



cobas[®] eplex
blood culture identification
fungal pathogen (BCID-FP) panel
(pannello per l'identificazione di patogeni
fungini in emocoltura)
Foglietto illustrativo



Rx Only

Designed For the Patient, Optimized For the Lab

P/N: 09556516001



GenMark Diagnostics, Inc.
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008
USA
+1 760 448 4300



EMERGO EUROPE
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
The Netherlands

UK Responsible Person

Emergo Consulting (UK) Limited
c/o Cr360 –UL International
Compass House, Vision Park Histon
Cambridge CB24 9BZ, UK

SOMMARIO

Sommario	2
Destinazione d'uso	4
Sintesi e spiegazione del test	4
Sintesi degli organismi rilevati	5
Principi della tecnologia	8
Materiali forniti	9
Composizione dei reagenti	9
Conservazione, stabilità e manipolazione dei reagenti	10
Materiali non forniti	10
Dispositivi	10
Materiali di consumo	10
Avvertenze e precauzioni	10
Generali	10
Sicurezza	10
Laboratorio	11
Raccolta, manipolazione e conservazione degli specimen	12
Procedura	12
Note procedurali	12
Procedura dettagliata	13
Controllo qualità	14
Controlli interni	14
Controlli esterni	14
Risultati	15
Report dei test	15
Report di rilevamento	15
Report del controllo esterno	15
Report di riepilogo	16
Limiti della procedura	16
Valori attesi	17
Caratteristiche di performance	18
Performance clinica	18
Metodo di confronto	18
Demografia dei campioni clinici	19
Performance clinica	20
Stratificazione di specie del saggio di genere	28
Co-rilevazioni nei campioni clinici	29
Performance dello strumento cobas eplex negli studi clinici	30
Caratteristiche di performance analitiche	30
Limite di rilevabilità (sensibilità analitica)	30
Reattività analitica (inclusività)	31
Reattività prevista (<i>in silico</i>) per i saggi di genere	33
Specificità analitica (reattività incrociata ed esclusività)	35
Positività del flacone	37
Riproducibilità	37
Sostanze interferenti ed equivalenza della matrice del campione (valutazione del flacone)	40
Carryover e contaminazione incrociata	42

Studio di inibizione competitiva.....	42
Risoluzione dei problemi	44
Assistenza tecnica (Stati Uniti d'America)	46
Assistenza tecnica (internazionale)	46
Glossario dei simboli	47
Revisione del documento	47
Marchi	47
Informazioni sui brevetti.....	47

DESTINAZIONE D'USO

Il **cobas eplex** blood culture identification fungal pathogen (BCID-FP) panel (pannello **cobas eplex** per l'identificazione di patogeni fungini in emocoltura, BCID-FP) è un test diagnostico *in vitro* qualitativo multiplex di acidi nucleici da utilizzare con lo strumento **cobas eplex** per la rilevazione e l'identificazione simultanee di più organismi fungini potenzialmente patogeni in emocolture positive. Il pannello **cobas eplex** BCID-FP viene eseguito direttamente su campioni di emocoltura identificati come positivi da un sistema di emocoltura a monitoraggio continuo e contenenti un organismo fungino.

Il pannello **cobas eplex** BCID-FP consente di identificare i seguenti organismi fungini: *Candida albicans*, *Candida auris*, *Candida dubliniensis*, *Candida famata*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus gattii*, *Cryptococcus neoformans*, *Fusarium* e *Rhodotorula*.

Il rilevamento e l'identificazione di specifici acidi nucleici fungini da individui che mostrano segni e/o sintomi di infezione del flusso sanguigno contribuiscono alla diagnosi dell'infezione del flusso sanguigno quando tali dati vengono usati insieme ad altre informazioni cliniche. I risultati del pannello **cobas eplex** BCID-FP devono essere interpretati insieme ai risultati della colorazione di Gram e non devono essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente.

Risultati negativi nell'ambito di una sospetta infezione del flusso sanguigno possono essere dovuti all'infezione con agenti patogeni non rilevati da questo test. Risultati positivi non escludono la coinfezione con altri organismi; gli organismi rilevati dal pannello **cobas eplex** BCID-FP potrebbero non essere la causa certa della malattia. È necessario prendere in considerazione ulteriori test di laboratorio (ad esempio subcoltura di emocolture positive per l'identificazione di organismi non rilevati dal pannello **cobas eplex** BCID-FP, test di suscettibilità e differenziazione della crescita mista) e la presentazione clinica prima di formulare la diagnosi finale di infezione del flusso sanguigno.

SINTESI E SPIEGAZIONE DEL TEST

Il pannello **cobas eplex** BCID-FP è un test diagnostico *in vitro* automatizzato qualitativo multiplex di acidi nucleici per la rilevazione e l'identificazione simultanee di più organismi fungini potenzialmente patogeni in emocolture positive, come sintetizzato nella **Tabella 1**. Questo test viene eseguito sullo strumento **cobas eplex**, *The True Sample-to-Answer Solution*[®].

Le infezioni fungine invasive sono una causa sempre più comune di sepsi nei pazienti critici e responsabili di una significativa morbilità e mortalità.¹ Tra i miceti in grado di causare gravi sepsi, le specie di *Candida* sono di gran lunga le più prevalenti, rappresentando tra l'8-10% di tutte le infezioni del flusso sanguigno negli USA e il 2-3% in Europa.¹ La sepsi causata da miceti invasivi è associata ad alti tassi di mortalità che variano drasticamente a seconda dell'organismo e dei fattori sottostanti coinvolti.

Con l'incremento del numero di individui immunocompromessi e il maggiore impiego di dispositivi medici impiantati, l'eventualità di infezione con patogeni opportunistici è in costante aumento. Questa fattispecie, associata alla presenza di molti miceti nella normale flora cutanea, vaginale e gastrointestinale umana¹ e nell'ambiente, ha portato a un significativo aumento del coinvolgimento dei miceti nelle infezioni del flusso sanguigno.

Tabella 1: bersagli rilevati dal pannello cobas eplex BCID-FP

Bersagli fungini	
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida lusitanae</i>
<i>Candida auris</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>Candida glabrata</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Fusarium</i>
<i>Candida kefyr</i>	<i>Rhodotorula</i>
<i>Candida krusei</i>	

Le norme locali, statali e federali per la notifica delle malattie segnalabili vengono continuamente aggiornate e includono una serie di organismi importanti per la sorveglianza e le indagini sui focolai.^{2,3} I laboratori hanno la responsabilità di seguire le norme statali e/o locali relative agli agenti patogeni segnalabili e devono consultare i propri laboratori di salute pubblica locali e/o statali per le linee guida di presentazione degli isolati e/o dei campioni clinici.

SINTESI DEGLI ORGANISMI RILEVATI

Candida

È noto come almeno 15 specie di *Candida* siano suscettibili di causare malattie nell'uomo; tuttavia, più del 90% delle malattie invasive è provocato dai cinque organismi più comuni, vale a dire: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*.⁴ Altre specie emergenti di *Candida* sono state incluse nel pannello **cobas eplex** BCID-FP a causa della loro elevata probabilità di resistenza agli antimicotici e della loro crescente prevalenza, specialmente nei pazienti immunocompromessi. Conoscere le informazioni specie-specifiche consente di dedurre la suscettibilità ai farmaci, che può essere usata per guidare il trattamento.⁵

Candida albicans

La *Candida albicans* esiste comunemente nel tratto intestinale umano così come nella cute e nelle mucose senza causare malattie.⁶ Nei casi in cui la *Candida albicans* è in grado di penetrare nel flusso sanguigno, può causare la fungemia. I fattori di rischio includono un precedente trattamento antimicrobico, l'inserimento di dispositivi di accesso intravascolare, la presenza di ferite, la chirurgia e la chemioterapia, così come l'immunodeficienza.¹ La *Candida albicans*, la più comune delle specie di *Candida*, rappresenta quasi la metà degli isolamenti clinici di *Candida*.^{7,8}

Candida auris

La *Candida auris* è un patogeno fungino emergente che è spesso multifarmaco-resistente e può essere difficile da differenziare da altri organismi con metodi di laboratorio convenzionali.⁹ A differenza di altre specie di *Candida*, la *C. auris* può persistere sulle superfici e diffondersi tra i pazienti nelle strutture sanitarie. Il tasso di mortalità correlato alla *Candida auris* è stato stimato tra il 25 e il 70%.⁹

Candida dubliniensis

La *Candida dubliniensis* sembra verificarsi più comunemente nei pazienti con neoplasie ematologiche e in alcuni casi si è osservata la resistenza al fluconazolo.¹⁰ Questa specie è stata spesso identificata erroneamente come *Candida albicans* a causa delle somiglianze fenotipiche.¹¹

Candida famata

La *Candida famata* è un organismo commensale che si trova comunemente nei prodotti caseari e nell'ambiente. Viene spesso erroneamente identificata come *Candida guilliermondii* a causa della somiglianza fenotipica.¹² I fattori di rischio per l'infezione del flusso sanguigno includono lo stato immunocompromesso e la presenza di cateteri venosi centrali. Negli studi sono stati osservati livelli più elevati di resistenza antimicrobica nei casi con precedente esposizione agli antimicotici.¹³

Candida glabrata

La *Candida glabrata* è un lievito che formaife comunemente isolato dalla cavità orale umana, dal tratto respiratorio, dal tratto genitourinario e dal tratto gastrointestinale¹⁴ ed è la seconda causa più comune di candidosi.¹⁵ La *Candida glabrata* ha la capacità di formare biofilm¹⁴ e si distingue dalla maggior parte delle altre specie di *Candida* per la resistenza intrinseca agli azoli.^{7,8}

Candida guilliermondii

La *Candida guilliermondii* è un micete ambientale e un comune organismo commensale umano sempre più spesso riconosciuto come causa di malattia nei pazienti immunocompromessi.¹² Questo organismo è stato implicato nell'endocardite, nell'oncomicosi cronica e nell'artrite settica, così come nella candidosi disseminata.¹⁶ La *Candida guilliermondii* è intrinsecamente meno suscettibile agli azoli e alle echinocandine.^{17,18} A causa delle somiglianze biochimiche, fino al 67% degli isolati clinici determinati come *Candida famata* possono invece essere *Candida guilliermondii*.¹⁹

Candida kefyr

La *Candida kefyr* prolifera in un'ampia varietà di ambienti, compresi i prodotti caseari. Sebbene i tassi di incidenza siano bassi, questa specie di *Candida* è emergente come patogeno, soprattutto nei pazienti con neutropenia e nei soggetti affetti da neoplasie ematologiche.²⁰

Candida krusei

La *Candida krusei* si verifica più comunemente in pazienti neutropenici con neoplasia ematologica e che presentano ulteriori fattori di rischio tra cui splenectomia ed esposizione ad agenti antimicrobici con attività contro gli anaerobi.²¹ La *Candida krusei* è intrinsecamente resistente al fluconazolo.²² I tassi di mortalità riportati per l'infezione da *Candida krusei* nel flusso sanguigno sono prossimi al 50%.²¹

Candida lusitanae

La *Candida lusitanae* è in grado di indurre pielonefrite e sepsi,²³ con una resistenza all'amfotericina B che la distingue dalle altre specie di *Candida*.²⁴

Candida parapsilosis

La *Candida parapsilosis* è un patogeno umano emergente che, a causa del suo alto tasso di morbilità e mortalità, è considerato rilevante quanto la *Candida albicans*.²⁵ Aderisce alle protesi, formando spesso biofilm. La *Candida parapsilosis* è stata osservata come causa importante di infezioni fungine invasive nei neonati del Regno Unito.²⁶ La *Candida parapsilosis* può essere intrinsecamente meno sensibile alle echinocandine a causa di mutazioni FKS1 che si verificano in natura.^{17,18}

Candida tropicalis

La *Candida tropicalis* è un patogeno fungino emergente che, insieme alla *Candida glabrata* e alla *Candida parapsilosis*, è stato associato a tassi di mortalità più elevati in alcune popolazioni di pazienti.²⁷ La *Candida tropicalis* condivide molti tratti patogeni con la *Candida albicans* ed è particolarmente virulenta nei pazienti neutropenici.²⁸

Cryptococcus

Le specie di *Cryptococcus* si trovano nel suolo e vengono comunemente diffuse attraverso gli escrementi degli uccelli.^{29,30} Le due specie di *Cryptococcus* più importanti implicate in patologie sono *Cryptococcus neoformans* (includere la variante *grubii* e la variante *neoformans*), e *Cryptococcus gattii*. Le infezioni opportunistiche dovute a questi organismi possono provocare sepsi o meningite.³¹ Sono stati riportati tassi di mortalità a trenta giorni fino al 37% e fino al 13% di questi pazienti sono deceduti prima che i risultati della coltura fossero disponibili.³²

Fusarium

La fusariosi invasiva è un'infezione aggressiva causata da specie appartenenti al genere *Fusarium*.³³ La fusariosi colpisce principalmente i pazienti con neoplasie ematologiche, i destinatari di trapianti di cellule emopoietiche,³⁴ pazienti con artrite idiopatica giovanile e ustioni di terzo grado.^{33,34} Anche se le infezioni di solito iniziano nelle vie respiratorie, possono anche penetrare attraverso lesioni della cute.³³ Nei pazienti con neutropenia cronica, il tasso di mortalità si avvicina al 100%.³⁵

Rhodotorula

Nonostante vi siano almeno 46 specie nel genere *Rhodotorula*, *Rhodotorula glutinis* e *Rhodotorula mucilaginosa* rappresentano i patogeni umani più comuni.³⁶ Le specie di *Rhodotorula* si trovano comunemente sulla cute, nelle urine e nelle feci così come nei polmoni e sono spesso associate al cancro, all'immunosoppressione e all'uso di cateteri venosi centrali. La *Rhodotorula mucilaginosa* è di gran lunga la specie patogena più prevalente e rappresenta >80% delle infezioni da *Rhodotorula*,³⁷ mentre la prevalenza relativa di *Rhodotorula glutinis* si aggira intorno all'8%. Tassi di mortalità di oltre il 12% sono stati riportati per entrambe le specie.³⁸

PRINCIPI DELLA TECNOLOGIA

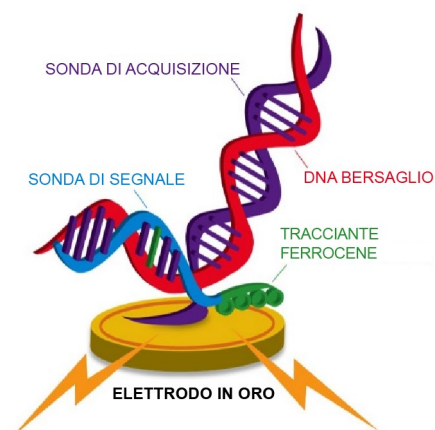
Lo strumento **cobas eplex**, *The True Sample-to-Answer Solution*, automatizza tutti gli aspetti dell'analisi degli acidi nucleici, compresa l'estrazione, l'amplificazione e la rilevazione, combinando l'elettrobagnatura e la tecnologia eSensor® in un'unica cartuccia monouso. La tecnologia eSensor si basa sui principi di ibridazione competitiva del DNA e sulla rilevazione elettrochimica, che è altamente specifica e non si basa sulla rilevazione ottica o fluorescente.

