Tabelul 3), un singur material izolat la reînsămânțare (Tabelul 4) și materiale izolate multiple la reînsămânțare (Tabelul 5).

**Tabel 3. Toate perechile conforme, cu materiale izolate simple și multiple combinate (culturi de sânge)**

| Determinarea materialelor izolate clinice | Rezultate BACT/ALERT® FN Plus real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® FN Plus real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® FN real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® FN real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive* |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Semnificativ                              | 202                                         | 8,0 (202/2.537)                                                   | 150                                    | 5,9 (150/2.537)                                              | 1,347                           |
| Contaminant                               | 58                                          | 2,3 (58/2.537)                                                    | 30                                     | 1,2 (30/2.537)                                               | 1,933                           |
| Necunoscut                                | 22                                          | 0,9 (22/2.537)                                                    | 12                                     | 0,5 (12/2.537)                                               | 1,833                           |
| Total                                     | 282                                         | 11,1 (282/2.537)                                                  | 192                                    | 7,6 (192/2.537)                                              | 1,469                           |

\*O sută șaizeci și două (162) de materiale izolate au fost detectate atât de BACT/ALERT® FN Plus, cât și de BACT/ALERT® FN, 120 de materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN Plus, iar 30 de materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN. Raportul de rezultate real pozitive pentru toate materialele izolate a fost de 1,469 (282/192) cu CI (interval de încredere) de 95% (1,317, 1,621).<sup>12</sup>

**Tabel 4. Toate perechile conforme, cu materiale izolate simple (culturi de sânge)**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® FN Plus real pozitive | Rezultate BACT/ALERT® FN real pozitive | Raport rezultate real pozitive* |
|----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Semnificativ         | 177                                         | 133                                    | 1,331                           |
| Contaminant          | 51                                          | 27                                     | 1,889                           |
| Necunoscut           | 15                                          | 9                                      | 1,667                           |
| Total                | 243                                         | 169                                    | 1,438                           |

\*O sută patruzeci și șase (146) de materiale izolate au fost detectate atât de BACT/ALERT® FN Plus, cât și de BACT/ALERT® FN, 97 de materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN Plus, iar 23 de materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN. Raportul de rezultate real pozitive pentru toate materialele izolate simple a fost de 1,438 (243/169) cu CI (interval de încredere) de 95% (1,286, 1,590).<sup>13</sup>

**Tabel 5. Toate perechile conforme, cu materiale izolate multiple (culturi de sânge)**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® FN Plus real pozitive | Rezultate BACT/ALERT® FN real pozitive | Raport rezultate real pozitive* |
|----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Semnificativ         | 25                                          | 17                                     | 1,471                           |
| Contaminant          | 7                                           | 3                                      | 2,333                           |
| Necunoscut           | 7                                           | 3                                      | 2,333                           |
| Total                | 39                                          | 23                                     | 1,696                           |

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

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

\*Șaisprezece (16) materiale izolate au fost detectate atât de BACT/ALERT® FN Plus, cât și de BACT/ALERT® FN, 23 de materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN Plus, iar șapte materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN. Raportul de rezultate real pozitive pentru toate materialele izolate multiple a fost de 1,696 (39/23) cu CI (interval de încredere) de 95% (1,088, 2,304).<sup>14</sup>

În cadrul acestui studiu clinic, a existat un total de 2.218 de perechi de culturi de sânge anaerobe conforme de flacoane de cultură BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN cu rezultate negative generate de aparat, pentru ambele flacoane, după 5 zile de incubare. Între aceste perechi, reînsămânțările terminale de pe ambele flacoane au fost efectuate pentru 63 de perechi și șapte rezultate fals negative pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus și pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN; reînsămânțarea numai pe flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus a fost efectuată pentru 848 de perechi, fiind observate patru rezultate fals negative; pentru patru perechi de flacoane, nu s-a efectuat nicio reînsămânțare pentru 1.307 de perechi de flacoane. Rezultatele sunt rezumate în tabelul următor.

**Tabel 6. Rezumatul rezultatelor fals negative procentuale, provenite de la perechile de culturi de lichide biologice sterile anaerobe, care au fost marcate ca fiind negative de aparate pentru ambele flacoane**

| Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® FN Plus | Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® FN | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN Plus | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Da                                             | Da                                        | 11,1 (7/63)                                          | 11,1 (7/63)                                     |
| Da                                             | Nu                                        | 0,5 (4/848)                                          | -                                               |

Din aceste șapte reînsămânțări pozitive, două reînsămânțări au generat materiale izolate care sunt strict aerobe (*Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa*). Flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus nu este destinat detectării materialelor izolate strict aerobe din sânge sau din alte lichide biologice sterile în mod normal. Rata generală de rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN Plus bazată pe un subset de reînsămânțări terminale a fost de 1,2% (11/911) și, fără materialele izolate strict aerobe, a fost de 1,0% (9/911).

În următorul tabel sunt prezentate comparativ rezultatele microorganismelor (număr de materiale izolate) recuperate prin reînsămânțarea culturilor BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN.

**Tabel 7. Compararea rezultatelor microorganismelor (număr de materiale izolate) – Flacoane de cultură de sânge**

| Grup                                    | BACT/ALERT® FN Plus | BACT/ALERT® FN |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------|
| Anaerobe*                               | 10                  | 4              |
| Enterobacteriaceae                      | 50                  | 43             |
| <i>Enterococcus</i> spp.                | 28                  | 19             |
| Levuri                                  | 0                   | 0              |
| Altele Gram-negative                    | 6                   | 3              |
| Altele Gram-pozitive                    | 9                   | 6              |
| <i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> | 93                  | 53             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 65                  | 42             |
| <i>Streptococcus</i> spp.               | 21                  | 22             |

**Observație:** Tabelul de materiale izolate include culturi polimicrobiene.

\*Materialele izolate anaerobe recuperate în studiul clinic: *Bacteroides caccae* (4), *Bacteroides fragilis* (2), *Lactobacillus* spp. (1), *Peptostreptococcus micros* (1), *Prevotella denticola* (1), *Propionibacterium acnes* (1), *Propionibacterium* spp (1).

#### Rezultatele studiului clinic (culturi de lichide biologice sterile)

A fost realizat un studiu clinic în mai multe centre din patru regiuni geografice diferite din Statele Unite și Canada, comparând performanța flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus cu cea a flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN cu probe de lichide biologice sterile. S-a obținut un număr total de 339 de perechi de flacoane de la 310 pacienți adulți, suspecți de infecții bacteriene/fungice în lichidele biologice sterile. Tipurile de lichide biologice sterile evaluate au cuprins lichidul de

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

dializă peritoneală continuă ambulatorie (CAPD), lichidul cerebrospinal (CSF), lichidul peritoneal, lichidul pleural și lichidul sinovial. Conform determinării în centrele studiului clinic, materialele izolate clinice recuperate au fost clasificate ca fiind semnificative, contaminante sau necunoscute.

S-a recuperat un număr total de 77 de materiale izolate din toate perechile de cultură anaerobă de lichid biologic steril cu stare pozitivă. A existat un număr total de 61 de perechi de flacoane pentru care s-a recuperat cel puțin un material izolat prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus sau BACT/ALERT® FN. Pentru un total de 50 de perechi de flacoane s-a recuperat un singur material izolat, pentru șapte perechi de flacoane s-au recuperat două materiale izolate, pentru trei perechi de flacoane s-au recuperat trei materiale izolate și pentru o pereche de flacoane s-au recuperat patru materiale izolate. Populația totală raportată în Tabelul 8 cuprinde 77 de materiale izolate recuperate din perechile de flacoane pozitive și 278 de perechi de flacoane negative pentru un total de 355 de rezultate. Pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus s-a detectat un total de 72 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN pentru care s-au detectat 59 de materiale izolate. Dintre materialele izolate importante, pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus s-a detectat un total de 52 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN pentru care s-au detectat 50 de materiale izolate. Nu s-au observat rezultate fals pozitive pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus din populația studiului (0/355).