L'elettrobagnatura, o microfluidica digitale, utilizza campi elettrici per manipolare direttamente gocce discrete sulla superficie di un circuito stampato (PCB) dotato di rivestimento idrofobico. Il campione e i reagenti vengono movimentati in modo programmabile nella cartuccia **cobas eplex** per completare tutte le parti del trattamento del campione, dall'estrazione degli acidi nucleici alla rilevazione.

Il campione viene caricato nella cartuccia **cobas eplex** e la cartuccia viene inserita nello strumento **cobas eplex**. Gli acidi nucleici vengono estratti dallo specimen e purificati tramite estrazione magnetica in fase solida. La PCR viene utilizzata per creare DNA a doppio filamento, che viene trattato con esonucleasi per creare DNA a singolo filamento in preparazione per il rilevamento con la tecnologia eSensor.

Il DNA bersaglio viene mescolato con sonde di segnale marcate con ferrocene complementari ai bersagli specifici sul pannello. Il DNA bersaglio si ibrida alla sua sonda di segnale complementare e alle sonde di acquisizione, legate a elettrodi placcati in oro, come mostrato di seguito nella **Figura 1**. La presenza di ciascun bersaglio è determinata mediante voltammetria, che genera specifici segnali elettrici dalla sonda di segnale marcata con ferrocene.

Figura 1: complesso di ibridazione. Le sonde di acquisizione bersaglio-specifiche sono legate agli elettrodi in oro del microarray eSensor sulla cartuccia **cobas eplex**. Il DNA bersaglio amplificato si ibrida alla sonda di acquisizione e a una sonda di segnale complementare marcata con ferrocene. L'analisi elettrochimica determina la presenza o l'assenza di bersagli utilizzando la voltammetria.



MATERIALI FORNITI

Tabella 2: *The True Sample-to-Answer Solution*

Contenuto del kit del pannello cobas eplex per l'identificazione di patogeni fungini in emocoltura

Prodotto	Numero articolo	Componenti (quantità)	Conservazione
Pannello cobas eplex per l'identificazione di patogeni fungini in emocoltura (BCID-FP)	GenMark: EA005012 Roche: 9556516001	Cartuccia per pannello cobas eplex BCID-FP (12)	2-8°C

COMPOSIZIONE DEI REAGENTI

Componente	Concentrazione (p/v)
Soluzione salina tampone	
Cloridrato di guanidina	≤ 45%
Perclorato di sodio	≤ 14%
Tampone di legame	
PEG 8000	≤ 20%
NaH ₂ PO ₄	≤ 1,0%
EDTA	≤ 0,1%
NaCl	≤ 5,0%
NaN ₃	≤ 0,2%
Cisteamina HCl	≤ 1,0%
MTG	≤ 1,0%
Tampone di lisi	
Tris-HCl	≤ 5,0%
Urea	25-50%
Cloridrato di guanidina	≤ 2,0%
Cloruro di calcio	≤ 1,0%
SDS	≤ 5,0%
Tween-20	10-20% (v/v)
Componente olio	
Polidimetilsilossano, trimetil terminato, 5 cSt	≥ 95%

Componente	Concentrazione (p/v)
Tampone di ricostituzione/eluizione	
Sodio azide	≤ 0,2%
Tween-20	≤ 2,0% (v/v)
Tampone di lavaggio	
PEG 8000	≤ 20%
NaH ₂ PO ₄	≤ 1,0%
EDTA	≤ 0,1%
NaCl	≤ 5,0%
NaN ₃	≤ 0,2%
Cisteamina HCl	≤ 1,0%
MTG	≤ 1,0%
Tween-20	≤ 2,0% (v/v)
Reazione PCR	
Tris-HCl	≤ 5,0%
KCl	≤ 5,0%
Trealosio	10-50%
Albumina sierica bovina	≤ 0,05%
dNTPs	Tracce
MgCl ₂	≤ 0,1%
Oligonucleotidi	Tracce

Dopo la ricezione, i reagenti devono essere conservati a 2–8°C. Le schede di sicurezza (SDS) sono disponibili su richiesta presso il rappresentante Roche locale o tramite accesso a eLabDoc.

CONSERVAZIONE, STABILITÀ E MANIPOLAZIONE DEI REAGENTI

- Conservare il kit del pannello **cobas eplex** BCID-FP a 2-8 °C.
- Non utilizzare il kit del pannello **cobas eplex** BCID-FP oltre la data di scadenza.
- Non aprire la busta contenente la cartuccia fino a quando non si è pronti ad eseguire il test.

MATERIALI NON FORNITI

Dispositivi

- Strumento e software **cobas eplex**
- Pipette in grado di erogare 50 µL
- Stampante (opzionale): vedere il Manuale dell'operatore di **cobas eplex** per le linee guida di compatibilità

Materiali di consumo

- Puntali per pipette, resistenti all'aerosol, esenti da RNasi/DNasi
- Guanti monouso senza polvere
- Candeggina al 10% per le superfici idonee
- Etanolo o alcool isopropilico al 70% (o equivalente) per le superfici idonee
- Provetta da microcentrifuga da 1,5 mL esente da RNasi/DNasi o equivalente (opzionale)

AVVERTENZE E PRECAUZIONI

Generali

- Solo per uso diagnostico *in vitro* da parte di tecnici di laboratorio.
- Un professionista sanitario formato deve interpretare attentamente i risultati del pannello **cobas eplex** BCID-FP insieme ai segni e ai sintomi del paziente e ai risultati di altri test diagnostici.
- Risultati positivi non escludono la coinfezione con altri virus, batteri o miceti. L'agente o gli agenti rilevati potrebbero non essere la causa definitiva della malattia. È necessario prendere in considerazione ulteriori test di laboratorio (ad esempio coltura batterica, fungina e virale, immunofluorescenza e radiografia) e la presentazione clinica nella formulazione della diagnosi finale di infezione del flusso sanguigno.
- Non riutilizzare i componenti del kit del pannello **cobas eplex** BCID-FP.
- Non utilizzare i reagenti oltre la data di scadenza stampata sull'etichetta.
- Seguire la procedura descritta in questo foglietto illustrativo. Leggere tutte le istruzioni prima di avviare il test.
- In caso di incidenti gravi che dovessero verificarsi durante l'uso di questo test, inviare una segnalazione all'autorità competente locale e al produttore.

Sicurezza

- Maneggiare tutti gli specimen e i materiali di scarto come se fossero in grado di trasmettere agenti infettivi, attenendosi alle precauzioni universali. Osservare le linee guida di sicurezza, come quelle delineate in *Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories* (CDC/NIH), nel documento CLSI M29 *Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections* o altre linee guida appropriate.

- Seguire le procedure di sicurezza di routine per laboratori nella manipolazione dei reagenti (ad esempio non pipettare con la bocca, indossare indumenti protettivi appropriati e protezione per gli occhi).
- Seguire le procedure di sicurezza della struttura sanitaria per la manipolazione dei campioni biologici.
- Smaltire i materiali utilizzati nel test, compresi i reagenti, gli specimen e le fiale usate, in conformità a tutte le normative federali, statali e locali.
- Non infilare le dita o altri oggetti negli alloggiamenti dello strumento **cobas eplex**.
- Lavarsi accuratamente le mani con acqua e sapone dopo aver maneggiato i reagenti. Lavare gli indumenti contaminati prima di riutilizzarli.
- Non bucare o perforare i blister dei reagenti sulla cartuccia **cobas eplex**. I reagenti possono causare irritazione della pelle, degli occhi e delle vie respiratorie. Prodotto nocivo se ingerito o inalato. Contiene liquidi ossidanti.
- La cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP contiene sostanze chimiche classificate come pericolose. Consultare la scheda di sicurezza (SDS) prima dell'uso e, in caso di esposizione, fare riferimento alla SDS per ulteriori informazioni. Le schede di sicurezza (SDS) sono disponibili su richiesta presso il rappresentante Roche locale o tramite accesso a eLabDoc.
- Può verificarsi la contaminazione del campione se il personale di laboratorio che lo elabora è colonizzato da un qualsiasi numero di organismi commensali. Per evitare che ciò accada, gli specimen devono essere processati in cabinet di biosicurezza utilizzando adeguati dispositivi di protezione personale. In assenza di cabinet di biosicurezza, indossare un paraspruzzi o una maschera facciale quando si elaborano i campioni.
- Cambiare spesso i guanti durante i test per ridurre il rischio di contaminazione.
- Decontaminare accuratamente il laboratorio e tutte le apparecchiature con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).

Laboratorio

- Può verificarsi la contaminazione del campione se il personale di laboratorio che lo elabora è portatore di patogeni e contaminanti comuni. Per evitare che ciò accada, gli specimen devono essere processati in cabinet di biosicurezza. In assenza di cabinet di biosicurezza, indossare un paraspruzzi o una maschera facciale quando si elaborano i campioni.
- Un cabinet di biosicurezza usato per la coltura dei miceti non deve essere usato per la preparazione dei campioni.
- I campioni e le cartucce devono essere maneggiati e/o testati uno alla volta. Per ridurre il rischio di contaminazione da campione a campione, cambiare i guanti dopo aver dispensato il campione nella cartuccia.
- Decontaminare accuratamente il laboratorio e tutte le apparecchiature con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente) prima di elaborare uno specimen.
- Può verificarsi la contaminazione del campione se questo viene caricato in aree in cui vengono generati gli ampliconi della PCR. Evitare di caricare il campione in aree potenzialmente contaminate dagli ampliconi della PCR.

RACCOLTA, MANIPOLAZIONE E CONSERVAZIONE DEGLI SPECIMEN

- I flaconi di emocoltura devono essere maneggiati secondo la procedura raccomandata dal produttore.
- Gli specimen clinici possono rimanere nell'incubatrice fino a 12 ore dopo la positività del flacone.
- Gli specimen clinici possono essere conservati a temperatura ambiente fino a 7 giorni.
- Gli specimen clinici possono essere conservati a 2 °C-8 °C per un massimo di 1 mese.
- Gli specimen clinici possono essere conservati a una temperatura compresa tra -80 °C e -20 °C per un massimo di 16 mesi.
- Gli specimen clinici possono essere sottoposti fino a due cicli di congelamento/scongelo.

PROCEDURA

NOTE PROCEDURALI

- Il rilevamento dell'acido nucleico fungino dipende dalla corretta raccolta, manipolazione, trasporto, conservazione e preparazione degli specimen. L'inosservanza delle procedure corrette in uno qualsiasi di questi passaggi può comportare risultati errati. Esiste il rischio di risultati falsi positivi e falsi negativi dovuti a specimen raccolti, trasportati o manipolati in modo improprio.
- Possono verificarsi mancati rilevamenti a causa della presenza di inibitori, errori tecnici, scambi di campioni o infezioni causate da un organismo non rilevato dal pannello.
- I campioni devono essere un'emocoltura positiva confermata dalla colorazione di Gram.
- I campioni, i materiali di consumo e le aree del laboratorio devono essere protetti dall'aerosol o dalla contaminazione diretta con ampliconi. Decontaminare le aree del laboratorio e le apparecchiature interessate con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).
- I campioni devono essere caricati sulla cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP in un ambiente pulito e privo di ampliconi.
- I campioni devono essere processati in cabinet di biosicurezza. In assenza di cabinet di biosicurezza, indossare un paraspruzzi o una maschera facciale quando si elaborano i campioni.
- Cambiare spesso i guanti durante i test per ridurre il rischio di contaminazione.
- Una volta estratta dalla busta di alluminio, la cartuccia deve essere usata entro 2 ore. Non aprire la busta contenente la cartuccia del test finché il campione non è pronto per essere testato.
- Tutti i campioni congelati devono essere scongelati completamente e mescolati accuratamente prima del test.
- Il flacone di emocoltura deve essere capovolto più volte per la miscelazione.
- Attendere circa 10 secondi affinché la resina si depositi.
- Il setto del flacone dell'emocoltura positiva deve essere pulito con etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente) prima di prelevare il campione.
- Utilizzare materiali sterili per il trasferimento e il caricamento di ogni campione. Assicurarsi che nessuna parte del dispositivo di trasferimento tocchi l'interno di qualsiasi contenitore di trasferimento utilizzato. Per il trasferimento si raccomanda un recipiente poco profondo come una provetta da microcentrifuga da 1,5 mL.
- Una volta caricato il campione sulla cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP, analizzarlo entro 2 ore.
- Non inserire una cartuccia bagnata nello strumento **cobas eplex**. Se è presente del liquido all'esterno della cartuccia di test, utilizzare un panno da laboratorio a basso contenuto di pelucchi (ad esempio Kimwipes™) per asciugare il liquido prima di inserire la cartuccia nell'alloggiamento **cobas eplex**.
- Smaltire i materiali utilizzati nel test, compresi i reagenti, gli specimen e le fiale usate, in conformità a tutte le normative.

- Non riutilizzare le cartucce.

Procedura dettagliata

1. Decontaminare l'area utilizzata per l'installazione del pannello **cobas eplex** BCID-FP con candeggina al 10% seguita da etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente).
2. Estrarre una busta con cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP dalla confezione del kit.
3. Aprire la busta contenente la cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP.
4. Scrivere l'ID campione o apporre un'etichetta con codice a barre con l'ID campione sulla cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP.
5. Capovolgere il flacone di emocoltura più volte per la miscelazione.
6. Attendere circa 10 secondi affinché la resina si depositi.
7. Pulire il setto del flacone dell'emocoltura positiva con etanolo o alcol isopropilico al 70% (o equivalente) prima di prelevare il campione.
8. Usare un dispositivo di caricamento in grado di erogare con precisione 50 µL, aspirare 50 µL di campione di emocoltura e introdurlo nella porta di caricamento del campione della cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP.
NOTA: si consiglia una provetta da microcentrifuga da 1,5 mL per il trasferimento del campione dal flacone di emocoltura prima di caricare la cartuccia **cobas eplex**.
9. Chiudere immediatamente la porta di caricamento del campione facendo scorrere il tappo sulla porta e spingendolo fermamente verso il basso per sigillare saldamente la porta di erogazione del campione.
NOTA: possono essere presenti bolle quando si chiude il tappo.
10. Scansionare la cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP utilizzando il lettore di codici a barre fornito con lo strumento **cobas eplex**.
NOTA: se non si usa un'etichetta con codice a barre per l'ID campione, inserire manualmente l'ID campione utilizzando la tastiera sullo schermo.
NOTA: il lettore di codici a barre leggerà sia il codice a barre dell'ID campione (se posto sulla cartuccia dall'operatore) che il codice a barre 2D stampato sull'etichetta della cartuccia; tuttavia, il lettore di codici a barre emetterà un solo segnale acustico per indicare che entrambi i codici a barre sono stati letti.
11. Inserire la cartuccia del pannello **cobas eplex** BCID-FP in qualsiasi alloggiamento disponibile, indicato da una luce LED bianca lampeggiante. Il test inizierà automaticamente quando la cartuccia è stata inserita nell'alloggiamento e il controllo pre-esecuzione è completato, come indicato da una luce LED blu.