Tabelul următor compară rezultatele culturilor de lichide biologice sterile BACT/ALERT® FN Plus cu cele ale culturilor de lichide biologice sterile BACT/ALERT® FN care au generat materiale izolate simple sau multiple la reînsămânțare.

**Tabel 8. Toate perechile cu materiale izolate simple și multiple combinate (culturi de lichide biologice sterile)**

| Determinarea materialelor izolate clinice | Rezultate BACT/ALERT® FN Plus real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® FN Plus real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® FN real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® FN real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive * |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Semnificativ                              | 52                                          | 14,6 (52/355)                                                     | 50                                     | 14,1 (50/355)                                                | 1,040                            |
| Contaminant                               | 12                                          | 3,4 (12/355)                                                      | 2                                      | 0,6 (2/355)                                                  | 6,000                            |
| Necunoscut                                | 8                                           | 2,2 (8/355)                                                       | 7                                      | 2,0 (7/355)                                                  | 1,143                            |
| Total                                     | 72                                          | 20,3 (72/355)                                                     | 59                                     | 16,6 (59/355)                                                | 1,220                            |

\*Cincizeci și patru (54) de materiale izolate au fost detectate atât de BACT/ALERT® FN Plus, cât și de BACT/ALERT® FN, 18 materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN Plus, iar cinci materiale izolate au fost detectate numai de BACT/ALERT® FN. Raportul de rezultate real pozitive pentru toate materialele izolate a fost de 1,220 (72/59) cu 95% CI (1,044, 1,396).<sup>7</sup>

Tabelul următor rezumă volumul minim de probă obținut în studiile clinice pentru lichide biologice sterile anaerobe.

**Tabel 9. Volumul de umplere pentru lichide biologice sterile pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus (ml) – stare pozitivă**

| Tip de probă      | Nr. total de probe | Nr. de rezultate pozitive | Volum minim de probă (ml) |
|-------------------|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| Lichid DPCA       | 75                 | 22                        | 1,0                       |
| LCR               | 24                 | 2                         | 0,1                       |
| Lichid peritoneal | 106                | 16                        | 0,3                       |
| Lichid pleural    | 93                 | 22                        | 0,5                       |
| Lichid sinovial   | 41                 | 10                        | 0,2                       |
| Total             | 339                | 72                        | -                         |

În cadrul acestui studiu clinic, au existat 277 de perechi de flacoane de cultură BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN cu rezultate negative generate de aparat, pentru ambele flacoane, după 5 zile de incubare. Între aceste perechi, reînsămânțările terminale ale ambelor flacoane au fost efectuate pentru 166 de perechi, observându-se 11 rezultate fals negative atât pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus cât și pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN. Reînsămânțarea numai pe flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus s-a efectuat pentru 111 perechi, neobservându-se niciun rezultat fals negativ. Rezultatele sunt rezumate în tabelul următor.

**Tabel 10. Sumarul procentelor de rezultate fals negative provenite de la perechile de culturi anaerobe de lichide biologice sterile care au fost marcate ca fiind negative de către ambele aparate**

| Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® FN Plus | Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® FN | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN Plus | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Da                                             | Da                                        | 6,6 (11/166)*                                        | 6,6 (11/166)*                                   |
| Da                                             | Nu                                        | 0,0 (0/111)                                          | -                                               |

\* Din aceste 11 reînsămânțări pozitive, 8 reînsămânțări au generat materiale izolate strict aerobe: *Acinetobacter baumannii* (2), *Candida albicans* (1), *Candida parapsilosis* (2), *Cryptococcus neoformans* (1), *Micrococcus* spp. (1), *Pseudomonas aeruginosa* (1).

**Observație:** Flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus nu este destinat detectării materialelor izolate strict aerobe din sânge sau din alte lichide biologice sterile în mod normal.

Rata generală de rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® FN Plus bazată pe un subset de reînsămânțări terminale este de 4,0% (11/277) și, fără materialele izolate strict aerobe, este de 1,1% (3/277).

În următorul tabel sunt prezentate comparativ rezultatele microorganismelor (număr de materiale izolate) recuperate prin reînsămânțarea culturilor BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN.

**Tabel 11. Compararea rezultatelor microorganismelor (număr de materiale izolate) – Flacoane de cultură cu lichide biologice sterile**

| Grup                                    | BACT/ALERT® FN Plus | BACT/ALERT® FN |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------|
| Anaerobe*                               | 6                   | 6              |
| Enterobacteriaceae                      | 9                   | 8              |
| <i>Enterococcus</i> spp.                | 14                  | 11             |
| Levuri                                  | 4                   | 2              |
| Altele Gram-negative                    | 2                   | 1              |
| Altele Gram-pozitive                    | 1                   | 0              |
| <i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> | 19                  | 16             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 9                   | 9              |
| <i>Streptococcus</i> spp.               | 8                   | 6              |

**Observație:** Tabelul de materiale izolate include culturi polimicrobiene.

\* Anaerobi recuperați în studiul clinic: *Bacteroides fragilis* (2: 1 numai BACT/ALERT® FN; 1 BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN), *Clostridium ramosum* (1 BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN), *Clostridium* spp. (1 BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN), *Prevotella loescheii* (1 BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN), *Prevotella melaninogenica* (1 numai BACT/ALERT® FN Plus), *Veillonella* spp. (1 BACT/ALERT® FN Plus și BACT/ALERT® FN).

Controlul de calitate a fost efectuat în timpul studiului clinic pentru fiecare din cele trei microorganisme (*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus* și *Clostridium perfringens*), care au fost pregătite utilizând o diluție serială și care au fost însemănțate în flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus ca inocul țintă de 100 UFC/flacon, cu un interval acceptabil de 30 – 300 UFC/ flacon. Rezultatele generale ale controlului de calitate au fost acceptabile. S-a constatat că situațiile în care s-au observat rezultate inacceptabile pentru controlul de calitate au fost erori tehnice (mai exact, supliment neadăugat, numărul coloniei în afara limitelor, diluare incorectă, eroare locală de modificare a stării flaconului după marcarea pozitivă de către instrument și reînsămânțarea pozitivă, nerespectarea instrucțiunii de utilizare a mediilor/reactivilor prereduși). Repetarea testului a generat rezultate acceptabile.

#### Introducerea întârziată

Următorul tabel include rezultatele studiilor de însemănțare care au utilizat 6 specii (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis*, și *Clostridium perfringens*) la o concentrație țintă de 100 UFC/flacon (interval acceptabil de 30 – 300 UFC/flacon) care au fost generate în trei locații. Nivelurile reale de inocul s- au încadrat în intervalul 41 – 253 UFC/flacon. Toate flacoanele au fost testate cu sânge uman provenind de la voluntari sănătoși și au fost păstrate la temperaturile și pe duratele specificate înainte de introducerea în aparatul BACT/ALERT® 3D.

Recuperarea procentuală reflectă flacoanele marcate ca fiind pozitive de către instrument și reînsămânțate cu o morfologie de colonie consistentă cu microorganismul însămânțat.