CONTROLLO QUALITÀ

Controlli interni

Ciascuna cartuccia include controlli interni che monitorano le prestazioni di ogni fase del processo di analisi, compresa l'estrazione, l'amplificazione e il rilevamento dei bersagli.

Ogni reazione di amplificazione sulla cartuccia ha un controllo interno e in ogni reazione il controllo interno o un bersaglio devono generare un segnale superiore alla soglia definita per un risultato valido del test. I risultati del controllo interno vengono interpretati dal software **cobas eplex** e visualizzati sui report del pannello **cobas eplex** BCID-FP come Internal Control (Controllo interno) con un risultato di PASS (SUPERATO), FAIL (NON SUPERATO) o INVALID (NON VALIDO). La **Tabella 3** include dettagli sull'interpretazione dei risultati del controllo interno.

Tabella 3: risultati del controllo interno

Risultato del controllo interno	Spiegazione	Azione
PASS (SUPERATO)	Da ogni reazione di amplificazione è stato rilevato un segnale superiore alla soglia. Il test è stato completato e i controlli interni sono andati a buon fine, a indicare che sono stati generati risultati validi.	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test è valido, riportare i risultati.
FAIL (NON SUPERATO)	Il segnale superiore alla soglia non è stato rilevato da almeno una reazione di amplificazione. Il test è stato completato, ma i controlli interni non sono stati rilevati, a indicare che i risultati potrebbero non essere validi.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test non è valido, ripeterlo utilizzando una nuova cartuccia.
INVALID (NON VALIDO)	Si è verificato un errore durante l'elaborazione che impedisce l'analisi dei dati del segnale. Il test non è stato completato correttamente e i risultati non sono validi. Il problema può essere dovuto a un errore dello strumento o del software.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test non è valido, ripeterlo utilizzando una nuova cartuccia.

Controlli esterni

I controlli esterni positivi e negativi devono essere testati come parte delle buone pratiche di laboratorio, in conformità all'organizzazione di accreditamento appropriata e seguendo le procedure standard di controllo qualità del laboratorio dell'utente. Il mezzo dell'emocoltura può essere usato come controllo negativo. I campioni positivi precedentemente caratterizzati o il mezzo dell'emocoltura addizionati con organismi ben caratterizzati possono essere utilizzati come controllo positivo esterno. I controlli esterni devono essere eseguiti in conformità con i protocolli di laboratorio e le organizzazioni di accreditamento, come opportuno.

RISULTATI

Tabella 4: interpretazione dei risultati sul report di rilevamento del pannello cobas eplex BCID-FP

Risultato del bersaglio	Spiegazione	Azione
Detected (Rilevato)	Il test è stato completato con successo, il bersaglio ha generato un segnale superiore alla sua soglia definita e il controllo interno è stato segnalato come PASS (SUPERATO).	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test è valido, riportare i risultati.
Not Detected (Non rilevato)	Il test è stato completato con successo, il bersaglio non ha generato un segnale superiore alla sua soglia definita e il controllo interno è stato segnalato come PASS (SUPERATO).	Tutti i risultati vengono visualizzati sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test è valido, riportare i risultati.
Invalid (Non valido)	Il test non è stato completato correttamente e i risultati non sono validi. Il problema può essere dovuto a un errore dello strumento o del software.	Nessun risultato viene visualizzato sul report di rilevamento del pannello BCID-FP. Il test non è valido, ripeterlo.

REPORT DEI TEST

Sul sistema **cobas eplex** sono disponibili numerosi report. I risultati vengono forniti in un formato stampabile e possono essere visualizzati elettronicamente o esportati per l'ulteriore analisi. Ciascun report può essere personalizzato con informazioni specifiche dell'account come indirizzo, logo e piè di pagina specifici della struttura. Per ulteriori informazioni sui report **cobas eplex**, consultare il Manuale dell'operatore di **cobas eplex**.

Report di rilevamento

Il report di rilevamento del pannello **cobas eplex** BCID-FP include i risultati per ogni singolo campione elaborato sul sistema **cobas eplex**. La sezione Summary (Riepilogo) indica il risultato complessivo del test ed elenca tutti i bersagli rilevati in quel campione. La sezione Results (Risultati) include un elenco di tutti i bersagli sul pannello con un risultato individuale per ciascun bersaglio. I risultati vengono riportati come Detected (Rilevato), Not Detected (Non rilevato) o Invalid (Non valido), questi ultimi visualizzati con una **x** rossa. I risultati per il controllo interno sono riportati come PASS (SUPERATO), FAIL (NON SUPERATO) o INVALID (NON VALIDO).

Report del controllo esterno

Il report del controllo esterno del pannello **cobas eplex** BCID-FP viene generato per un controllo esterno che è stato predefinito nel software del pannello **cobas eplex** BCID-FP. Per ulteriori informazioni sulla definizione dei controlli esterni sul sistema **cobas eplex**, consultare il Manuale dell'operatore di **cobas eplex**.

La sezione Summary (Riepilogo) indica il risultato complessivo (stato PASS (SUPERATO) o FAIL (NON SUPERATO)) ed elenca tutti i bersagli rilevati per quel controllo esterno. La sezione Results (Risultati) include un elenco di tutti i bersagli del pannello con il risultato; il risultato atteso e lo stato PASS (SUPERATO)/FAIL (NON SUPERATO) per ciascuno. I risultati vengono riportati come Detected (Rilevato), Not Detected (Non rilevato) o Invalid (Non valido), questi ultimi visualizzati con una **x** rossa.

Un bersaglio è segnalato come PASS (SUPERATO) se il risultato effettivo corrisponde al risultato atteso (definito per quel controllo); è segnalato come FAIL (NON SUPERATO) se il risultato effettivo non corrisponde al risultato atteso. Se il risultato effettivo per ogni bersaglio corrisponde al risultato atteso (tutti i bersagli vengono riportati come PASS (SUPERATO)), il risultato complessivo per il controllo esterno è indicato con PASS (SUPERATO) nella sezione Summary (Riepilogo). Se il risultato effettivo per un bersaglio non corrisponde al risultato atteso, il risultato complessivo per il controllo esterno sarà indicato con FAIL (NON SUPERATO) nella sezione Summary (Riepilogo).

Report di riepilogo

Il report di riepilogo consente all'operatore di utilizzare criteri ricercabili per creare report personalizzati utilizzando bersagli, date, intervalli di date, campioni, controlli esterni, alloggiamenti oppure operatori specifici. Per ulteriori informazioni sulla creazione di report di riepilogo, consultare il Manuale dell'operatore di **cobas eplex**.

LIMITI DELLA PROCEDURA

- Solo su prescrizione.
- Test qualitativo che non fornisce un valore quantitativo.
- Questo prodotto non deve essere usato con mezzi di emocoltura contenenti carbone.
- Sono stati osservati risultati falsi per alcuni bersagli con un singolo lotto di flaconi di tipo BACT/Alert® PF Plus e BACT/Alert® FA Plus (per ulteriori dettagli vedere la sezione **Equivalenza della matrice del campione (valutazione del flacone)** del foglietto illustrativo).
- Gli acidi nucleici fungini possono essere presenti nelle emocolture indipendentemente dalla vitalità. Il rilevamento di un bersaglio del saggio non garantisce che i miceti corrispondenti siano infettivi o che siano gli agenti causali dei sintomi clinici.
- Il rilevamento dell'acido nucleico fungino dipende dalla corretta raccolta, manipolazione, trasporto, conservazione e preparazione degli specimen. L'inosservanza delle procedure corrette in uno qualsiasi di questi passaggi può comportare risultati errati. Esiste il rischio di risultati falsi positivi e falsi negativi dovuti a specimen raccolti, trasportati o manipolati in modo improprio.
- Esiste il rischio di falsi negativi a causa della presenza di varianti di sequenza nei bersagli fungini del test.
- Un risultato "No Targets Detected" (Nessun bersaglio rilevato) sul pannello **cobas eplex** BCID-FP non esclude la possibilità di un'infezione fungina. Uno specimen con un risultato No Targets Detected (Nessun bersaglio rilevato) può contenere un organismo non bersaglio del pannello **cobas eplex** BCID-FP.
- Nelle colture miste, il pannello **cobas eplex** BCID-FP potrebbe non identificare tutti gli organismi presenti nello specimen, a seconda della concentrazione presente per ciascun bersaglio.
- I risultati del pannello **cobas eplex** BCID-FP non devono essere utilizzati come unica base per la diagnosi, il trattamento o altre decisioni di gestione del paziente.
- L'effetto delle sostanze interferenti è stato valutato solo per quelle elencate in questo foglietto illustrativo. Interferenze dovute a sostanze diverse da quelle descritte nella sezione "Sostanze interferenti" possono comportare risultati errati.
- I saggi a livello di genere inclusi come parte del pannello BCID-FP (*Fusarium*, *Rhodotorula*) sono progettati per rilevare un'ampia gamma di specie, ma non necessariamente rileveranno tutte le specie all'interno di un genere o gruppo.

VALORI ATTESI

È stato condotto uno studio clinico prospettico e multicentrico per valutare la performance clinica del pannello BCID-FP **cobas eplex** in campioni di emocoltura positivi. È stato raccolto un totale di 447 campioni di emocoltura positivi in 6 centri clinici in 2 fasi da pazienti di ogni età e genere. Sono stati raccolti e congelati campioni per test futuri da maggio 2015 a luglio 2016. Sono stati raccolti e testati campioni da luglio ad agosto 2018 (mai congelati). Di questi 447 campioni, 21 avevano un risultato di colorazione di Gram che indicava un organismo fungino. I valori attesi dei singoli analiti in base ai risultati del pannello **cobas eplex** BCID-FP nei 21 campioni prospettici sono riassunti per fascia di età e per centro clinico nelle **Tabelle 5 e 6** seguenti.

Tabella 5: valore atteso per gruppo di età (campioni prospettici)

Bersaglio	Tutte le età (N=21) n (%)	Età <1 anno (N=1) n (%)	Età 1-17 anni (N=2) n (%)	Età 18-44 anni (N=4) n (%)	Età 45-64 anni (N=11) n (%)	Età 65-84 anni (N=2) n (%)	Età 85 anni e oltre (N=1) n (%)
<i>Candida albicans</i>	4 (19,0)	1 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (50,0)	0 (0,0)
<i>Candida auris</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida dubliniensis</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida famata</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida glabrata</i>	6 (28,6)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (25,0)	3 (27,3)	1 (50,0)	0 (0,0)
<i>Candida guilliermondii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida kefyr</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida krusei</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida lusitanae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Cryptococcus gattii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Fusarium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Rhodotorula</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabella 6: valore atteso per centro clinico di raccolta (campioni prospettici)

Bersaglio	Tutti i centri (N=21) n (%)	Centro 1 (N=1) n (%)	Centro 2 (N=8) n (%)	Centro 3 (N=2) n (%)	Centro 4 (N=4) n (%)	Centro 5 (N=4) n (%)	Centro 6 (N=2) n (%)
<i>Candida albicans</i>	4 (19,0)	1 (100)	0 (0,0)	2 (100)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida auris</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida dubliniensis</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida famata</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida glabrata</i>	6 (28,6)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	1 (50,0)
<i>Candida guilliermondii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida kefyr</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida krusei</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida lusitanae</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (50,0)
<i>Candida tropicalis</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

<i>Cryptococcus gattii</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Fusarium</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<i>Rhodotorula</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE

PERFORMANCE CLINICA

I campioni con un risultato della colorazione di Gram che indicava un organismo fungino, un risultato finale e valido del test sperimentale e un risultato di confronto valido erano valutabili e inclusi nei riepiloghi e nelle analisi dei dati demografici, dei valori attesi (tasso di positività) e delle caratteristiche di performance. I campioni valutabili includevano 11 campioni prospettici freschi e 10 campioni prospettici congelati, oltre a 120 campioni retrospettivi e 725 campioni artificiali.

Metodo di confronto

Le performance del pannello **cobas eplex** BCID-FP sono state confrontate con le procedure di laboratorio standard, tra cui la coltura tradizionale e automatizzata, MALDI-TOF IVD, e tecniche microbiologiche e biochimiche. Inoltre, tutti i campioni potenziali sono stati testati con saggi PCR analiticamente convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale per determinare la presenza o l'assenza di *Candida auris*, *Fusarium* e *Rhodotorula*. L'identificazione per i campioni con *Candida parapsilosis* identificati mediante procedure di laboratorio standard è stata confermata utilizzando saggi PCR analiticamente convalidati seguiti da sequenziamento bidirezionale.

I risultati dei metodi di confronto sono stati utilizzati per determinare lo stato rilevato/non rilevato per ogni organismo bersaglio sul pannello **cobas eplex** BCID-FP. I metodi di confronto per ogni bersaglio sono riassunti nella **Tabella 7**.

Tabella 7: metodi di confronto per bersaglio del pannello cobas eplex BCID-FP

Bersaglio	Metodo di confronto
<i>Candida albicans</i>	Procedure di laboratorio standard per l'identificazione degli organismi.
<i>Candida dubliniensis</i>	
<i>Candida famata</i>	
<i>Candida glabrata</i>	
<i>Candida guilliermondii</i>	
<i>Candida kefyr</i>	
<i>Candida krusei</i>	
<i>Candida lusitanae</i>	
<i>Candida tropicalis</i>	
<i>Cryptococcus gattii</i>	
<i>Cryptococcus neoformans</i>	

Bersaglio	Metodo di confronto
<i>Candida parapsilosis</i>	Procedure di laboratorio standard per l'identificazione degli organismi. PCR/sequenziamento per confermare <i>C. parapsilosis</i> o identificare <i>C. metapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i> .
<i>Candida auris</i> , <i>Fusarium</i> e <i>Rhodotorula</i>	Procedure di laboratorio standard per l'identificazione degli organismi. PCR/sequenziamento in campioni prospettici.

Demografia dei campioni clinici

La performance clinica è stata valutata in campioni raccolti prospetticamente e retrospettivamente. Sono stati raccolti campioni prospettici in 6 centri clinici, con 21 campioni valutabili. I campioni con risultati finali, validi, del pannello **cobas eplex** BCID-FP e risultati di confronto validi sono stati considerati valutabili. Le informazioni demografiche per i campioni raccolti prospetticamente sono riportate nella **Tabella 8**. I soggetti arruolati in questo studio provenivano da una distribuzione demografica varia e rappresentano la popolazione di pazienti prevista.