**Tabel 12. Introducerea întârziată**

| Introducerea probei           | Temperatură de incubare (°C) | Timp de păstrare (ore) | % Recuperare  | Timp până la detecție de la inocularea probei (Timp de păstrare + timp până la detecție aparat în ore) |             |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|                               |                              |                        |               | Medie                                                                                                  | Interval    |
| Flacoane de testare inoculate | Control                      | Fără întârziere        | 100,0 (89/89) | 15,9                                                                                                   | 9,5 – 52,8  |
|                               | 2 – 8                        | 48                     | 100,0 (65/65) | 63,3                                                                                                   | 50,1 – 90,4 |
|                               | 20 – 25                      | 24                     | 100,0 (62/62) | 34,7                                                                                                   | 26,0 – 79,2 |
|                               | 20 – 25                      | 36                     | 100,0 (62/62) | 43,6                                                                                                   | 38,0 – 78,6 |
|                               | 35 – 37                      | 8                      | 100,0 (72/72) | 17,7                                                                                                   | 10,0 – 53,4 |
|                               | 35 – 37                      | 24                     | 80,0 (64/80)  | 28,6                                                                                                   | 26,0 – 52,3 |
| Controale negative            | Toate condițiile             |                        | 0,0 (0/51)    | -                                                                                                      | -           |

**Atenție:** Pentru flacoanele de cultură păstrate la 35 – 37 °C timp de 24 de ore sau mai mult înainte de încărcare, este posibil să nu se detecteze microorganismele și acestea trebuie reînsămânțate.

#### Precizia în laborator (Repetabilitatea)

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele din studiile interne de însămânțare, efectuate timp de 12 zile, pe mai multe aparate, de către diferiți operatori. Microorganismele s-au dezvoltat în prezența concentrațiilor de substanțe antimicrobiene relevante din punct de vedere clinic la care sunt susceptibile. În cadrul acestui studiu de însămânțare, flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus au fost reînsămânțate cel puțin 24 de ore după ce au fost marcate ca fiind pozitive de aparat. A fost testat un minim de 108 duplicate pentru fiecare combinație microorganism/substanță antimicrobiană.

**Tabel 13. Precizia în laborator (Repetabilitatea)**

| Introducerea probei   |                          | Interval (UFC/flacon) | % Recuperare |       |       |       | Timp până la detecție (ore) |             |
|-----------------------|--------------------------|-----------------------|--------------|-------|-------|-------|-----------------------------|-------------|
| Microorganism         | Substanță antimicrobiană |                       | Lot 1        | Lot 2 | Lot 3 | Total | Medie                       | Interval    |
| <i>B. fragilis</i>    | Imipenem                 | 136 – 406             | 100,0        | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 36,9                        | 30,2 – 55,2 |
| <i>C. perfringens</i> | Vancomicină              | 75 – 204              | 100,0        | 94,4  | 100,0 | 98,2  | 14,5                        | 11,1 – 22,0 |
| <i>S. aureus</i>      | Oxacilină                | 94 – 158              | 100,0        | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 17,7                        | 15,1 – 24,3 |

#### Reproductibilitate

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele studiilor de însămânțare efectuate în trei centre, utilizând o țintă de 144 de duplicate per centru, timp de 3 zile, cu un minim de doi operatori per centru. Reproducibilitatea a fost evaluată pentru fiecare din cele opt microorganisme. Un microorganism (*S. pneumoniae*) a fost pregătit utilizând o diluție serială, iar celelalte șapte microorganisme au fost pregătite utilizând produse BIOBALL®. *S. pneumoniae* a fost însămânțat în flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus la un inocul țintă de 100 UFC/flacon, cu un interval acceptabil de 30 – 300 UFC/flacon, iar celelalte șapte microorganisme la un interval țintă de 1 – 17 UFC/flacon. Inoculul real s-a încadrat în intervalul 5 – 500 UFC/flacon pentru intervalul 30 – 300 UFC/flacon și în intervalul 1 – 270 UFC/flacon pentru intervalul 1 – 17 UFC/flacon. Recuperarea procentuală reflectă flacoanele marcate ca fiind pozitive de către instrument și frotiul Gram/reînsămânțarea cu o morfologie de colonie consistentă cu microorganismul însămânțat.



Tabel 14. Reproducibilitate

| Introducerea probei     | % Recuperare                            |                                         |                                         |                                         | Timp până la detecție (ore) |             | Intervale inocul (UFC/flacon) |
|-------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|-------------|-------------------------------|
|                         | Centrul 1                               | Centrul 2                               | Centrul 3                               | Total                                   | Medie                       | Interval    |                               |
| <i>S. aureus</i>        | 96,3% (26/27)                           | 79,2% (19/24)                           | 100,0% (33/33)                          | 92,9% (78/84)                           | 20,2                        | 18,5 – 35,7 | 2 – 12                        |
| <i>E. coli</i>          | 100,0% (18/18)                          | 79,2% (19/24)                           | 100,0% (33/33)                          | 93,3% (70/75)                           | 12,8                        | 11,4 – 20,8 | 2 – 11                        |
| <i>E. faecalis</i>      | 100,0% (30/30)                          | 83,3% (20/24)                           | 97,0% (32/33)                           | 94,3% (82/87)                           | 24,6                        | 17,9 – 30,4 | 2 – 15                        |
| <i>C. perfringens</i>   | 100,0% (18/18)                          | 96,8% (61/63)                           | 100,0% (33/33)                          | 98,2% (109/111)                         | 12,2                        | 10,2 – 17,3 | <1 – 122                      |
| <i>E. aerogenes</i>     | 90,0% (27/30)                           | 75,0% (18/24)                           | 90,5% (38/42)                           | 86,5% (83/96)                           | 14,6                        | 11,9 – 16,7 | 1 – 270*                      |
| <i>L. monocytogenes</i> | 100,0% (21/21)                          | 100,0% (24/24)                          | 100,0% (33/33)                          | 100,0% (78/78)                          | 22,8                        | 20,6 – 37,0 | 1 – 13                        |
| <i>S. enterica</i>      | 100,0% (24/24)                          | 79,2% (19/24)                           | 100,0% (30/30)                          | 93,6% (73/78)                           | 13,3                        | 12,4 – 14,4 | 1 – 16                        |
| <i>S. pneumoniae</i>    | 100,0% (30/30)                          | 100,0% (36/36)                          | 100,0% (18/18)                          | 100,0% (84/84)                          | 17,5                        | 13,3 – 23,1 | 5 – 500                       |
| Total                   | 98,0% (194/198) 95%<br>CI: 94,9%, 99,5% | 88,9% (216/243) 95%<br>CI: 84,3%, 92,6% | 98,0% (247/252) 95%<br>CI: 95,4%, 99,4% | 94,8% (657/693) 95%<br>CI: 92,9%, 96,3% | -                           |             |                               |

\* Numărul de plăci de 270 UFC/flacon a fost obținut prin diluție serială.

Aceste date includ testarea repetată efectuată ca urmare a erorilor de laborator la o singură locație (mai exact, flacoane/ reactivi contaminați, numere de colonii în afara intervalului și eroare locală de modificare a stării flaconului după marcarea acestuia ca fiind pozitivă de către aparat și reinsămânțarea pozitivă). Datele care exclud erorile de laborator au demonstrat o recuperare de 100% cu excepția *E. aerogenes*, care a prezentat o recuperare de 96,3% pentru toate locațiile combinate.

#### Sisteme de detecție microbiană BACT/ALERT® VIRTUO®

##### Substanțe potențial interferente

S-au efectuat studii de însămânțare interne cu lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid sinovial, plasmă, sânge și cheaguride sânge. Alicotele fiecăruia dintre aceste lichide au primit, de asemenea, globule albe la concentrații relevante bacteriemiei din fiecare lichid biologic dat. Testarea s-a efectuat cu și fără microorganisme. S-a constatat că aceste substanțe nu au interferat cu recuperarea și detecția microorganismelor și nici nu au generat rezultate fals pozitive în absența microorganismelor.