Per integrare i risultati della raccolta prospettica, sono stati raccolti retrospettivamente 120 campioni da un totale di 9 centri e sono stati creati 725 campioni valutabili per organismi a bassa prevalenza. Le informazioni demografiche per i campioni raccolti retrospettivamente sono riportate nella **Tabella 9**.

Tabella 8: dati demografici dei campioni clinici per centro di raccolta (raccolta prospettica)

	Tutti i centri (N=21) n (%)	Centro 1 (N=1) n (%)	Centro 2 (N=8) n (%)	Centro 3 (N=2) n (%)	Centro 4 (N=4) n (%)	Centro 5 (N=4) n (%)	Centro 6 (N=2) n (%)
Genere, n (%)							
Maschio	14 (66,7)	1 (100)	7 (87,5)	1 (50,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	1 (50,0)
Femmina	7 (33,3)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	1 (25,0)	3 (75,0)	1 (50,0)
Età (anni)							
<1 anno	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1-17 anni	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	0 (0,0)
18-44 anni	4 (19,0)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0,0)
45-64 anni	11 (52,4)	1 (100)	4 (50,0)	1 (50,0)	2 (50,0)	1 (25,0)	2 (100)
65-84 anni	2 (9,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
85 anni e oltre	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Tabella 9: dati demografici dei campioni clinici per centro di raccolta (raccolta retrospettiva)

	Tutti i centri (N=120) n (%)	Centro 1 (N=13) n (%)	Centro 2 (N=14) n (%)	Centro 3 (N=17) n (%)	Centro 4 (N=4) n (%)	Centro 5 (N=3) n (%)	Centro 6 (N=13) n (%)	Centro 7 (N=16) n (%)	Centro 8 (N=5) n (%)	Centro 9 (N=35) n (%)
Genere, n (%)										
Maschio	68 (56,7)	10 (76,9)	8 (57,1)	8 (47,1)	1 (25,0)	2 (66,7)	8 (61,5)	9 (56,3)	3 (60,0)	19 (54,3)
Femmina	52 (43,3)	3 (23,1)	6 (42,9)	9 (52,9)	3 (75,0)	1 (33,3)	5 (38,5)	7 (43,8)	2 (40,0)	16 (45,7)
Età (anni)										
<1 anno	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)
1-17 anni	8 (6,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (38,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,7)
18-44 anni	27 (22,5)	4 (30,8)	2 (14,3)	2 (11,8)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (23,1)	3 (18,8)	1 (20,0)	11 (31,4)
45-64 anni	39 (32,5)	2 (15,4)	6 (42,9)	6 (35,3)	1 (25,0)	2 (66,7)	2 (15,4)	7 (43,8)	1 (20,0)	12 (34,3)
65-84 anni	39 (32,5)	6 (46,2)	6 (42,9)	8 (47,1)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (15,4)	5 (31,3)	2 (40,0)	8 (22,9)
85 anni e oltre	5 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	1 (33,3)	1 (7,7)	1 (6,3)	1 (20,0)	0 (0,0)

Performance clinica

Si è proceduto al calcolo della sensibilità o accordo percentuale positivo (PPA) dividendo il numero di risultati veri positivi (TP) per la somma dei risultati TP e dei falsi negativi (FN), mentre la specificità o concordanza percentuale negativa (NPA) è stata calcolata dividendo il numero di risultati veri negativi (TN) per la somma dei risultati TN e dei falsi positivi (FP). Un risultato TP è stato definito come un campione in cui il risultato del pannello **cobas eplex** BCID-FP rilevato corrispondeva al risultato del metodo di confronto rilevato, mentre un risultato TN era quello in cui un risultato negativo del pannello **cobas eplex** BCID-FP corrispondeva a un risultato negativo del metodo di confronto. È stato anche calcolato l'intervallo di confidenza al 95% bilaterale.

Per i bersagli del pannello **cobas eplex** BCID-FP è stato valutato un totale di 866 campioni di emocoltura positivi con un risultato di colorazione di Gram che indicava un organismo fungino, composto da 11 campioni prospettici freschi, 10 campioni prospettici congelati, 120 campioni retrospettivi e 725 campioni artificiali. I campioni artificiali sono stati preparati inserendo un isolato in un flacone di emocoltura e facendolo crescere fino a quando non è stato segnalato come positivo da un sistema di emocoltura a monitoraggio continuo. I campioni sono stati rimossi dal sistema entro 8 ore dalla positività e conservati congelati fino al momento del test. I risultati PPA e NPA sono riassunti per bersaglio nelle **Tabelle 10-24** di seguito e i ceppi utilizzati per creare i campioni sono riassunti nella **Tabella 25**.

Tabella 10: performance clinica per *Candida albicans*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida albicans</i>	Prospettico (fresco)	2/2	100 (34,2-100)	9/9	100 (70,1-100)
	Prospettico (congelato)	2/2	100 (34,2-100)	8/8	100 (67,6-100)
	Prospettico (tutti)	4/4	100 (51,0-100)	17/17	100 (81,6-100)
	Retrospettivo	49/50	98,0 (89,5-99,6)	70/70	100 (94,8-100)
	Prospettico/Retrospettivo	53/54	98,1 (90,2-99,7)	87/87	100 (95,8-100)
	Artificiale	13/14	92,9 (68,5-98,7)	710/711	99,9 (99,2-100)
	Complessivo	66/68	97,1 (89,9-99,2)	797/798	99,9 (99,3-100)

IC = Intervallo di confidenza

Tabella 11: performance clinica per *Candida auris*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida auris</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	49/49	100 (92,7-100)	676/676	100 (99,4-100)
	Complessivo	49/49	100 (92,7-100)	817/817	100 (99,5-100)

Tabella 12: performance clinica per *Candida dubliniensis*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida dubliniensis</i>	Prospettico (fresco)	1/1	100 (20,7-100)	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	1/1	100 (20,7-100)	20/20	100 (83,9-100)
	Retrospettivo	3/3	100 (43,9-100)	117/117	100 (96,8-100)
	Prospettico/Retrospettivo	4/4	100 (51,0-100)	137/137	100 (97,3-100)
	Artificiale	48/48	100 (92,6-100)	677/677	100 (99,4-100)
	Complessivo	52/52	100 (93,1-100)	814/814	100 (99,5-100)

Tabella 13: performance clinica per *Candida famata*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida famata</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	51/51	100 (93,0-100)	674/674	100 (99,4-100)
	Complessivo	51/51	100 (93,0-100)	815/815	100 (99,5-100)

Tabella 14: performance clinica per *Candida glabrata*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida glabrata</i>	Prospettico (fresco)	4/4	100 (51,0-100)	7/7	100 (64,6-100)
	Prospettico (congelato)	2/2	100 (34,2-100)	8/8	100 (67,6-100)
	Prospettico (tutti)	6/6	100 (61,0-100)	15/15	100 (79,6-100)
	Retrospettivo	37/38	97,4 (86,5-99,5)	80/82	97,6 (91,5-99,3)
	Prospettico/Retrospettivo	43/44	97,7 (88,2-99,6)	95/97^A	97,9 (92,8-99,4)
	Artificiale	16/16	100 (80,6-100)	709/709	100 (99,5-100)
	Complessivo	59/60	98,3 (91,1-99,7)	804/806	99,8 (99,1-99,9)

A. La *C. glabrata* è stata rilevata in 2/2 campioni clinici falsi positivi usando PCR/sequenziamento.

Tabella 15: performance clinica per *Candida guilliermondii*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida guilliermondii</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	49/50	98,0 (89,5-99,6)	675/675	100 (99,4-100)
	Complessivo	49/50	98,0 (89,5-99,6)	816/816	100 (99,5-100)

Tabella 16: performance clinica per *Candida kefyr*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida kefyr</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	51/51	100 (93,0-100)	672/674	99,7 (98,9-99,9)
	Complessivo	51/51	100 (93,0-100)	813/815	99,8 (99,1-99,9)

Tabella 17: performance clinica per *Candida krusei*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida krusei</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	2/2	100 (34,2-100)	8/8	100 (67,6-100)
	Prospettico (tutti)	2/2	100 (34,2-100)	19/19	100 (83,2-100)
	Retrospettivo	2/2	100 (34,2-100)	118/118	100 (96,8-100)
	Prospettico/Retrospettivo	4/4	100 (51,0-100)	137/137	100 (97,3-100)
	Artificiale	46/46	100 (92,3-100)	679/679	100 (99,4-100)
	Complessivo	50/50	100 (92,9-100)	816/816	100 (99,5-100)

Tabella 18: performance clinica per *Candida lusitanae*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida lusitanae</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	3/4	75,0 (30,1-95,4)	116/116	100 (96,8-100)
	Prospettico/Retrospettivo	3/4	75,0 (30,1-95,4)	137/137	100 (97,3-100)
	Artificiale	45/45	100 (92,1-100)	679/680	99,9 (99,2-100)
	Complessivo	48/49	98,0 (89,3-99,6)	816/817	99,9 (99,3-100)

Tabella 19: performance clinica per *Candida parapsilosis*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida parapsilosis</i>	Prospettico (fresco)	2/2	100 (34,2-100)	9/9	100 (70,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	2/2	100 (34,2-100)	19/19	100 (83,2-100)
	Retrospettivo	16/17	94,1 (73,0-99,0)	102/103	99,0 (94,7-99,8)
	Prospettico/Retrospettivo	18/19	94,7 (75,4-99,1)	121/122^A	99,2 (95,5-99,9)
	Artificiale	41/41	100 (91,4-100)	684/684	100 (99,4-100)
	Complessivo	59/60	98,3 (91,1-99,7)	805/806	99,9 (99,3-100)

A. La *C. parapsilosis* è stata rilevata in 1/1 campione clinico falso positivo usando PCR/sequenziamento.

Tabella 20: performance clinica per *Candida tropicalis*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Candida tropicalis</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	2/2	100 (34,2-100)	8/8	100 (67,6-100)
	Prospettico (tutti)	2/2	100 (34,2-100)	19/19	100 (83,2-100)
	Retrospettivo	3/3	100 (43,9-100)	116/117	99,1 (95,3-99,8)
	Prospettico/Retrospettivo	5/5	100 (56,6-100)	135/136^A	99,3 (96,0-99,9)
	Artificiale	45/45	100 (92,1-100)	680/680	100 (99,4-100)
	Complessivo	50/50	100 (92,9-100)	815/816	99,9 (99,3-100)

A. La *C. tropicalis* è stata rilevata in 1/1 campione clinico falso positivo usando PCR/sequenziamento.

Tabella 21: performance clinica per *Cryptococcus gattii*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Cryptococcus gattii</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	50/50	100 (92,9-100)	675/675	100 (99,4-100)
	Complessivo	50/50	100 (92,9-100)	816/816	100 (99,5-100)

Tabella 22: performance clinica per *Cryptococcus neoformans*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	5/5	100 (56,6-100)	115/115	100 (96,8-100)
	Prospettico/Retrospettivo	5/5	100 (56,6-100)	136/136	100 (97,3-100)
	Artificiale	52/52	100 (93,1-100)	673/673	100 (99,4-100)
	Complessivo	57/57	100 (93,7-100)	809/809	100 (99,5-100)

Tabella 23: performance clinica per *Fusarium*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Fusarium</i>	Prospettico (fresco)	0/0	---	11/11	100 (74,1-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	0/0	---	21/21	100 (84,5-100)
	Retrospettivo	0/0	---	120/120	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	0/0	---	141/141	100 (97,3-100)
	Artificiale	69/70	98,6 (92,3-99,7)	655/655	100 (99,4-100)
	Complessivo	69/70	98,6 (92,3-99,7)	796/796	100 (99,5-100)

Tabella 24: performance clinica per *Rhodotorula*

Bersaglio	Tipo campione	Sensibilità/PPA		Specificità/NPA	
		TP/TP+FN	% (IC 95%)	TN/TN+FP	% (IC 95%)
<i>Rhodotorula</i>	Prospettico (fresco)	1/1	100 (20,7-100)	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (congelato)	0/0	---	10/10	100 (72,2-100)
	Prospettico (tutti)	1/1	100 (20,7-100)	20/20	100 (83,9-100)
	Retrospettivo	1/1	100 (20,7-100)	119/119	100 (96,9-100)
	Prospettico/Retrospettivo	2/2	100 (34,2-100)	139/139	100 (97,3-100)
	Artificiale	48/50	96,0 (86,5-98,9)	674/675	99,9 (99,2-100)
	Complessivo	50/52	96,2 (87,0-98,9)	813/814	99,9 (99,3-100)

Tabella 25: Sintesi dei campioni artificiali

Bersaglio	Organismo	Ceppo	Campioni artificiali indipendenti testati
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	2
		ATCC 14053	2
		ATCC 24433	2
		ATCC 90028	5
		ATCC MYA-4441	3
<i>Candida albicans</i> totale			14
<i>Candida auris</i>	<i>Candida auris</i>	ATCC 10913	1
		ATCC 12372	1
		ATCC 12766	1
		CBS 10913	3
		CBS 12372	3
		CBS 12373	2
		CBS 12766	3
		CBS 12767	3
		CBS 12768	2
		CDC#0385	5
		CDC#0386	5
		CDC#0387	5
		CDC#0388	5
		CDC#0389	5
CDC#0390	5		
<i>Candida auris</i> totale			49
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-577	6
		ATCC MYA-578	12
		ATCC MYA-579	12
		ATCC MYA-582	13
		NCPF3949	5
<i>Candida dubliniensis</i> totale			48
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces fabryi</i>	CBS 789	21
	<i>Debaryomyces hansenii</i>	CBS 1961	3
	<i>Debaryomyces subglobosus</i>	CBS 1796	27
	<i>Candida famata</i> totale		
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>	128-4058	1
		128-4072	1
		ATCC 15126	2
		ATCC 15545	2
		ATCC 2001	1
		ATCC 66032	4
		ATCC 90030	2
		ATCC MYA-2950	3
<i>Candida glabrata</i> totale			16

Bersaglio	Organismo	Ceppo	Campioni artificiali indipendenti testati
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 22017	13
		ATCC 6260	12
	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	ATCC 90197	10
		ATCC 90198	9
		ATCC 90199	6
<i>Candida guilliermondii</i> totale			50
<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 204093	4
		ATCC 2512	10
		ATCC 4135	13
		ATCC 66028	12
		ATCC 8553	12
<i>Candida kefyr</i> totale			51
<i>Candida krusei</i>	<i>Candida krusei</i>	ATCC 14243	8
		ATCC 22985	9
		ATCC 28870	9
		ATCC 32196	10
		ATCC 34135	10
<i>Candida krusei</i> totale			46
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC 26287	5
		ATCC 34449	10
		ATCC 42720	9
		ATCC 66035	11
		ATCC MYA-766	10
<i>Candida lusitanae</i> totale			45
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 22019	11
		ATCC 28474	5
		ATCC 28475	10
		ATCC 58895	7
		ATCC 90018	8
<i>Candida parapsilosis</i> totale			41
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 1369	9
		ATCC 13803	12
		ATCC 201380	9
		ATCC 201381	7
		ATCC 750	8
<i>Candida tropicalis</i> totale			45
<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 14248	11
		ATCC 76108	12
		ATCC MYA-4138	10
		ATCC MYA-4560	8
		ATCC MYA-4877	9
<i>Cryptococcus gattii</i> totale			50

Bersaglio	Organismo	Ceppo	Campioni artificiali indipendenti testati
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i>	ATCC 14116	9
		ATCC 208821(H99)	8
		ATCC 90112	7
		NCPF8195	7
		NCPF8299	3
		NCPF8357	3
	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (<i>Filobasidiella bacillispora</i> Kwon-Chung, teleomorfo (sierotipo D))	ATCC 34873	3
	<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (sierotipo D)	ATCC 36556	3
		ATCC MYA-565	9
<i>Cryptococcus neoformans</i> totale			52
<i>Fusarium</i>	<i>Bisifusarium dimerum</i>	CBS 108944	3
		CBS 110317	9
		CBS 116520	3
	<i>Fusarium moniliforme</i>	ATCC 38159	11
	<i>Fusarium oxysporum</i>	CBS 116611	1
	<i>Fusarium sacchari</i>	ATCC 24379	10
		CBS 119828	11
	<i>Fusarium solani</i>	ATCC 36031	11
	<i>Fusarium verticillioides</i>	CBS 100312	11
<i>Fusarium</i> totale			70
<i>Rhodotorula</i>	<i>Rhodotorula glutinis</i>	ATCC 32765	3
		ATCC 32766	3
	<i>Rhodotorula glutinis</i> (Fresenius) Harrison	ATCC 96365	4
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 66034	21
		ATCC 9449	19
	<i>Rhodotorula</i> totale		

Stratificazione di specie del saggio di genere

Il pannello **cobas eplex** BCID-FP riporta risultati a livello di genere per i bersagli *Fusarium* e *Rhodotorula*. La sensibilità/PPA di questi bersagli a livello di genere e di gruppo per le specie di tutti i campioni clinici e artificiali testati sono riassunte nella **Tabella 26** di seguito.

Tabella 26: specie rilevate dai saggi di genere

Specie bersaglio rilevate	Tutti i campioni	
	Sensibilità/PPA	
	TP/TP+FN	% (IC 95%)
Fusarium	69/70	98,6 (92,3-99,7)
<i>Bisifusarium dimerum</i>	14/15	93,3 (70,2-98,8)
<i>Fusarium moniliforme</i>	11/11	100 (74,1-100)
<i>Fusarium oxysporum</i>	1/1	100 (20,7-100)
<i>Fusarium sacchari</i>	21/21	100 (84,5-100)
<i>Fusarium solani</i>	11/11	100 (74,1-100)
<i>Fusarium verticillioides</i>	11/11	100 (74,1-100)
Rhodotorula	50/52	96,2 (87,0-98,9)
<i>Rhodotorula*</i>	2/2	100 (34,2-100)
<i>Rhodotorula glutinis</i>	6/6	100 (61,0-100)
<i>Rhodotorula glutinis</i> (Fresenius) Harrison	4/4	100 (51,0-100)
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	38/40	95,0 (83,5-98,6)

*I risultati provengono da 2 campioni clinici (1 prospettico, 1 retrospettivo). Tutti gli altri campioni di *Fusarium* e *Rhodotorula* erano artificiali.

Co-rilevazioni nei campioni clinici

Il pannello **cobas eplex** BCID-FP non ha identificato alcuna co-rilevazione fungina nei campioni prospettici, mentre 6 co-rilevazioni fungine sono state identificate nei campioni retrospettivi. Dei 120 campioni retrospettivi, 114 (95,0%) avevano rilevazioni singole e 6 (5,0%) avevano rilevazioni doppie. Nelle 6 co-rilevazioni, 4 includevano 1 organismo che i metodi di confronto non hanno rilevato. Vedere la **Tabella 27** di seguito per un riepilogo delle co-rilevazioni nei campioni retrospettivi.

Tabella 27: co-rilevazioni identificate dal pannello cobas eplex BCID-FP (campioni retrospettivi)

Combinazioni di organismi distinti rilevate dal pannello cobas eplex nei campioni retrospettivi		Numero di campioni (numero di organismi discrepanti)	Organismi discrepanti ^{A,B}
Bersaglio 1	Bersaglio 2		
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	1 (0)	
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0)	
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1)	<i>C. parapsilosis</i> (1)
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	1 (1)	<i>C. tropicalis</i> (1)
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida lusitanae</i>	2 (2)	<i>C. glabrata</i> (2)

A. Un organismo discrepante è definito come un organismo che è stato rilevato dal pannello BCID-FP, ma non dai metodi di confronto.

B. 4/4 organismi sono stati studiati tramite PCR/sequenziamento e l'organismo discrepante è stato rilevato in 4/4 casi.
 i. In 1/1 campione è stata rilevata la *C. parapsilosis*.
 ii. In 1/1 campione è stata rilevata la *C. tropicalis*.
 iii. In 2/2 campioni è stata rilevata la *C. glabrata*.

Le sintesi di ulteriori distinte co-rilevazioni fungine identificate dal metodo di confronto in campioni prospettici e retrospettivi sono fornite nella **Tabella 28** e **Tabella 29**. Queste tabelle includono ulteriori distinte co-rilevazioni fungine non incluse in quelle identificate dal pannello BCID-FP; hanno 1 o più organismi non rilevati dal pannello BCID-FP o un organismo fungino che non rientra nel pannello.

Tabella 28: co-rilevazioni identificate dal metodo di confronto (campioni prospettici)

Combinazioni di organismi distinti rilevate dal metodo di confronto nei campioni prospettici		Numero di campioni (numero di organismi discrepanti)	Organismi discrepanti ^A
Bersaglio 1	Bersaglio 2		
<i>Candida metapsilosis</i> *	<i>Trichosporon asahii</i> *	1 (0)	

A. Un organismo discrepante è definito come un organismo che è stato rilevato dai metodi di confronto, ma non dal pannello BCID-FP (esclude gli organismi non bersaglio del pannello BCID-FP).

* Organismo non bersaglio del pannello BCID-FP.

Tabella 29: co-rilevazioni identificate dal metodo di confronto (campioni retrospettivi)

Combinazioni di organismi distinti rilevate dal metodo di confronto nei campioni retrospettivi			Numero di campioni (numero di organismi discrepanti)	Organismi discrepanti ^A
Bersaglio 1	Bersaglio 2	Bersaglio 3		
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	1 (1)	<i>C. glabrata</i> (1)
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida parapsilosis</i>		1 (1)	<i>C. parapsilosis</i> (1)

A. Un organismo discrepante è definito come un organismo che è stato rilevato dai metodi di confronto, ma non dal pannello BCID-FP (esclude gli organismi non bersaglio del pannello BCID-FP).

Performance dello strumento cobas eplex negli studi clinici

Un totale di 867 campioni (inclusi campioni prospettici, retrospettivi e artificiali) sono stati inizialmente testati nelle valutazioni cliniche. Di questi, 7/867 (0,8%) non hanno completato il ciclo di analisi e il campione è stato testato di nuovo. Dopo aver ripetuto il test, tutti gli 867 campioni hanno completato il ciclo di analisi e 839/867 (96,8%, IC 95%: 95,4%-97,8%) hanno generato risultati validi, mentre 28/867 (3,2%, IC 95%: 2,2%-4,6%) hanno generato risultati non validi al primo tentativo completato.

Dopo aver ripetuto il test dei 28 campioni con risultati inizialmente non validi, tutti hanno completato il ciclo di analisi e 27/28 (96,4%) hanno generato risultati validi. Nel complesso, dopo il test finale 1/867 (0,1%, IC 95%: 0,0%-0,7%) aveva risultati finali non validi, con un tasso di validità finale di 866/867 (99,9%, IC 95%: 99,3%-100%).

CARATTERISTICHE DI PERFORMANCE ANALITICHE

Limite di rilevabilità (sensibilità analitica)

Il limite di rilevabilità (LOD), o sensibilità analitica, è stato identificato e verificato per ogni saggio del pannello BCID-FP utilizzando almeno due ceppi di riferimento quantificati in una matrice di campione di emocoltura simulata, definita come sangue intero con EDTA aggiunto a un flacone di emocoltura nello stesso rapporto consigliato dal produttore e incubato per 8 ore. Sono state testate almeno 20 repliche per bersaglio per ogni condizione. Il limite di rilevabilità è stato definito come la concentrazione più bassa di ogni bersaglio rilevato nel $\geq 95\%$ dei replicati testati. Il LOD confermato per ogni organismo del pannello **cobas eplex BCID-FP** è mostrato nella **Tabella 30**.

Tabella 30: riepilogo dei risultati LOD

Bersaglio	Organismo	Ceppo	Concentrazione LOD (CFU/mL)
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	ATCC 14053	1x10 ⁶
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 24433	1x10 ⁵
<i>Candida auris</i>	<i>Candida auris</i>	CBS 10913	1x10 ⁵
	<i>Candida auris</i>	CBS 12766	1x10 ⁵
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-577	1x10 ⁴
	<i>Candida dubliniensis</i>	NCPF 3949	1x10 ⁵
<i>Candida famata</i>	<i>Candida famata</i>	CBS 767	1x10 ³
	<i>Candida famata</i>	CBS 766	1x10 ⁴
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>	ATCC 2001	1x10 ⁶
	<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15545	1x10 ⁶
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 22017	1x10 ⁵
	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 6260	1x10 ⁵
<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 4135	1x10 ³
	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 8553	1x10 ⁴
<i>Candida krusei</i>	<i>Candida krusei</i>	ATCC 22985	1x10 ⁵
	<i>Candida krusei</i>	ATCC 28870	1x10 ⁶
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC 34449	1x10 ⁶
	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC 66035	1x10 ⁵
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 28474	1x10 ⁴
	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 28475	1x10 ⁵
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 13803	1x10 ⁵
	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 1369	1x10 ⁶
<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC MYA-4877	1x10 ³
	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC MYA-4138	1x10 ³
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 208821	1x10 ⁵
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC MYA-565	1x10 ⁵
<i>Fusarium</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	CBS 116611	1x10 ⁶ spore/mL
	<i>Fusarium solani</i>	ATCC 36301	1x10 ⁶ spore/mL
<i>Rhodotorula</i>	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 4058	1x10 ⁵
	<i>Rhodotorula glutinis</i>	ATCC 32765	1x10 ⁵

Reattività analitica (inclusività)

Per dimostrare la reattività analitica è stato valutato un pannello di 51 ceppi/isolati, a rappresentazione della diversità genetica, temporale e geografica di ogni bersaglio sul pannello **cobas eplex BCID-FP**. Ogni ceppo è stato testato in triplicato a concentrazioni prossime alla positività del flacone (1x10⁶ CFU/mL per *Candida* e *Rhodotorula*, 1x10⁷ CFU/mL per *Cryptococcus* e 1x10⁸ spore/mL per *Fusarium*). Tutti gli organismi testati sono stati rilevati a concentrazioni positive del flacone. I risultati della reattività analitica sono riassunti nella **Tabella 31**. Altri 29 ceppi unici sono stati rilevati come parte dello studio sul **limite di rilevabilità (sensibilità analitica)** e sono riassunti nella **Tabella 30**.

Tabella 31: risultati di reattività analitica (inclusività)

Bersaglio	Organismo	Ceppo
<i>Candida albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231
	<i>Candida albicans</i>	ATCC 90028
	<i>Candida albicans</i>	ATCC MYA-4441
<i>Candida auris</i>	<i>Candida auris</i>	CDC#385
	<i>Candida auris</i>	CDC#386
	<i>Candida auris</i>	CDC#387
	<i>Candida auris</i>	CDC#388
	<i>Candida auris</i>	CDC#389
	<i>Candida auris</i>	CDC#390
	<i>Candida auris</i>	CBS 12766
<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-578
	<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-579
	<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-582
<i>Candida famata</i>	<i>Candida famata</i>	ATCC 20850
	<i>Candida famata</i>	CBA 1961
	<i>Candida famata</i>	CBS 789
<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126
	<i>Candida glabrata</i>	ATCC 66032
	<i>Candida glabrata</i>	ATCC MYA-2950
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90197
	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90198
	<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90199
<i>Candida kefyr</i>	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 204093
	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 2512
	<i>Candida kefyr</i>	ATCC 66028
<i>Candida krusei</i>	<i>Candida krusei</i>	ATCC 14243
	<i>Candida krusei</i>	ATCC 32196
	<i>Candida krusei</i>	ATCC 34135
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC 42720
	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC MYA-766
	<i>Candida lusitanae</i>	Z010
<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 22019
	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 58895
	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 90018
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 201380
	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 201381
	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 750
<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 14248
	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 4560
	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 76108

Bersaglio	Organismo	Ceppo
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 14116
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 90112
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	NCPF 8299
<i>Fusarium</i>	<i>Bisifusarium dimerum</i>	CBS 110317
	<i>Fusarium moniliforme</i>	ATCC 38159
	<i>Fusarium proliferatum</i>	CBS 131570
	<i>Fusarium sacchari</i>	CBS 119828
	<i>Fusarium verticillioides</i>	CBS 100312
<i>Rhodotorula</i>	<i>Rhodotorula glutinis</i>	ATCC 96365
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 66034
	<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 9449

Reattività prevista (*in silico*) per i saggi di genere

Nota: la performance del pannello cobas eplex BCID-FP non è stata stabilita per tutti gli organismi elencati nelle tabelle seguenti. Vedere le sezioni Reattività analitica (inclusività) e Limite di rilevabilità (sensibilità analitica) del foglietto illustrativo per i dati sugli organismi per i quali sono state stabilite le caratteristiche di performance (indicate con un asterisco nelle Tabelle 32 e 33). Alcune specie non sono state valutate *in silico* a causa della mancanza di dati di sequenza, anche se possono apparire negli studi di sensibilità o specificità analitica.

Oltre ai saggi specie-specifici, il pannello cobas eplex BCID-FP contiene due saggi più ampi a livello di genere: *Fusarium* e *Rhodotorula*. La **Tabella 32** e la **Tabella 33** evidenziano la reattività prevista (*in silico*) (inclusività) per questi bersagli del saggio.