##### Sensibilitatea analitică: limita de detecție (LoD)

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele studiilor interne de însămânțare. A fost testat un număr minim de 60 de flacoane BACT/ALERT® FN Plus per specie. La LoD, s-a obținut un grad de detecție de cel puțin 95%. Flacoanele de cultură BACT/ALERT® FN Plus inoculate cu *B. fragilis* sau *S. pneumoniae* au primit 4 ml sau 1 ml de sânge uman, obținut de la o populație de adulți sănătoși.

Tabel 15. Sensibilitatea analitică: limita de detecție (LoD)

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

**Introducerea întârziată**

Următorul tabel include rezultatele studiilor de însămânțare care au utilizat 6 specii (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Bacteroides fragilis*, și *Clostridium perfringens*) la o concentrație țintă ≤100 UFC/flacon. Nivelurile reale de inocul s-au încadrat în intervalul 9 – 84 UFC/flacon. Flacoanele au fost testate fără și cu 4 ml și 10 ml de sânge uman provenind de la voluntari sănătoși și au fost păstrate la temperaturi și pe durate specifice înainte de introducerea în instrumentul BACT/ALERT® VIRTUO®. Recuperarea procentuală reflectă flacoanele marcate pozitive de către aparat și reînsămânțarea cu o morfologie de colonie consistentă cu microorganismul însămânțat.

**Tabel 16. Introducerea întârziată**

| Introducerea probei           | Temperatură de incubare (°C) | Timp de păstrare (ore) | % Recuperare    | Timp până la detecție de la inocularea probei (Timp de păstrare + timp până la detecție aparat în ore) |              |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|                               |                              |                        |                 | Medie                                                                                                  | Interval     |
| Flacoane de testare inoculate | Control                      | Fără întârziere        | 100,0 (144/144) | 16,0                                                                                                   | 9,1 – 40,5   |
|                               | 2 – 8                        | 48                     | 100,0 (141/141) | 65,1                                                                                                   | 56,9 – 87,5  |
|                               | 20 – 25                      | 24                     | 100,0 (143/143) | 37,0                                                                                                   | 27,5 – 78,8  |
|                               | 20 – 25                      | 36                     | 100,0 (141/141) | 48,1                                                                                                   | 37,9 – 130,1 |
|                               | 35 – 37                      | 8                      | 100,0 (143/143) | 18,9                                                                                                   | 10,8 – 37,4  |
| Controale negative            | Toate condițiile             |                        | 0,0 (0/30)      | -                                                                                                      | -            |

**Atenție:** Pentru flacoanele de cultură păstrate la temperatura camerei timp de mai mult de 24 de ore înainte de încărcare, este posibil să nu se detecteze microorganismele și trebuie reînsămânțate.

**Precizia în laborator (Repetabilitatea)**

Datele din tabelul următor reprezintă rezultatele din studiile interne de însămânțare, efectuate timp de 20 de zile, pe mai multe instrumente și testate de către diferiți operatori. A fost testat un minim de 60 de duplicate pentru fiecare microorganism și lot testat. Flacoanele au fost testate fără sânge, cu excepția situației în care s-a indicat altfel.

**Tabel 17. Precizia în laborator (Repetabilitatea)**

| Introducere probă – microorganisme | Interval (UFC/flacon) | % Recuperare    |                 |               |                 | Timp până la detecție (ore) |             |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------------------|-------------|
|                                    |                       | Lot 1           | Lot 2           | Lot 3         | Total           | Medie                       | Interval    |
| <i>Bacteroides fragilis</i> *      | 4 – 33                | 100,0 (162/162) | 100,0 (163/163) | 100,0 (60/60) | 100,0 (385/385) | 24,5                        | 21,8 – 26,7 |
| <i>Clostridium perfringens</i>     | 4 – 16                | 99,4 (179/180)  | 99,4 (177/178)  | 100,0 (60/60) | 99,5 (416/418)  | 9,9                         | 8,4 – 14,5  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>       | 3 – 16                | 100,0 (160/160) | 100,0 (157/157) | 100,0 (60/60) | 100,0 (377/377) | 19,9                        | 18,2 – 21,8 |
| <i>Escherichia coli</i>            | 4 – 20                | 100,0 (154/154) | 100,0 (153/153) | 100,0 (60/60) | 100,0 (367/367) | 9,1                         | 8,3 – 10,2  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 5 – 17                | 100,0 (171/171) | 100,0 (171/171) | 100,0 (60/60) | 100,0 (402/402) | 17,4                        | 15,4 – 19,9 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> *  | 1 – 29                | 100,0 (162/162) | 100,0 (162/162) | 100,0 (60/60) | 100,0 (384/384) | 14,5                        | 12,4 – 20,2 |

\* Testat cu 1 ml de sânge.

**Date comparative privind sistemele BACT/ALERT® 3D și BACT/ALERT® VIRTUO®****Sensibilitatea analitică: performanța de creștere**

Datele din următoarele tabele reprezintă rezultatele studiilor interne de însămânțare cu și fără sânge uman (4 și 10 ml) obținut de la donatori umani sănătoși. A fost testată o singură tulpină pentru fiecare specie, la niveluri țintă de inocul de ≤30 UFC/flacon. Nivelurile reale de inocul s-au încadrat în intervalul 3 – 27 UFC/flacon, atât pentru BACT/ALERT® 3D, cât și pentru BACT/ALERT® VIRTUO®. Pentru a evalua puritatea, au fost reînsămânțate două flacoane pozitive per microorganism. Speciile enumerate sunt reprezentative pentru microorganismele prevalente clinic în culturile de sânge și în lichidele biologice sterile.

**Tabel 18. Sensibilitatea analitică: Performanța de creștere pe sistemele BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D în cazul flacoanelor testate cu sânge**

| Microorganism                         | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - sânge |                  |                       |             | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D - sânge |                  |                       |              |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------|--------------------------------------------|------------------|-----------------------|--------------|
|                                       | % Recuperare (n)                                | Medie UFC/flacon | Timp până la detecție |             | % Recuperare (n)                           | Medie UFC/flacon | Timp până la detecție |              |
|                                       |                                                 |                  | Medie                 | Interval    |                                            |                  | Medie                 | Interval     |
| <i>Bacteroides fragilis</i>           | 100,0 (16/16)                                   | 3                | 30,0                  | 25,8 – 36,0 | 100,0 (15/15)                              | 3                | 32,5                  | 27,6 – 45,6  |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>   | 100,0 (9/9)                                     | 21               | 39,9                  | 32,4 – 58,9 | 100,0 (13/13)                              | 21               | 46,3                  | 36,7 – 67,9  |
| <i>Bacteroides vulgatus</i>           | 100,0 (13/13)                                   | 14               | 30,9                  | 24,1 – 49,4 | 100,0 (15/15)                              | 14               | 31,5                  | 26,9 – 34,6  |
| <i>Clostridium perfringens</i>        | 100,0 (18/18)                                   | 27               | 9,7                   | 9,0 – 11,0  | 100,0 (18/18)                              | 27               | 12,9                  | 12,2 – 14,2  |
| <i>Clostridium septicum</i>           | 100,0 (18/18)                                   | 14               | 11,2                  | 9,8 – 14,9  | 100,0 (18/18)                              | 14               | 15,4                  | 13,7 – 22,3  |
| <i>Eggerthella lenta</i>              | 100,0 (18/18)                                   | 18               | 33,5                  | 27,9 – 43,2 | 88,9* (16/18)                              | 18               | 35,0                  | 32,6 – 40,1  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>          | 100,0 (18/18)                                   | 11               | 11,8                  | 10,5 – 13,1 | 100,0 (18/18)                              | 11               | 14,7                  | 13,0 – 25,0  |
| <i>Escherichia coli</i>               | 100,0 (18/18)                                   | 9                | 9,2                   | 8,6 – 9,5   | 100,0 (18/18)                              | 9                | 11,3                  | 11,0 – 12,0  |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>        | 100,0 (18/18)                                   | 13               | 53,0                  | 29,3 – 67,5 | 46,2 (6/13)                                | 13               | 81,0                  | 43,4 – 108,5 |
| <i>Parvimonas micra</i>               | 100,0 (18/18)                                   | 24               | 38,1                  | 33,9 – 41,6 | 100,0 (18/18)                              | 24               | 46,3                  | 43,9 – 50,6  |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 100,0 (18/18)                                   | 7                | 48,9                  | 38,8 – 61,7 | 100,0 (18/18)                              | 7                | 53,2                  | 49,2 – 62,9  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>          | 100,0 (18/18)                                   | 14               | 17,4                  | 16,0 – 19,1 | 100,0 (18/18)                              | 15               | 20,9                  | 18,5 – 22,8  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>       | 100,0 (18/18)                                   | 22               | 14,2                  | 12,3 – 23,0 | 100,0 (18/18)                              | 22               | 16,4                  | 15,1 – 25,4  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>         | 100,0 (18/18)                                   | 16               | 11,4                  | 10,1 – 13,9 | 100,0 (18/18)                              | 16               | 14,0                  | 12,0 – 16,6  |