Tabella 32: risultati di reattività prevista (*in silico*) (inclusività) per *Fusarium*

Rilevabilità prevista per ≥95% delle sequenze bersaglio		
<i>Fusarium acaciae-mearnsii</i>	<i>Fusarium cortaderiae</i>	<i>Fusarium musae</i>
<i>Fusarium acuminatum</i>	<i>Fusarium culmorum</i>	<i>Fusarium napiforme</i>
<i>Fusarium acutatum</i>	<i>Fusarium denticulatum</i>	<i>Fusarium nisikadoi</i>
<i>Fusarium aethiopicum</i>	<i>Bisifusarium dimerum*</i>	<i>Fusarium nygamai</i>
<i>Fusarium ananatum</i>	<i>Fusarium dlamini</i>	<i>Fusarium oxysporum*</i>
<i>Fusarium andiyazi</i>	<i>Fusarium equiseti</i>	<i>Fusarium palustre</i>
<i>Fusarium anthophilum</i>	<i>Fusarium falciforme</i>	<i>Fusarium phyllophilum</i>
<i>Fusarium armeniacum</i>	<i>Fusarium foetens</i>	<i>Fusarium poae</i>
<i>Fusarium asiaticum</i>	<i>Fusarium fujikuroi</i>	<i>Fusarium polyphialidicum</i>
<i>Fusarium austroamericanum</i>	<i>Fusarium gaditjirri</i>	<i>Fusarium proliferatum*</i>
<i>Fusarium avenaceum</i>	<i>Fusarium globosum</i>	<i>Fusarium pseudoanthophilum</i>
<i>Fusarium aywerte</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Fusarium pseudocircinatum</i>
<i>Fusarium bactridioides</i>	<i>Fusarium guttiforme</i>	<i>Fusarium pseudograminearum</i>
<i>Fusarium begoniae</i>	<i>Fusarium hostae</i>	<i>Fusarium pseudonygamai</i>
<i>Fusarium beomiforme</i>	<i>Fusarium incarnatum</i>	<i>Fusarium ramigenum</i>

<i>Fusarium boothii</i>	<i>Fusarium inflexum</i>	<i>Fusarium sacchari*</i>
<i>Fusarium brachygibbosum</i>	<i>Fusarium konzum</i>	<i>Fusarium secorum</i>
<i>Fusarium brasiliicum</i>	<i>Fusarium lacertarum</i>	<i>Fusarium sinensis</i>
<i>Fusarium brevicatenulatum</i>	<i>Fusarium lactis</i>	<i>Fusarium solani*</i>
<i>Fusarium bulbicola</i>	<i>Fusarium langsethiae</i>	<i>Fusarium sporotrichioides</i>
<i>Fusarium bullatum</i>	<i>Fusarium lichenicola</i> (<i>Cylindrocarpon lichenicola</i>)	<i>Fusarium sterilihyphosum</i>
<i>Fusarium camptoceras</i>	<i>Fusarium louisianense</i>	<i>Fusarium subglutinans</i>
<i>Fusarium cerealis</i>	<i>Fusarium lunulosporum</i>	<i>Fusarium temperatum</i>
<i>Fusarium circinatum</i>	<i>Fusarium mangiferae</i>	<i>Fusarium thapsinum</i>
<i>Fusarium commune</i>	<i>Fusarium meridionale</i>	<i>Fusarium udum</i>
<i>Fusarium concentricum</i>	<i>Fusarium mesoamericanum</i>	<i>Fusarium verticillioides*</i>
<i>Fusarium concolor</i>	<i>Fusarium mexicanum</i>	
Rilevabilità prevista per l'85%-94% delle sequenze bersaglio		
<i>Fusarium torulosum</i>		
Rilevabilità prevista per <85% delle sequenze bersaglio		
<i>Fusarium chlamydosporum</i> (66,7%)	<i>Fusarium lateritium</i> (50,0%)	<i>Fusarium nelsonii</i> (16,7%)
<i>Fusarium coeruleum</i> (50,0%)	<i>Fusarium longipes</i> (25,0%)	<i>Fusarium xylarioides</i> (81,8%)
Rilevamento non previsto		
<i>Fusarium kyushuense</i>	<i>Fusarium sambucinum</i>	<i>Fusarium venenatum</i>
<i>Fusarium miscanthi</i>	<i>Fusarium stilboides</i>	
<i>Fusarium redolens</i>	<i>Fusarium succisae</i>	

Tabella 33: risultati di reattività prevista (*in silico*) (inclusività) per *Rhodotorula*

Rilevabilità prevista per ≥95% delle sequenze bersaglio		
<i>Rhodotorula araucariae</i>	<i>Rhodotorula graminis</i>	<i>Rhodotorula taiwanensis</i>
<i>Rhodotorula glutinis*</i>	<i>Rhodotorula mucilaginosa*</i>	
Rilevabilità prevista per l'85%-94% delle sequenze bersaglio		
Nessuna identificata		
Rilevabilità prevista per <85% delle sequenze bersaglio		
Nessuna identificata		
Rilevamento non previsto		
<i>Rhodotorula acheniorum</i>	<i>Rhodotorula fragariae</i>	<i>Rhodotorula marina</i>
<i>Rhodotorula acuta</i>	<i>Rhodotorula fujisanensis</i>	<i>Rhodotorula minuta</i>
<i>Rhodotorula armeniaca</i>	<i>Rhodotorula hinnulea</i>	<i>Rhodotorula muscorum</i>
<i>Rhodotorula aurantiaca</i>	<i>Rhodotorula hordea</i>	<i>Rhodotorula nothofagi</i>
<i>Rhodotorula auriculariae</i>	<i>Rhodotorula hylophila</i>	<i>Rhodotorula philyla</i>
<i>Rhodotorula bacarum</i>	<i>Rhodotorula ingeniosa</i>	<i>Rhodotorula phylloplana</i>

<i>Rhodotorula bogoriensis</i>	<i>Rhodotorula javanica</i>	<i>Rhodotorula pilati</i>
<i>Rhodotorula buffonii</i>	<i>Rhodotorula lactosa</i>	<i>Rhodotorula pustula</i>
<i>Rhodotorula ferulica</i>	<i>Rhodotorula lignophila</i>	<i>Rhodotorula sonckii</i>

Specificità analitica (reattività incrociata ed esclusività)

La reattività incrociata degli analiti in pannello e fuori pannello è stata valutata con il pannello BCID-FP. Gli organismi in pannello sono stati testati in triplicato a concentrazioni prossime alla positività del flacone (vedere la sezione **Reattività analitica (inclusività)** del foglietto illustrativo per ulteriori dettagli). Gli organismi fuori pannello sono stati testati a concentrazioni di $\geq 1 \times 10^9$ CFU/mL per i batteri e $\geq 1 \times 10^7$ CFU/mL o spore/mL per i miceti se non diversamente indicato nella **Tabella 34**. Se non era possibile raggiungere la concentrazione del bersaglio, l'organismo veniva diluito 2 volte da stock per l'uso.

Non è stata osservata reattività incrociata per alcuno degli organismi testati. Vedere la **Tabella 34** per un riepilogo dei ceppi in pannello testati e la **Tabella 35** per un riepilogo dei ceppi fuori pannello testati.

Esclusività in pannello

Tabella 34: organismi in pannello valutati per la reattività incrociata con il pannello cobas eplex BCID-FP (esclusività)

Organismo	Ceppo	Organismo	Ceppo
<i>Candida albicans</i>	ATCC 10231	<i>Candida krusei</i>	ATCC 32196
<i>Candida albicans</i>	ATCC 90028	<i>Candida krusei</i>	ATCC 34135
<i>Candida albicans</i>	ATCC MYA-4441	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC 42720
<i>Candida auris</i>	CBS 12766	<i>Candida lusitanae</i>	ATCC MYA-766
<i>Candida auris</i>	CDC#385	<i>Candida lusitanae</i>	Z010
<i>Candida auris</i>	CDC#386	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 22019
<i>Candida auris</i>	CDC#387	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 58895
<i>Candida auris</i>	CDC#388	<i>Candida parapsilosis</i>	ATCC 90018
<i>Candida auris</i>	CDC#389	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 201380
<i>Candida auris</i>	CDC#390	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 201381
<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-578	<i>Candida tropicalis</i>	ATCC 750
<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-579	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 14248
<i>Candida dubliniensis</i>	ATCC MYA-582	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 4560
<i>Candida famata</i>	ATCC 20850	<i>Cryptococcus gattii</i>	ATCC 76108
<i>Candida famata</i>	CBA 1961	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 14116
<i>Candida famata</i>	CBS 789	<i>Cryptococcus neoformans</i>	ATCC 90112
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 15126	<i>Cryptococcus neoformans</i>	NCPF 8299
<i>Candida glabrata</i>	ATCC 66032	<i>Bisfusarium dimerum</i>	CBS 110317
<i>Candida glabrata</i>	ATCC MYA-2950	<i>Fusarium lichenicola</i> (<i>Cylindrocarpon lichenicola</i>)	ATCC 204306
<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90197	<i>Fusarium moniliforme</i>	ATCC 38159
<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90198	<i>Fusarium proliferatum</i>	CBS 131570
<i>Candida guilliermondii</i>	ATCC 90199	<i>Fusarium sacchari</i>	CBS 119828

Organismo	Ceppo
<i>Candida kefyr</i>	ATCC 204093
<i>Candida kefyr</i>	ATCC 2512
<i>Candida kefyr</i>	ATCC 66028
<i>Candida krusei</i>	ATCC 14243

Organismo	Ceppo
<i>Fusarium verticillioides</i>	CBS 100312
<i>Rhodotorula glutinis</i>	ATCC 96365
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 66034
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 9449

Esclusività fuori pannello

Tabella 35: organismi fuori pannello valutati per la reattività incrociata con il pannello cobas eplex BCID-FP (esclusività)

Organismo	Ceppo
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	ATCC 15309
<i>Acremonium kiliense</i>	ATCC 4301
<i>Aspergillus fumigatus</i>	ATCC 204305 ^A
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 25285
<i>Bordetella pertussis</i>	ATCC 9340
<i>Candida bracarensis</i>	CBS 10154
<i>Candida carpophila</i>	CBS 5256
<i>Candida duobushaemulonii</i>	CDC#394
<i>Candida haemulonii</i>	CDC#393
<i>Candida inconspicua</i>	ATCC 16783
<i>Candida lambica</i>	ATCC 24750
<i>Candida lipolytica</i>	ATCC 20177
<i>Candida metapsilosis</i>	ATCC 96144
<i>Candida nivariensis</i>	CBS 9984
<i>Candida norvegensis</i>	ATCC 22977
<i>Candida orthopsilosis</i>	ATCC 96139
<i>Candida pelliculosa</i>	ATCC 10262
<i>Candida rugosa</i>	CBS 96275
<i>Candida sake</i>	ATCC 22021
<i>Candida utilis</i>	ATCC 9256
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 6879
<i>Clostridium perfringens</i>	ATCC 13124
<i>Corynebacterium striatum</i>	ATCC 7094
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC 29751
<i>Enterobacter cloacae</i>	ATCC 23373
<i>Enterococcus faecium</i>	ATCC 31282
<i>Exophiala jeanselmei</i>	ATCC 12734
<i>Filobasidium elegans</i>	CBS 7637
<i>Filobasidium globisporum</i>	CBS 7642
<i>Klebsiella oxytoca</i>	ATCC 43165
<i>Kluyveromyces lactis</i>	ATCC 10689

Organismo	Ceppo
<i>Kodamaea ohmeri</i>	CDC#0396
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	ATCC 53103
<i>Malassezia furfur</i>	ATCC 12078
<i>Malassezia furfur</i>	ATCC 14521
<i>Malassezia furfur</i>	CBS 7710
<i>Malassezia globosa</i>	ATCC MYA-4612
<i>Malassezia restricta</i>	ATCC MYA-4611
<i>Malassezia sympodialis</i>	ATCC 44031
<i>Meyerozyma caribbica</i> (<i>Candida fermentati</i>)	ATCC 20296
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 19212
<i>Morganella morganii</i>	ATCC 25830
<i>Mucor velutinosus</i>	ATCC MYA-4766
<i>Penicillium marneffeii</i>	ATCC 200050
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 35659
<i>Rhodotorula minuta</i>	ATCC 36236
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	ATCC 18824
<i>Salmonella enterica (Typhi)</i>	ATCC 19430
<i>Scedosporium prolificans</i>	ATCC 200543
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	LPY 02387
<i>Serratia marcescens</i>	ATCC 43861
<i>Sporidiobolus salmonicolor</i>	ATCC 24217
<i>Sporothrix schenckii</i>	ATCC 18616
<i>Staphylococcus hominis</i>	ATCC 27844
<i>Staphylococcus intermedius</i>	ATCC 29663
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	ATCC 15305
<i>Streptococcus agalactiae</i>	ATCC 12401
<i>Streptococcus anginosus</i>	ATCC 9895
<i>Streptococcus pyogenes</i>	ATCC 12384
<i>Trichosporon asahii</i>	ATCC 201110
<i>Trichosporon asteroides</i>	ATCC 90043
<i>Trichosporon dermatis</i>	ATCC 204094

A. Testato a 1x10⁶ spore/mL

Positività del flacone

Diversi organismi fungini rappresentativi sono stati inseriti in flaconi di emocoltura insieme al volume di sangue umano intero consigliato dal produttore e coltivati fino alla positività in un sistema di emocoltura a monitoraggio continuo disponibile in commercio. I flaconi sono stati estratti dall'incubatrice entro due ore dall'identificazione della positività e otto ore dopo la positività del flacone. Sono state quantificate almeno due repliche di emocoltura positiva indipendenti per ogni organismo su piastre di Petri.

Gli organismi testati e le concentrazioni approssimative di positività del flacone sono riassunti nella **Tabella 36**. Le concentrazioni indicate di seguito rappresentano i livelli approssimativi che possono essere osservati in un ambiente clinico. Tutte le concentrazioni di positività del flacone stimate sono equivalenti o superiori al limite di rilevabilità (LOD) stabilito per ciascuno dei saggi del pannello **cobas eplex BCID-FP**.

Tabella 36: concentrazioni di positività del flacone

Organismo	ID ceppo	Concentrazione media di positività del flacone	Concentrazione media di positività del flacone +8 ore
<i>Candida albicans</i>	ATCC 90082	1,6x10 ⁶ CFU/mL	1,4x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans var. grubii</i>	ATCC 14116	1,3x10 ⁷ CFU/mL	6,5x10 ⁷ CFU/mL
<i>Fusarium solani</i>	ATCC 36031	9,6x10 ⁶ spore/mL	7,7x10 ⁶ spore/mL
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	ATCC 66034	1,6x10 ⁶ CFU/mL	4,2x10 ⁶ CFU/mL

Riproducibilità

Sono state testate due miscele positive con 5 organismi in pannello a due concentrazioni e una miscela negativa con un organismo fuori pannello. Le concentrazioni nelle miscele positive riflettevano quelle osservate al momento della positività del flacone (BP) e al momento della positività del flacone più 8 ore o un log superiore a quello previsto alla positività del flacone (BP+8) e una miscela contenente un organismo fuori pannello che raggiungeva la positività del flacone, con risultato negativo atteso. Le concentrazioni dei flaconi utilizzate in questo studio sono riassunte nella **Tabella 37**. I test si sono svolti in tre centri, con due operatori che hanno testato le miscele per sei giorni utilizzando tre lotti di cartucce.

Tabella 37: concentrazioni di positività del flacone

Organismo	Concentrazione di positività del flacone	Concentrazione di positività del flacone +8 ore
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	1x10 ⁷ CFU/mL
<i>Candida kefyr</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	1x10 ⁷ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁷ CFU/mL	1x10 ⁸ CFU/mL
<i>Fusarium sacchari</i>	6,5x10 ⁶ spore/mL	6,1x10 ⁶ spore/mL
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL	1x10 ⁷ CFU/mL

La percentuale di concordanza di ciascun bersaglio con il risultato atteso è riassunta nelle **Tabelle 38-42**.

Tabella 38: percentuale di concordanza per *Candida albicans*

Concentrazione di <i>Candida albicans</i>	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Flacone positivo + 8 ore (1x10 ⁷ CFU/mL)	1	34/35	97,1	(85,5-99,5)
	2	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	105/107	98,1	(93,4-99,5)
Flacone positivo (1x10 ⁶ CFU/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Negativo	1	108/108	100	(96,6-100)
	2	108/108	100	(96,6-100)
	3	108/108	100	(96,6-100)
	Tutti	324/324	100	(98,8-100)

Tabella 39: percentuale di concordanza per *Candida kefyr*

Concentrazione di <i>Candida kefyr</i>	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Flacone positivo + 8 ore (1x10 ⁷ CFU/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Flacone positivo (1x10 ⁶ CFU/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Negativo	1	107/107	100	(96,5-100)
	2	108/108	100	(96,6-100)
	3	108/108	100	(96,6-100)
	Tutti	323/323	100	(98,8-100)

Tabella 40: percentuale di concordanza per *Cryptococcus neoformans*

Concentrazione di <i>Cryptococcus neoformans</i>	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Flacone positivo + 8 ore (1x10 ⁸ CFU/mL)	1	35/35	100	(90,1-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	107/107	100	(96,5-100)
Flacone positivo (1x10 ⁷ CFU/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Negativo	1	108/108	100	(96,6-100)
	2	108/108	100	(96,6-100)
	3	108/108	100	(96,6-100)
	Tutti	324/324	100	(98,8-100)

Tabella 41: percentuale di concordanza per *Fusarium*

Concentrazione di <i>Fusarium sacchari</i>	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Flacone positivo + 8 ore (6,1x10 ⁶ spore/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Flacone positivo (6,5x10 ⁶ spore/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	36/36	100	(90,4-100)
	Tutti	108/108	100	(96,6-100)
Negativo	1	107/107	100	(96,5-100)
	2	108/108	100	(96,6-100)
	3	108/108	100	(96,6-100)
	Tutti	323/323	100	(98,8-100)

Tabella 42: percentuale di concordanza per *Rhodotorula*

Concentrazione di <i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	Centro	Concordanza con i risultati attesi		
		Concordanza/N	%	IC 95%
Flacone positivo + 8 ore (1x10 ⁷ CFU/mL)	1	36/36	100	(90,4-100)
	2	34/36	94,4	(81,9-98,5)
	3	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	Tutti	105/108	97,2	(92,1-99,1)
Flacone positivo (1x10 ⁶ CFU/mL)	1	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	2	36/36	100	(90,4-100)
	3	35/36	97,2	(85,8-99,5)
	Tutti	106/108	98,1	(93,5-99,5)
Negativo	1	107/107	100	(96,5-100)
	2	108/108	100	(96,6-100)
	3	108/108	100	(96,6-100)
	Tutti	323/323	100	(98,8-100)

Sostanze interferenti ed equivalenza della matrice del campione (valutazione del flacone)

Sono state utilizzate due miscele di organismi composte da 5 organismi in pannello e una matrice di sangue negativa per valutare le sostanze potenzialmente interferenti e i tipi di flaconi per l'interferenza. La concentrazione di ciascun organismo testato è riassunta nella **Tabella 43**.

Tabella 43: concentrazioni di sostanze interferenti ed equivalenza del flacone

Organismo	Concentrazione
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Candida kefyr</i>	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1x10 ⁷ CFU/mL
<i>Fusarium sacchari</i>	6,5x10 ⁶ spore/mL
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i>	1x10 ⁶ CFU/mL

Sostanze interferenti

Sono state usate 18 sostanze per valutare le potenziali interferenze nel pannello **cobas eplex BCID-FP**. Gli organismi della **Tabella 43** sono stati inseriti in una matrice di sangue negativa e testati in triplicato con e senza ciascuna sostanza potenzialmente interferente. La matrice di sangue negativa è stata testata come controllo per la potenziale interferenza positiva. Le sostanze potenzialmente interferenti sono riassunte nella **Tabella 44**. Nessuna delle 18 sostanze comunemente rinvenute negli specimen di emocoltura o nei farmaci comunemente usati per trattare le infezioni della cute o del sangue è risultata inibire il pannello **cobas eplex BCID-FP** alle concentrazioni clinicamente rilevanti. L'effetto delle sostanze interferenti è stato valutato solo per gli organismi elencati nella **Tabella 43**. Interferenze dovute a sostanze diverse da quelle descritte in questa sezione possono comportare risultati errati.

Tabella 44: sostanze potenzialmente interferenti: elenco delle sostanze

Sostanze endogene	Concentrazione di test
Bilirubina	60 µg/mL
Emoglobina	0,6 g/L
DNA genomico umano	6x10 ⁵ copie/mL
Trigliceridi	1000 mg/dL
γ-globulina	0,85 g/dL
Sostanze esogene	Concentrazione di test
Amoxicillina/Clavulanato	3,5 µg/mL
Amfotericina B	2 µg/mL
Caspofungina	5 µg/mL
Ceftriaxone	0,23 mg/mL
Ciprofloxacina	3 mg/L
Fluconazolo	25 mg/L
Flucitosina	90 µg/mL
Solfato di gentamicina	3 µg/mL
Eparina	0,9 U/mL
Imipenem	83 µg/mL
Sodio polianetol sulfonato (SPS)	0,25% p/V
Tetraciclina	5 mg/L
Vancomicina	30 mg/L

Equivalenza della matrice del campione (valutazione del flacone)

Sono stati testati 15 tipi di flacone per l'interferenza con ciascuno degli organismi elencati nella **Tabella 43**. Cinque repliche di ciascun organismo sono state testate in ciascuno dei due lotti di flaconi. La matrice di sangue negativa è stata elaborata come controllo negativo. Tredici dei tipi di flacone testati non hanno mostrato interferenza per alcuno dei bersagli testati. Un lotto del tipo di flacone BACT/Alert® PF Plus ha mostrato una sensibilità inferiore per *Rhodotorula* e un lotto del tipo di flacone BACT/Alert® FA Plus ha mostrato una sensibilità inferiore per *Candida albicans*. Un riassunto dei tipi di flacone valutati e dei risultati dello studio è riportato nella **Tabella 45**.

Tabella 45: tipi di flacone per equivalenza della matrice del campione (valutazione del flacone)

Produttore	Marca del flacone	Tipo di flacone	Risultato dello studio
BD	BACTEC™	Plus Aerobic	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Plus Anaerobic	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Standard Aerobic	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Standard Anaerobic	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Peds Plus™	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Lytic Anaerobic	Nessuna interferenza osservata
BD	BACTEC	Myco	Nessuna interferenza osservata
bioMérieux	BACT/ALERT®	SA Standard Aerobic	Nessuna interferenza osservata
bioMérieux	BACT/ALERT	SN Standard Anaerobic	Nessuna interferenza osservata
bioMérieux	BACT/ALERT	FA Plus	È stato osservato un risultato falso negativo per il bersaglio <i>Candida albicans</i> in un lotto.
bioMérieux	BACT/ALERT	FN Plus	Nessuna interferenza osservata
bioMérieux	BACT/ALERT	PF Plus	Sono stati osservati risultati falsi negativi per il bersaglio <i>Rhodotorula</i> in un lotto.
bioMérieux	BACT/ALERT	MP Mycobacteria	Nessuna interferenza osservata
Thermo Scientific™	VersaTREK™	REDOX™ 1 EZ Draw Aerobic	Nessuna interferenza osservata
Thermo Scientific	VersaTREK	REDOX 2 EZ Draw Anaerobic	Nessuna interferenza osservata

Carryover e contaminazione incrociata

Il carryover e la contaminazione incrociata sono stati valutati per il pannello **cobas eplex BCID-FP** nell'ambito dei singoli cicli di analisi e tra un ciclo di analisi e l'altro alternando campioni altamente positivi e negativi in più cicli su 5 serie di test. *Fusarium sacchari* è stato coltivato fino alla positività del flacone +8 ore e addizionato con 1×10^7 CFU/mL di *Candida albicans* per simulare campioni clinicamente rilevanti ad alta positività per i test positivi. La matrice dell'emocoltura negativa è stata usata per rappresentare i campioni negativi. Non sono stati rilevati falsi positivi; ciò indica che non sono stati osservati carryover o contaminazioni incrociate tra alloggiamenti differenti o nell'ambito dei singoli alloggiamenti con il pannello **cobas eplex BCID-FP** nei test condotti consecutivamente o in alloggiamenti adiacenti.

Studio di inibizione competitiva

L'inibizione competitiva è stata valutata per il pannello **cobas eplex BCID-FP** accoppiando dodici organismi clinicamente rilevanti (tra cui 9 organismi fuori pannello) in tredici miscele di campioni a doppia infezione simulata. La *Candida albicans* è stata testata a basso titolo (concentrazione attesa alla positività del flacone) in presenza di altri organismi a titolo più alto (concentrazioni attese a 8 ore oltre la positività del flacone oppure un log superiore a quanto atteso alla positività del flacone). Anche *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis* sono state testate alla concentrazione attesa alla positività del flacone in presenza di *Candida albicans* a una concentrazione di titolo superiore. Non è stata osservata inibizione competitiva in alcuna delle miscele di campioni valutate alle concentrazioni elencate nella **Tabella 46**.

Tabella 46: organismi di inibizione competitiva e concentrazioni testate

Organismi in pannello	Alta concentrazione	Bassa concentrazione
<i>Candida albicans</i>	1x10 ⁷ CFU/mL	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Candida glabrata</i>	1x10 ⁷ CFU/mL	1x10 ⁶ CFU/mL
<i>Candida parapsilosis</i>	1x10 ⁷ CFU/mL	1x10 ⁶ CFU/mL
Organismi fuori pannello	Alta concentrazione	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1x10 ⁹ CFU/mL	
<i>Cutibacterium acnes</i>	1x10 ⁹ CFU/mL	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	
<i>Escherichia coli</i>	1x10 ⁹ CFU/mL	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1x10 ⁹ CFU/mL	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1x10 ⁸ CFU/mL	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4x10 ⁸ CFU/mL	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4x10 ⁸ CFU/mL	

RISOLUZIONE DEI PROBLEMI

Tabella 47: tabella di risoluzione dei problemi

Per un elenco completo di tutti i messaggi di errore di **cobas eplex** e una descrizione dei messaggi, consultare il Manuale dell'operatore di **cobas eplex**.

Errore	Messaggi di errore	Descrizione	Consigli per la ripetizione del test
Il test non si è avviato	<p>“Cartridge failure” (Errore cartuccia)</p> <p>“The cartridge initialization test failed” (Il test di inizializzazione della cartuccia non è riuscito)</p> <p>“Cartridge not present” (Cartuccia non presente)</p> <p>“Bay heater failure” (Errore riscaldatore alloggiamento)</p> <p>“Unknown error” (Errore sconosciuto)</p> <p>“Bay main / fluid motor failure” (Errore motore principale / liquido dell'alloggiamento)</p> <p>“Bay over pressured” (Pressione eccessiva dell'alloggiamento)</p> <p>“Bay temperature out of range” (Temperatura alloggiamento fuori intervallo)</p> <p>“The system was unable to read the cartridge” (Il sistema non è stato in grado di leggere la cartuccia)</p> <p>“Cartridge inserted doesn't match the serial number of the cartridge scanned” (La cartuccia inserita non corrisponde al numero di serie della cartuccia scansionata)</p> <p>“The system is not ready to accept the cartridge” (Il sistema non è pronto ad accettare la cartuccia)</p> <p>“The system was unable to enable cartridge insertion for the bay” (Il sistema non è stato in grado di abilitare l'inserimento della cartuccia per l'alloggiamento)</p> <p>“The system failed to prepare the cartridge for processing” (Il sistema non è riuscito a preparare la cartuccia per l'elaborazione)</p> <p>“The cartridge initialization test failed” (Il test di inizializzazione della cartuccia non è riuscito)</p> <p>“The system rejected an attempt to process a previously used cartridge” (Il sistema ha rifiutato un tentativo di elaborare una cartuccia usata in precedenza)</p>	<p>Errore che si verifica durante l'inizializzazione della cartuccia al momento dell'inserimento nell'alloggiamento. L'inizializzazione della cartuccia viene eseguita quando la cartuccia viene inserita per la prima volta nell'alloggiamento e richiede circa 90 secondi.</p> <p>Al completamento dell'inizializzazione, la cartuccia non può essere riutilizzata, ma prima di allora la cartuccia può essere nuovamente testata.</p> <p>Per verificare se l'inizializzazione della cartuccia è stata completata, esaminare l'etichetta della cartuccia al momento dell'estrazione. Se l'etichetta della cartuccia cobas eplex BCID-FP è stata forata, l'inizializzazione è stata avviata e la cartuccia non può essere testata nuovamente. Se l'etichetta non è stata forata, seguire le indicazioni fornite.</p>	<p>1. Estrarre la cartuccia dall'alloggiamento.</p> <p>a. Ripristinare l'alloggiamento per cancellare l'errore</p> <p>b. Reinscrivere la cartuccia in qualsiasi alloggiamento disponibile</p> <p>2. Se non si riesce a inizializzare la cartuccia al secondo tentativo e il sistema genera nuovamente un errore durante l'inizializzazione, la cartuccia è difettosa. Questa cartuccia deve essere smaltita secondo le procedure di laboratorio e il campione deve essere rielaborato utilizzando una nuova cartuccia. Ripristinare gli alloggiamenti per cancellare l'errore. Contattare il supporto tecnico per avvisarli del problema</p> <p>Se l'alloggiamento rimane in stato di errore (rosso lampeggiante) dopo che la cartuccia è stata estratta, è necessario eseguire il ripristino tramite il menu Bay Configuration (Configurazione alloggiamento) prima di poter usare l'alloggiamento per l'elaborazione delle cartucce.</p>

Errore	Messaggi di errore	Descrizione	Consigli per la ripetizione del test
Il test non è terminato	<p>“Bay heater failure” (Errore riscaldatore alloggiamento)</p> <p>“Bay main / fluid motor failure” (Errore motore principale / liquido dell'alloggiamento)</p> <p>“Bay voltage failure” (Mancanza di tensione nell'alloggiamento)</p> <p>“Bay sub-system communication timeout” (Timeout comunicazione sottosistema alloggiamento)</p> <p>“Bay over pressured” (Pressione eccessiva dell'alloggiamento)</p> <p>“Bay auto-calibration failure” (Errore di autocalibrazione alloggiamento)</p> <p>“Bay temperature out of range” (Temperatura alloggiamento fuori intervallo)</p> <p>“The system was unable to eject the cartridge from the bay” (Il sistema non è stato in grado di espellere la cartuccia dall'alloggiamento)</p>	Questo tipo di errore si verifica durante il ciclo di analisi, dopo che l'inizializzazione è stata completata; impedisce l'elaborazione della cartuccia fino al completamento.	<p>I reagenti sono stati consumati e la cartuccia non può essere riutilizzata. Contattare il supporto tecnico Roche e ripetere l'analisi del campione utilizzando una nuova cartuccia.</p> <p>Se l'alloggiamento rimane in stato di errore (rosso lampeggiante) dopo che la cartuccia è stata estratta, è necessario eseguire il ripristino tramite il menu Bay Configuration (Configurazione alloggiamento) prima di poter usare l'alloggiamento per l'elaborazione delle cartucce.</p>
Non valido		Errore che impedisce la generazione di risultati validi. Verrà generato un rapporto di test, ma tutti i bersagli e il controllo interno non saranno validi.	I reagenti sono stati consumati e la cartuccia non può essere riutilizzata. Contattare il supporto tecnico Roche e ripetere l'analisi del campione utilizzando una nuova cartuccia.