\* La reînsămânțarea flacoanelor negative într-un mediu solid, s-a observat o dezvoltare pură.

**Tabel 19. Sensibilitatea analitică: Performanța de creștere pe sistemele BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D în cazul flacoanelor testate fără sânge**

| Microorganism                  | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® - fără sânge |                  |                       |             | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D - fără sânge |                  |                       |             |
|--------------------------------|------------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------|-------------------------------------------------|------------------|-----------------------|-------------|
|                                | % Recuperare (n)                                     | Medie UFC/flacon | Timp până la detecție |             | % Recuperare (n)                                | Medie UFC/flacon | Timp până la detecție |             |
|                                |                                                      |                  | Medie                 | Interval    |                                                 |                  | Medie                 | Interval    |
| <i>Bacteroides fragilis</i>    | 100,0 (6/6)                                          | 3                | 39,1                  | 36,9 – 44,7 | 100,0 (10/10)                                   | 9                | 43,4                  | 39,8 – 47,3 |
| <i>Clostridium perfringens</i> | 100,0 (9/9)                                          | 27               | 10,1                  | 8,9 – 10,9  | 100,0 (9/9)                                     | 27               | 12,5                  | 12,0 – 13,0 |
| <i>Clostridium septicum</i>    | 100,0 (8/8)                                          | 14               | 20,9                  | 18,6 – 22,3 | 100,0 (9/9)                                     | 14               | 26,3                  | 25,7 – 26,6 |
| <i>Eggerthella lenta</i>       | 100,0 (9/9)                                          | 18               | 31,2                  | 27,7 – 33,9 | 100,0 (9/9)                                     | 18               | 33,4                  | 31,0 – 34,8 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>   | 100,0 (9/9)                                          | 11               | 22,0                  | 19,6 – 23,7 | 100,0 (9/9)                                     | 11               | 26,1                  | 24,5 – 27,8 |
| <i>Escherichia coli</i>        | 100,0 (9/9)                                          | 9                | 9,4                   | 9,0 – 9,7   | 100,0 (9/9)                                     | 9                | 11,8                  | 11,3 – 12,2 |

| Microorganism                         | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® VIRTUO® -<br>fără sânge |                     |                       |              | BACT/ALERT® FN Plus BACT/ALERT® 3D -<br>fără sânge |                     |                       |              |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|
|                                       | % Recuperare<br>(n)                                     | Medie<br>UFC/flacon | Timp până la detecție |              | % Recuperare<br>(n)                                | Medie<br>UFC/flacon | Timp până la detecție |              |
|                                       |                                                         |                     | Medie                 | Interval     |                                                    |                     | Medie                 | Interval     |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i>        | 100,0 (6/6)                                             | 13                  | 69,2                  | 58,5 – 83,4  | 100,0 (5/5)                                        | 13                  | 94,0                  | 73,7 – 113,5 |
| <i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> | 100,0 (8/8)                                             | 7                   | 93,5                  | 82,6 – 111,0 | 100,0 (6/6)                                        | 7                   | 94,0                  | 89,8 – 99,4  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>          | 100,0 (9/9)                                             | 14                  | 21,9                  | 19,4 – 26,5  | 100,0 (9/9)                                        | 15                  | 22,4                  | 21,6 – 23,5  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>       | 100,0 (9/9)                                             | 22                  | 35,4                  | 24,3 – 44,4  | 100,0 (9/9)                                        | 22                  | 37,3                  | 28,6 – 42,5  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>         | 100,0 (9/9)                                             | 16                  | 31,5                  | 28,2 – 34,5  | 100,0 (9/9)                                        | 16                  | 35,4                  | 28,8 – 41,3  |

**Observație:** Recuperarea *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* și *P. micra* în flacoanele BACT/ALERT® FN Plus, testate pe oricare din instrumente, fără sânge, nu a produs seturi de date în perechi. De aceea, flacoanele BACT/ALERT® FN Plus fără conținut de sânge au fost excluse din această analiză comparativă pentru aceste microorganisme. Pentru date privind analiza cu sânge, consultați Tabelul 18.

#### Rezultatele studiilor clinice (culturi de sânge)

Rezultatele compară BACT/ALERT® VIRTUO® cu BACT/ALERT® 3D cu flacoane BACT/ALERT® FN Plus pentru culturi de sânge (pentru toate perechile conforme).

Un studiu clinic realizat în centre multiple a fost efectuat în trei locații geografice diferite în Statele Unite și Canada, comparând performanța BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D pentru perechile de cultură anaerobe în cadrul cărora fiecare flacon a fost umplut cu până la 10 ml de sânge și în cadrul cărora volumul de sânge al flaconului cu cel mai mic volum a fost în limita de 30% a flaconului cu cel mai mare volum (perechi conforme). S-a obținut un număr total de 906 de perechi de flacoane de la 513 pacienți adulți, suspectați de infecții bacteriene/fungice în sânge. Reînsămânțările ambelor flacoane s-au efectuat atunci când unul dintre flacoane a fost stabilit ca fiind pozitiv de sistemul BACT/ALERT® VIRTUO® sau BACT/ALERT® 3D. O pereche de flacoane a fost stabilită ca având o stare pozitivă dacă reînsămânțarea unuia dintre flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® sau BACT/ALERT® 3D FN Plus a fost pozitivă. Un flacon de cultură a fost stabilit a fi „real pozitiv” atunci când cultura a fost marcată ca fiind pozitivă de sistemul BACT/ALERT® VIRTUO® sau BACT/ALERT® 3D și rezultatul a fost dezvoltarea materialului izolat la reînsămânțarea flaconului respectiv. Au fost calculate ratele de rezultate real pozitive pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus și BACT/ALERT® 3D FN Plus, și s-a calculat raportul dintre rezultatele real pozitive pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus și cele BACT/ALERT® 3D FN Plus real pozitive pentru a compara performanța acestora. Conform determinării în centrele studiului clinic, materialele izolate clinice recuperate au fost clasificate ca fiind semnificative, contaminante sau necunoscute.

S-a recuperat un număr total de 73 de materiale izolate din toate perechile conforme de cultură de sânge anaerobă cu stare pozitivă. A existat un număr total de 67 de perechi de flacoane pentru care s-a recuperat cel puțin un material izolat prin reînsămânțarea flaconelor de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® sau BACT/ALERT® 3D FN Plus. Pentru un total de 62 de perechi de flacoane s-a recuperat un singur material izolat, pentru 4 perechi de flacoane s-au recuperat două materiale izolate și pentru 1 pereche de flacoane s-au recuperat trei materiale izolate. Populația totală raportată în Tabelul 20 cuprinde 73 de materiale izolate recuperate din perechile de flacoane pozitive și 839 de perechi de flacoane negative pentru un total de 912 rezultate. Pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus s-a detectat un total de 60 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® 3D FN Plus pentru care s-au detectat 58 de materiale izolate. Dintre materialele izolate importante, pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus s-a detectat un total de 47 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® 3D FN Plus pentru care s-au detectat 48 de materiale izolate. S-au identificat două rezultate fals pozitive la reînsămânțarea flaconelor de cultură pozitive BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus din populația studiului, acestea reprezentând 0,22% (2/912). S-a identificat un rezultat fals pozitiv la reînsămânțarea flaconelor de cultură pozitive BACT/ALERT® 3D FN Plus din populația studiului, acestea reprezentând 0,11% (1/912).

Tabelele următoare compară rezultatele culturilor de sânge pentru toate flacoanele conforme de cultură de sânge BACT/ALERT® VIRTUO® cu cele ale BACT/ALERT® 3D pentru toate flacoanele de cultură de sânge conforme BACT/ALERT® FN Plus care au generat un anumit număr de materiale izolate la reînsămânțare (Tabelul 20), un singur material izolat simplu la reînsămânțare (Tabelul 21) și materiale izolate multiple la reînsămânțare (Tabelul 22).

**Tabel 20. Cultură de sânge – Conform – Materiale izolate unice și multiple**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® 3D real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® 3D real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive | 95% CI (LCL, UCL) |
|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Semnificativ         | 47                                          | 5,2 (47/912)                                                      | 48                                     | 5,3 (48/912)                                                 | 0,979                          | 0,823, 1,135      |
| Contaminant          | 13                                          | 1,4 (13/912)                                                      | 10                                     | 1,1 (10/912)                                                 | 1,300                          | -                 |
| Necunoscut           | 0                                           | 0,0 (0/912)                                                       | 0                                      | 0,0 (0/912)                                                  | -                              | -                 |
| Total                | 60                                          | 6,6 (60/912)                                                      | 58                                     | 6,4 (58/912)                                                 | 1,034                          | 0,852, 1,216      |

**Tabel 21. Cultură de sânge – Conform – Materiale izolate unice**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® 3D real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® 3D real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive | 95% CI (LCL, UCL) |
|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Semnificativ         | 39                                          | 4,3 (39/901)                                                      | 43                                     | 4,8 (43/901)                                                 | 0,907                          | 0,757, 1,057      |
| Contaminant          | 10                                          | 1,1 (10/901)                                                      | 7                                      | 0,8 (7/901)                                                  | 1,429                          | -                 |
| Necunoscut           | 0                                           | 0,0 (0/901)                                                       | 0                                      | 0,0 (0/901)                                                  | -                              | -                 |
| Total                | 49                                          | 5,4 (49/901)                                                      | 50                                     | 5,5 (50/901)                                                 | 0,980                          | 0,786, 1,174      |

**Tabel 22. Cultură de sânge – Conform – Materiale izolate multiple**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® 3D real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® 3D real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive | 95% CI (LCL, UCL) |
|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Semnificativ         | 8                                           | 72,7 (8/11)                                                       | 5                                      | 45,5 (5/11)                                                  | 1,600                          | 0,741, 2,459      |
| Contaminant          | 3                                           | 27,3 (3/11)                                                       | 3                                      | 27,3 (3/11)                                                  | 1,000                          | -                 |
| Necunoscut           | 0                                           | 0,0 (0/11)                                                        | 0                                      | 0,0 (0/11)                                                   | -                              | -                 |
| Total                | 11                                          | 100,0 (11/11)                                                     | 8                                      | 72,7 (8/11)                                                  | 1,375                          | 0,877, 1,873      |

În tabelul următor sunt prezentate comparativ rezultatele microorganismelor (număr de materiale izolate) de pe BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D, recuperate prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus.

**Tabel 23. Compararea rezultatelor microorganismelor (număr de materiale izolate) – Flacoane de cultură de sânge**

| Grup                                    | BACT/ALERT® VIRTUO® | BACT/ALERT® 3D |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------|
| Anaerobe                                | 1                   | 1              |
| Enterobacteriaceae                      | 22                  | 19             |
| <i>Enterococcus</i> spp.                | 6                   | 6              |
| Levuri                                  | -                   | -              |
| Bacili Gram-negativi nefermentativi     | -                   | -              |
| Altele Gram-pozitive                    | -                   | -              |
| <i>Staphylococcus</i> coagulazo-negativ | 13                  | 11             |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 12                  | 13             |
| <i>Streptococcus</i> spp.               | 6                   | 8              |

**Observație:** Tabelul de materiale izolate include culturi polimicrobiene.

În cadrul acestui studiu clinic, au existat 1.085 de perechi de flacoane de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D cu rezultate negative generate de aparat, pentru ambele sisteme, după 5 zile de incubare. Între aceste perechi, reînsămânțările terminale au fost efectuate pentru 593 de perechi, observându-se șase rezultate fals negative atât pentru BACT/ALERT® VIRTUO®, cât și pentru BACT/ALERT® 3D; reînsămânțarea exclusivă a flacoanelor BACT/ALERT® VIRTUO® a fost efectuată pentru 3 perechi, neobservându-se niciun rezultat fals negativ; pentru 489 de perechi de flacoane, nu s-a efectuat reînsămânțarea pentru ambele flacoane. Un flacon de cultură a fost stabilit a fi fals negativ dacă rezultatul flaconului a fost marcat ca fiind negativ de către aparat și a generat o creștere la reînsămânțarea flaconului.

**Tabel 24. Sumarul procentelor de rezultate fals negative provenite de la perechile de culturi de sânge anaerobe care au fost marcate ca fiind negative de către ambele aparate**

| Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® VIRTUO® | Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® 3D | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® VIRTUO® | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® 3D |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Da                                             | Da                                        | 1,01 (6/593)                                         | 1,01 (6/593)                                    |
| Da                                             | Nu                                        | 0,00 (0/3)                                           | -                                               |

Din aceste șase reînsămânțări pozitive, două reînsămânțări au generat materiale izolate care sunt strict aerobe (*Pseudomonas aeruginosa*). Flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus nu este destinat detectării materialelor izolate strict aerobe din sânge sau din alte lichide biologice sterile în mod normal. Rata generală de rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® VIRTUO® bazată pe un subset de reînsămânțări terminale a fost de 1,01% (6/596) și, fără materialele izolate strict aerobe, a fost de 0,67% (4/596).

#### Rezultatele studiului clinic (culturi de lichide biologice sterile)

A fost realizat un studiu clinic în mai multe centre din trei regiuni geografice diferite din Statele Unite și Canada, comparând performanța flacoanelor de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus cu cea a flacoanelor de cultură BACT/ALERT® 3D FN Plus cu probe de lichide biologice sterile. S-a obținut un număr total de 419 de perechi de flacoane de la 333 de pacienți adulți, suspecți de infecții bacteriene/fungice în lichidele biologice sterile. Tipurile de lichide biologice sterile evaluate au cuprins lichidul amniotic, lichidul de dializă peritoneală continuă ambulatorie (CAPD), lichidul cerebrospinal (CSF), lichidul pelvin, lichidul pericardic, lichidul peritoneal, lichidul pleural și lichidul sinovial. Conform determinării în centrele studiului clinic, materialele izolate clinice recuperate au fost clasificate ca fiind semnificative, contaminante sau necunoscute.