Assistenza tecnica (Stati Uniti d'America)

Il supporto tecnico di Roche è disponibile 24 ore al giorno, 7 giorni alla settimana, per offrire il massimo livello di assistenza e soddisfazione del cliente.

GenMark Diagnostics, Inc. Un membro del Gruppo Roche
5964 La Place Court
Carlsbad, CA 92008 USA

Negli Stati Uniti d'America rivolgersi a:

Assistenza tecnica: 833.943.6627 (833.9GENMAR) o cad.technical_support_us@roche.com.


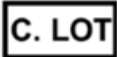





















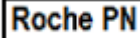
Servizio clienti: 1-800-428-5076

Assistenza tecnica (internazionale)

Per richiedere assistenza tecnica, contattare la nostra filiale locale:

https://www.roche.com/about/business/roche_worldwide.htm.

GLOSSARIO DEI SIMBOLI

Simbolo	Descrizione	Simbolo	Descrizione
	Codice del batch		Lotto della cartuccia
	Dispositivo medico-diagnostico <i>in vitro</i>		Mandatario nella Comunità Europea
	Numero di serie		Numero di catalogo
	Marcatura CE, indica la conformità nell'Unione Europea		Consultare le istruzioni per l'uso
	Fabbricante		Utilizzare entro la data AAAA-MM-GG
	Contenuto sufficiente per <n> test		Attenzione
	Ossidanti		Irritante, sensibilizzante dermico, tossicità acuta (nociva), effetti narcotici, irritazione delle vie respiratorie
Rx Only	Solo su prescrizione		Marcatura UKCA, indica la conformità nel Regno Unito
	Rischio biologico		Limite inferiore di temperatura
	Limite superiore di temperatura		Limiti di temperatura
	Identificazione univoca del dispositivo		Global Trade Item Number
	Non riutilizzare		Importatore
	Numero di parte Roche		

RIFERIMENTI

1. Delaloye, Julie, et al. (2014) Invasive Candidiasis as a Cause of Sepsis in the Critically Ill Patient. *Virulence*, 5(1) 161–169. DOI: 10.4161/viru.26187
2. Summary of Notifiable Diseases. Available from <http://www.cdc.gov>
3. CIFOR Analysis of State Legal Authorities. Available from <http://www.cifor.us/>
4. Pappas, Peter G., et al. (2016) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4) e1-50. DOI: 10.1093/cid/civ933
5. Perlin, David S. (2009) Antifungal Drug Resistance: Do Molecular Methods Provide a Way Forward? *Current Opinions in Infectious Diseases*, 22(6) 568–573. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283321ce5
6. Centers for Disease Control and Prevention. Candidiasis. Retrieved from <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/>
7. Garnacho-Montero, José, et al. (2010) Risk Factors for Fluconazole-Resistant Candidemia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(8) 3149–3154. DOI: 10.1128/AAC.00479-10
8. Ruan, S.-Y., et al. (2008) *Candida glabrata* Fungaemia in Intensive Care Units. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(2) 136–140. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01892.x
9. Currie, Brian. (2017) *Candida auris* Globally Emerging Public Health Problem. *Infectious Disease Special Edition*, Spring 2017, 53-57.
10. Girmenia, Corrado, et al. (2006) *Candida guilliermondii* Fungemia in Patients with Hematologic Malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, 44(7) 2458-2464. DOI: 10.1128/JCM.00356-06
11. Ells, Ruan, et al. (2011) *Candida albicans* or *Candida dubliniensis*? *Mycoses*, 54(1) 1-16. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2009.01759.x
12. Desnos-Ollivier, Marie, et al. (2008) *Debaryomyces hansenii* (*Candida famata*), a Rare Human Fungal Pathogen Often Misidentified as *Pichia guilliermondii* (*Candida guilliermondii*). *Journal of Clinical Microbiology*, 46(10) 3237-3242. DOI: 10.1128/JCM.01451-08
13. Beyda, Nicholas D., et al. (2013) Treatment of *Candida famata* Bloodstream Infections: Case Series and Review of the Literature. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(2) 438–443. DOI: 10.1093/jac/dks388
14. Hardy, Jay. *Candida glabrata* Sometimes a Problem, Sometimes Not . . . Retrieved from <http://www.hardydiagnostics.com/wp-content/uploads/2016/05/Candida-glabrata.pdf>
15. Enkler, Ludovic, et al. (2016) Genome Engineering in the Yeast Pathogen *Candida glabrata* Using the CRISPR-Cas9 System. *Scientific Reports*, 6, Article number: 35766. DOI:10.1038/srep35766
16. Savini, Vincenzo, et al. (2010) What Do We Know About *Candida guilliermondii*? A Voyage Throughout Past and Current Literature About This Emerging Yeast. *Mycoses*, 54(4) 434-441. DOI: 10.1111/j.1439-0507.2010.01960.x
17. Sanguinetti, Maurizio, et al. (2015) Antifungal Drug Resistance Among *Candida* Species: Mechanisms and Clinical Impact. *Mycoses*, 58(S2) 2–13. DOI: 10.1111/myc.12330
18. Arendrup, Maiken C. (2011) Epidemiology of Invasive Candidiasis. *Current Opinion in Critical Care*, 16(5) 445–452. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32833e84d2
19. Cornet, Muriel, et al. (2011) Molecular Identification of Closely Related *Candida* Species Using Two Ribosomal Intergenic Spacer Fingerprinting Methods. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 13(1) 12-22. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2010.11.014
20. Dufresne, Simon, et al. (2014) Epidemiology of *Candida kefyr* in Patients with Hematologic Malignancies. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(6) 1830-1837. DOI: 10.1128/JCM.00131-14
21. Schuster, Mindy G., et al. (2013) Risk Factors and Outcomes of *Candida krusei* Bloodstream Infection: A Matched, Case-control Study. *Journal of Infection*, 66(3) 278-284. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.11.002
22. Muñoz, Patricia, et al. (2005) *Candida krusei* Fungaemia: Antifungal Susceptibility and Clinical Presentation of an Uncommon Entity During 15 Years in a Single General Hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55(2) 188–193. DOI: 10.1093/jac/dkh532
23. Mycology Online. *Clavispora lusitanae*. The University of Adelaide. Retrieved from <http://www.mycology.adelaide.edu.au/descriptions/yeasts/clavispora/>

24. Hawkins, Jimmy L., et al. (2003) *Candida lusitanae*, Infections in the Era of Fluconazole Availability. *Clinical Infectious Diseases*, 36(2) e14-18.
25. Estrada-Mata, Eine, et al. (2016) Members of the *Candida parapsilosis* Complex and *Candida albicans* are Differentially Recognized by Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Frontiers in Microbiology*, 6 1527. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01527
26. Clerihew, L., et al. (2007) *Candida parapsilosis* Infection in Very Low Birthweight Infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition*, 92(2) F127–F129. DOI: 10.1136/fnn.2006.097758
27. Wang, Emily, et al. (2015) The Ever-evolving Landscape of Candidaemia in Patients With Acute Leukaemia: Non-susceptibility to Caspofungin and Multidrug Resistance are Associated With Increased Mortality. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(8) 2362-2368. DOI: 10.1093/jac/dkv087
28. Chai, Louis Yi Ann, et al. (2010) *Candida tropicalis* in Human Disease. *Clinical Reviews in Microbiology*, 36(4) 282-298. DOI: 10.3109/1040841X.2010.489506
29. Revanker, Sanjay G., et al. Merck Manual Consumer Version. Cryptococcosis. Retrieved from <http://www.merckmanuals.com/home/infections/fungal-infections/cryptococcosis>
30. Springer, Deborah J., et al. (2010) Projecting Global Occurrence of *Cryptococcus gattii*. *Emerging Infectious Diseases*, 16(1) 14-20. DOI: 10.3201/eid1601.090369
31. Satish, S., et al. (2010) Cryptococcal Sepsis in Small Vessel Vasculitis. *Indian Journal of Nephrology*, 20(3) 159-161. DOI: 10.4103/0971-4065.70850
32. Jean, S.-S., et al. (2002) Cryptococcaemia: Clinical Features and Prognostic Factors. *Quarterly Journal of Medicine*, 95 511–518.
33. Stempel, Jessica M., et al. (2015) Invasive Fusariosis in the Voriconazole Era: Single-Center 13-Year Experience. *Open Forum Infectious Diseases*, 2(3) 1-6. DOI: 10.1093/ofid/ofv099
34. Nucci, Marcio, et al. (2013) Increased Incidence of Invasive Fusariosis with Cutaneous Portal of Entry, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 19(10) 1567-1572. DOI: 10.3201/eid1910.120847
35. Nucci, Marcio, et al. (2007) *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(4) 695–704. DOI: 10.1128/CMR.00014-07
36. Mycology Online. *Rhodotorula*. The University of Adelaide. Retrieved from <http://www.mycology.adelaide.edu.au/descriptions/yeasts/rhodotorula/>
37. Tuon, Felipe F., et al. (2008) *Rhodotorula* Infection. A Systematic Review of 128 Cases From Literature. *Revista Iberoamericana de Micología*, 25(3) 135-140.
38. Rajmane, Vijaya Shivkumar, et al. (2016) *Rhodotorula mucilaginosa* Bloodstream Infection in a Case of Duodenal Perforation. *Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection*, 3(3) e35434. DOI: 10.17795/ajcmi-35434

REVISIONE DEL DOCUMENTO

Informazioni sulla revisione del documento	
Rev. A 10/2019	Documento originale
Rev. B 10/2020	Aggiornamento delle informazioni sui controlli esterni e dei contatti per l'assistenza clienti
Rev. C 04/2021	Aggiornamento dei dati sulla stabilità dei campioni
Rev. D. 06/2023	<p>Aggiornamento dei requisiti IVDR Avvertenze e precauzioni, modifiche generali, aggiunta lingua per conformità con i requisiti normativi. Aggiunta di un riferimento al riepilogo sulla sicurezza e sulla performance. Aggiornamento dell'indirizzo di Emergenza. Aggiornamento dei requisiti UKCA. Aggiornamento dei contatti per l'assistenza clienti, del sito web, del marchio, del brevetto e del numero di parte. Aggiornamento del Glossario dei simboli.</p>
Doc Rev. 1.0 12/2023	<p>Prima pubblicazione per Branchburg basata su IFU PI1076-D. Aggiornamento del marchio da GenMark ePlex® a cobas® eplex. Aggiornamento delle informazioni sul sito web per le schede di sicurezza (SDS) nel paragrafo Sicurezza. Aggiornamento della sezione Marchi. Per ulteriori domande e chiarimenti, è possibile rivolgersi al rappresentante Roche locale.</p>

Per prendere visione del report sintetico sulla sicurezza e sulle prestazioni, utilizzare il seguente collegamento: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed>.

MARCHI

GenMark®, GenMark Dx®, eSensor®, **cobas® eplex**, Designed For the Patient, Optimized For the Lab® e The True Sample-to-Answer Solution® sono marchi registrati di Roche.

Kimwipes™ è un marchio di Kimberly-Clark Worldwide.

BacT/Alert® è un marchio registrato di bioMérieux.

BACTEC™ è un marchio di BD.

VersaTREK™ e REDOX™ sono marchi di Thermo Fisher Scientific.

INFORMAZIONI SUI BREVETTI

Il pannello **cobas eplex** per l'identificazione di patogeni fungini in emocoltura e/o il suo utilizzo prevedono una tecnologia oggetto di uno o più dei seguenti brevetti statunitensi ed europei, posseduti o concessi in licenza da GenMark Diagnostics Inc. o dalle sue consociate, con numerosi altri brevetti internazionali e nazionali in corso di registrazione: numeri di brevetto USA 7,820,391, 8,486,247, 8,501,921, 9,222,623, 9,410,663, 9,453,613, 9,498,778, 9,500,663, 9,598,722, 9, 873,120, 9,874,542, 9,957,553, 10,001,476, 10,106,847, 10,273,535, 10,352,983, 10,357,774, 10,391,489, 10,495,656, 10,564,211, 10,670,591, 10,669,592, 10,753,986, 10,807,090, 11,021,759, 11,156,605, 11,391,790, 11,498,074, 11,635,475, D881409, D900330. Numeri di brevetto UE 2220102, 2912432, 2965817, 3052235, 3218725, 3218108, 3427830, 3588095, 3673086 e 3830585 e altre controparti internazionali.

Se non diversamente concordato per iscritto, utilizzando una cartuccia il destinatario conferma di aver letto e accettato i termini e le condizioni generali di vendita riportati sul sito web di Roche. Accetta altresì di essere vincolato e di rimanere conforme a tali termini e condizioni, che potranno essere modificati di volta in volta da parte di Roche senza il consenso del destinatario. Se non accetta i termini e le condizioni generali di vendita e non acconsente a esservi vincolato, il destinatario dovrà cessare immediatamente qualsiasi ulteriore utilizzo della cartuccia.

Questo prodotto è soggetto a una licenza limitata per il suo utilizzo nel campo della diagnostica umana *in vitro* e della ricerca ragionevolmente correlata. Agli utenti è proibito utilizzare questo prodotto per altre applicazioni, anche nel campo della medicina legale (compresi i test di identificazione umana).

Data di entrata in vigore: Dicembre 2023

©2023 Roche Molecular Systems, Inc. Tutti i diritti riservati.

GenMark Diagnostics, Inc. Un membro del Gruppo Roche
5964 La Place Court, Carlsbad, CA 92008
760.448.4300
<https://diagnostics.roche.com/>