S-a recuperat un număr total de 67 de materiale izolate din toate perechile de cultură anaerobă de lichid biologic steril cu stare pozitivă. A existat un număr total de 52 de perechi de flacoane pentru care s-a recuperat cel puțin un material izolat simplu prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus sau BACT/ALERT® 3D FN Plus. Pentru un total de 42 de perechi de flacoane s-a recuperat un singur material izolat, pentru 6 perechi de flacoane s-au recuperat două materiale izolate, pentru 3 perechi de flacoane s-au recuperat trei materiale izolate și pentru 1 pereche de flacoane s-au recuperat patru materiale izolate. Populația totală raportată în tabelul de mai jos cuprinde 67 de materiale izolate recuperate din perechile de flacoane pozitive și 370 de perechi de flacoane negative pentru un total de 437 de rezultate.

Pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus s-a detectat un total de 52 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® 3D FN Plus pentru care s-au detectat 52 de materiale izolate. Dintre materialele izolate importante, pentru flacoanele de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus s-a detectat un total de 39 de materiale izolate, comparativ cu flacoanele de cultură BACT/ALERT® 3D FN Plus pentru care s-au detectat 38 de materiale izolate. Nu s-au identificat rezultate fals pozitive la reînsămânțarea flacoanelor de cultură pozitivă BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus din populația studiului (0/437). Nu s-au identificat rezultate fals pozitive la reînsămânțarea flacoanelor de cultură pozitivă BACT/ALERT® 3D FN Plus din populația studiului (0/437).

Tabelul de mai jos compară rezultatele culturilor de lichide biologice sterile BACT/ALERT® VIRTUO® FN Plus cu cele ale culturilor de lichide biologice sterile BACT/ALERT® 3D FN Plus care au generat materiale izolate simple sau multiple la reînsămânțare.

**Tabel 25. Lichide biologice sterile – Materiale izolate simple și multiple**

| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® 3D real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® 3D real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive | 95% CI (LCL, UCL) |
|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Semnificativ         | 39                                          | 8,9 (39/437)                                                      | 38                                     | 8,7 (38/437)                                                 | 1,026                          | 0,838, 1,214      |



| Determinarea clinică | Rezultate BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® VIRTUO® real pozitive din populație | Rezultate BACT/ALERT® 3D real pozitive | % din rezultatele BACT/ALERT® 3D real pozitive din populație | Raport rezultate real pozitive | 95% CI (LCL, UCL) |
|----------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|
| Contaminant          | 9                                           | 2,1 (9/437)                                                       | 8                                      | 1,8 (8/437)                                                  | 1,125                          | -                 |
| Necunoscut           | 4                                           | 0,9 (4/437)                                                       | 6                                      | 1,4 (6/437)                                                  | 0,667                          | -                 |
| Total                | 52                                          | 11,9 (52/437)                                                     | 52                                     | 11,9 (52/437)                                                | 1,000                          | 0,794, 1,206      |

În Tabelul 26 sunt prezentate comparativ rezultatele microorganismelor (număr de materiale izolate) de pe BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D recuperate prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură BACT/ALERT® FN Plus, iar în Tabelul 27 este prezentat numărul de probe pozitive în funcție de tipul de lichid.

**Tabel 26. Compararea rezultatelor microorganismelor (număr de materiale izolate) – Flacoane de cultură cu lichide biologice sterile**

| Grup                                    | BACT/ALERT® VIRTUO® | BACT/ALERT® 3D |
|-----------------------------------------|---------------------|----------------|
| Anaerobe                                | 4                   | 2              |
| Enterobacteriaceae                      | 14                  | 15             |
| <i>Enterococcus</i> spp.                | 6                   | 8              |
| Levuri                                  | 2                   | 0              |
| Bacili Gram-negativi nefermentativi     | 2                   | 2              |
| Altele Gram-pozitive                    | 1                   | 1              |
| <i>Staphylococcus coagulazo-negativ</i> | 9                   | 7              |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 5                   | 5              |
| <i>Streptococcus</i> spp.               | 9                   | 12             |

**Observație:** Tabelul de materiale izolate include culturi polimicrobiene.

**Tabel 27. Număr de probe pozitive – Flacoane de cultură cu lichide biologice sterile**

| Tip de lichid biologic steril | BACT/ALERT® VIRTUO® | BACT/ALERT® 3D |
|-------------------------------|---------------------|----------------|
| DPCA                          | 2                   | 2              |
| Pericardic                    | 1                   | 1              |
| Peritoneal                    | 19                  | 21             |
| Pleural                       | 21                  | 16             |
| Sinovial                      | 3                   | 4              |

În cadrul acestui studiu clinic, au existat 367 de perechi de flacoane de cultură BACT/ALERT® VIRTUO® și BACT/ALERT® 3D cu rezultate negative generate de aparat, pentru ambele sisteme, după 5 zile de incubare. Printre aceste perechi, reînsămânțările terminale au fost efectuate pentru 293 de perechi și s-au observat șase rezultate fals negative atât pentru sistemul BACT/ALERT® VIRTUO®, cât și pentru sistemul BACT/ALERT® 3D; reînsămânțarea numai pe flacoanele BACT/ALERT® VIRTUO® a fost realizată pentru 10 perechi, neobservându-se niciun rezultat fals negativ; reînsămânțarea numai pe flacoanele de cultură BACT/ALERT® 3D a fost efectuată pentru 4 perechi, neobservându-se niciun rezultat fals negativ; pentru 60 de perechi de flacoane, nu s-a efectuat reînsămânțarea pentru ambele flacoane. Un flacon de cultură a fost stabilită fi fals negativ dacă rezultatul flaconului a fost marcat ca fiind negativ de către aparat și a generat o creștere la reînsămânțarea flaconului.

**Tabel 28. Sumarul procentelor de rezultate fals negative provenite de la perechile de culturi anaerobe de lichide biologice sterile care au fost marcate ca fiind negative de către ambele aparate**

| Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® VIRTUO® | Reînsămânțare efectuată pe BACT/ALERT® 3D | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® VIRTUO® | % rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® 3D |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Da                                             | Da                                        | 2,05 (6/293)                                         | 2,05 (6/293)                                    |
| Da                                             | Nu                                        | 0,00 (0/10)                                          | -                                               |
| Nu                                             | Da                                        | -                                                    | 0,00 (0/4)                                      |

Toate cele șase reînsămânțări pozitive au generat materiale izolate care sunt strict aerobe (*Achromobacter denitrificans* și *Achromobacter xylosoxidans* [2], *Candida albicans* [1], *Candida albicans* și *Candida dubliniensis* [1], *Candida krusei* [2]). Flaconul de cultură BACT/ALERT® FN Plus nu este destinat detectării materialelor izolate strict aerobe din sânge sau din alte lichide biologice sterile în mod normal. Rata generală de rezultate fals negative pentru BACT/ALERT® VIRTUO® bazată pe un subset de reînsămânțări terminale a fost de 1,98% (6/303) și, fără materialele izolate strict aerobe, a fost de 0% (0/303).

**Rezumat al rezultatelor fals pozitive**

Un flacon de cultură a fost stabilit a fi fals pozitiv atunci când cultura a fost marcată ca fiind pozitivă de către sistemul BACT/ALERT® VIRTUO® sau BACT/ALERT® 3D și a fost stabilit a fi negativ la reînsămânțarea flaconului respectiv. Populația studiului a fost formată din perechi de cultură care au primit volume de probă de ≤10 ml. Rezultatele fals pozitive au fost identificate prin reînsămânțarea flacoanelor de cultură pozitive BACT/ALERT® VIRTUO® și a flacoanelor de cultură pozitive BACT/ALERT® 3D, cuprinzând porțiuni ale populațiilor studiului în baza numerelor totale de culturi de sânge sau de lichide biologice sterile corespunzătoare.

**Tabel 29. Rezumat al rezultatelor fals pozitive**

| Tip de flacon – Tip de probă                 | % rezultate fals pozitive pentru BACT/ALERT® VIRTUO® | % rezultate fals pozitive pentru BACT/ALERT® 3D |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| BACT/ALERT® FN Plus – Sânge                  | 0,17 (2/1.181)                                       | 0,08 (1/1.181)                                  |
| BACT/ALERT® FN Plus – Lichid biologic steril | 0,00 (0/419)                                         | 0,00 (0/419)                                    |

**GARANȚIE LIMITATĂ**

bioMérieux garantează performanța produsului pentru destinația de utilizare menționată cu condiția ca toate procedurile referitoare la utilizare, depozitare și manipulare, durată de depozitare (dacă este cazul) și măsuri de precauție să fie urmate cu strictețe, conform descrierii din Instrucțiunile de utilizare.

Cu excepția celor expres menționate mai sus, bioMérieux declină prin prezenta orice garanții, incluzând orice garanții implicite de vandabilitate și compatibilitate pentru un anumit scop sau o anumită utilizare, și declină orice responsabilitate directă, indirectă sau pe cale de consecință, pentru orice utilizare a reactivului, aplicației software, a instrumentului și consumabilelor („Sistemul”) diferită de cea exprimată în Instrucțiunile de utilizare.

**DISPONIBILITATE**

|                                   |         |                                                                                              |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| BIOMÉRIEUX<br>BACT/ALERT® FN Plus | 100/caz |  410852 |
|-----------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

Pentru asistență tehnică în S.U.A., contactați serviciul de relații cu clienții bioMérieux la 1-800-682-2666. În afara S.U.A., contactați reprezentanța bioMérieux locală.

**INDEX AL SIMBOLURILOR**

| Simbol                                                                              | Semnificație     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|  | Număr de catalog |
|  | Producător       |

| Simbol                                                                              | Semnificație                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Data fabricației                                                                                                                                                       |
|    | Limitare de temperatura                                                                                                                                                |
|    | A se utiliza pana la data de                                                                                                                                           |
|    | Cod lot                                                                                                                                                                |
|    | A se consulta instrucțiunile de utilizare                                                                                                                              |
|    | Conținut suficient pentru <n> teste                                                                                                                                    |
|    | Reprezentanță autorizată în Comunitatea Europeană                                                                                                                      |
|    | Cu această parte în sus                                                                                                                                                |
|    | Dispozitiv medical pentru diagnosticare <i>In Vitro</i>                                                                                                                |
|   | A nu se refolosi                                                                                                                                                       |
|  | Nu conține latex                                                                                                                                                       |
|  | Doar pentru Statele Unite: Atentie: Legislatia Federala Americana restrictioneaza comercializarea acestui dispozitiv de catre sau la cererea unui specialist licentiat |
|  | A se umple până la                                                                                                                                                     |

Instrucțiunile de utilizare sunt furnizate în set sau pot fi descărcate de la [www.biomerieux.com/techlib](http://www.biomerieux.com/techlib)

#### ISTORICUL REVIZIILOR

Categoriile tipurilor de modificări

|                    |                                                                          |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| N/A                | Neaplicabil (Prima publicare)                                            |
| Corectură          | Corectarea anomaliilor de documentare                                    |
| Modificare tehnică | Completări, revizuiți și/sau îndepărtarea de informații legate de produs |
| Administrativă     | Implementarea de schimbări non-tehnice importante pentru utilizator      |

**Notă:** Modificările minore de tipar, gramaticale sau de format nu sunt incluse în istoricul reviziilor.

| Data versiunii | Cod componentă | Tipul modificării         | Sumarul modificărilor                                                          |
|----------------|----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 2020-08        | 043785-01      | Modificare administrativă | Migrare la CMS, inclusiv standardizarea conținutului; fără modificări tehnice. |

| Data versiunii | Cod componentă | Tipul modificării   | Sumarul modificărilor                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|----------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2017-11        | 9314506 H      | Modificare tehnică: | <b>Recoltarea și pregătirea specimenelor</b> – Adăugarea notei cu privire la informațiile despre marcajul de umplere de pe eticheta flaconului                                                                                                    |
|                |                | Administrativă:     | <b>Index al simbolurilor</b> – Actualizare pentru a reflecta noile simboluri de pe produs                                                                                                                                                         |
| 2017-04        | 9313399 E      | Modificare tehnică  | Adăugarea informațiilor privind sistemul VIRTUO® în întregul document, inclusiv în secțiunile <b>Valori așteptate, Neutralizarea antimicrobiană și Caracteristicile de performanță</b> (Tabelele 15 – 29)                                         |
| 2016-04        | 9309504 D      | Modificare tehnică: | <b>Reactivi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Actualizarea informațiilor privind compoziția</li> <li>Clarificare privind data expirării</li> </ul>                                                                                       |
|                |                |                     | <b>Recoltarea și pregătirea specimenelor</b> – Adăugarea atenționării cu privire la presiunea flacoanelor                                                                                                                                         |
|                |                |                     | <b>Controlul de calitate</b> – Adăugarea atenționării referitoare la LIS și abrevierile tipurilor de flacoane                                                                                                                                     |
|                |                |                     | Adăugarea atenționării cu privire la eliberarea exclusiv pe bază de prescripție medicală și a simbolului pentru clienții din Statele Unite                                                                                                        |
|                |                | Administrativă:     | <b>Garanție limitată</b> - Adăugarea declarației                                                                                                                                                                                                  |
|                |                |                     | <b>Index al simbolurilor</b> - Actualizare pentru a reflecta noile simboluri de pe produs                                                                                                                                                         |
| 2013-04        | 9305049 C      | Modificare tehnică: | <b>Recoltarea și pregătirea specimenelor, Valori așteptate, Neutralizarea antimicrobiană, Caracteristicile de performanță</b> – Text revizuit pentru a include informațiile suplimentare despre performanța produsului, în baza studiilor clinice |
|                |                |                     | <b>Restricțiile de testare</b> – Limitări adăugate: 2, 8 și 9conform reviziei FDA                                                                                                                                                                 |
|                |                | Administrativă:     | <b>Reactivi</b> – Atenționările au fost mutate în secțiunea Limitările testului                                                                                                                                                                   |

BIOMERIEUX, sigla BIOMERIEUX, BACT/ALERT, BIOBALL, FAN și VIRTUO sunt mărci comerciale utilizate, înregistrate și/sau în curs de înregistrare, care aparțin bioMérieux sau uneia dintre filialele sau companiile sale.

Acest produs poate fi protejat de unul sau mai multe patente, a se vedea <http://www.biomerieux-usa.com/patents>.

Marca și denumirea comercială ATCC și orice numere de catalog ATCC sunt mărci comerciale ale American Type Culture Collection.

CLSI este o marcă comercială înregistrată a Clinical and Laboratory Standards Institute. Oricare altă denumire sau marcă comercială aparține proprietarului respectiv.

©BIOMÉRIEUX 2011, 2013, 2016, 2017, 2020