

BACT/ALERT® FA Plus**ZASTOSOWANIE**

Butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus stosowane są w systemach wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® w procedurach jakościowych do odzysku i wykrywania drobnoustrojów tlenowych i względnie beztlenowych (bakterie i drożdżaki) we krwi oraz innych normalnie jałowych płynach ustrojowych.

WPROWADZENIE

Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® są stosowane do oznaczania obecności drobnoustrojów w próbkach krwi lub innych normalnie jałowych płynach ustrojowych pobieranych od pacjentów z podejrzeniem bakteriemii/fungemii. System BACT/ALERT® wraz z butelką hodowlaną stanowią połączenie systemu wykrywania drobnoustrojów oraz podłoża hodowlanego spełniającego wymagania odżywcze i środowiskowe odpowiednie dla drobnoustrojów powszechnie występujących w zakażeniach krwi oraz innych normalnie jałowych płynach ustrojowych. Posiane butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus są umieszczane w urządzeniu, gdzie podlegają inkubacji oraz ciągłemu monitorowaniu pod kątem obecności drobnoustrojów.

Uwaga: Przedstawione informacje, o ile nie stwierdzono inaczej, odnoszą się do wszystkich konfiguracji systemów wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®.

ZASADA BADANIA

Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® wykorzystują czujnik kolorymetryczny oraz światło odbite do monitorowania obecności i wytwarzania dwutlenku węgla (CO₂) rozpuszczonego w podłożu hodowlanym. Jeśli w badanej próbce są obecne mikroorganizmy, wówczas w miarę metabolizowania przez nie substratów zawartych w podłożu hodowlanym produkowany jest dwutlenek węgla. Jeśli wzrost drobnoustrojów wiąże się z wytwarzaniem CO₂, kolor przepuszczalnego dla gazu czujnika, umieszczonego w dnie każdej butelki hodowlanej, zmienia się z zielononiebieskiego na żółty.¹ Jaśniejszy kolor zwiększa odbicie światła, co jest monitorowane przez system. Poziom natężenia światła odbitego butelki podlega monitorowaniu i jest rejestrowany przez urządzenie co 10 minut.

ODCZYNNIKI

Wyłączenie do zastosowania w diagnostyce *in vitro*.

Przeostoga: Z próbkami oraz z inokulowanymi butelkami hodowlanymi należy postępować jak z materiałem potencjalnie zakaźnym. Wszystkie posiane butelki hodowlane, igły do pobierania próbek oraz narzędzia do pobierania krwi należy odkazić zgodnie z przepisami obowiązującymi w danej placówce.²

BACT/ALERT® FA Plus (oznaczane kolorem jasnozielonym) — Jednorazowe butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus zawierają 30 ml złożonego podłoża oraz $\geq 1,6$ g kuleczek adsorbentu polimerowego. Wyprodukowane podłoże zawiera następujące składniki reaktywne: kombinacja peptonów/ekstraktów biologicznych ($\geq 1,85\%$ wag./obj.), antykoagulantu ($\geq 0,083\%$ wag./obj.), witamin i aminokwasów ($\geq 0,00145\%$ wag./obj.), źródeł węgla ($\geq 0,45\%$ wag./obj.), pierwiastków śladowych ($\geq 0,0005\%$ wag./obj.) oraz innych złożonych substratów zawierających aminokwasy i węglowodany w wodzie oczyszczonej. Butelki zawierają atmosferę N₂, O₂ i CO₂ w warunkach podciśnienia. Skład podłoża można dostosowywać tak, aby spełniał określone wymogi. W takich przypadkach przeprowadza się badania analityczne w celu ustalenia istotnej równoważności między składem dostosowanym a składem poprzednim (patrz część „Historia wersji”).

Przeostoga: Butelki hodowlane BACT/ALERT® zawierają poliwęglan. Nie wszystkie środki dezynfekujące są przeznaczone do stosowania na powierzchniach poliwęglanowych i mogą powodować pogorszenie jakości butelek. Przed zastosowaniem środka dezynfekującego na powierzchni butelek hodowlanych BACT/ALERT® należy sprawdzić jego zgodność z poliwęglanami.

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

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

Przestroga: Butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus stosowane do posiewu próbek pochodzenia innego niż krew (normalnie jałowe płyny ustrojowe) lub bardzo małych objętości próbek z krwi (0,5 ml lub mniej) będą wymagać wzbogacenia krwią, na przykład jałową odwłóknioną krwią końską (10,0% obj./obj.), w celu ułatwienia wzrostu, zwłaszcza w przypadku odzysku trudnych w hodowli mikroorganizmów takich jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Neisseria gonorrhoeae*.³

Wymagane dodatkowe materiały

- Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®
- Zestaw do pobierania krwi
- Jałowa igła odpowietrzająca/do posiewu
- Rękawiczki jednorazowego użytku
- Odpowiednie pojemniki na odpady biologicznie niebezpieczne przeznaczone do materiałów potencjalnie skażonych czynnikami zakaźnymi
- Gaziki nasączone alkoholem lub ich odpowiednik

Materiały dostępne w firmie bioMérieux

- Nasadka łącznika do pobierania krwi
- Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®
- Jałowa igła odpowietrzająca/do posiewu

Sposób przechowywania

Butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus są gotowe do użycia. Należy je przechowywać w pozycji pionowej, w temp. pokojowej (15–30°C), chroniąc przed bezpośrednim światłem. Na etykiecie każdej butelki wydrukowano termin ważności. Butelek hodowlanych nie należy posiewać po upływie wskazanego terminu ważności. W przypadku wystawienia butelek na działanie temperatur poniżej 15°C może tworzyć się osad, który znika po ogrzaniu butelek do temperatury pokojowej. Przed użyciem butelki muszą osiągnąć temperaturę pokojową.

Chemiczne lub fizyczne oznaki niestabilności

Przed użyciem butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus należy poddać kontroli pod kątem uszkodzeń lub wad (odbarwienia). Butelki wykazujące objawy uszkodzenia, nieszczelności lub nieprawidłowości należy wyrzucić. Niezmacone podłoże powinno być przejrzyste, chociaż może być widoczna nieznaczna opalizacja lub ślady osadu ze względu na obecność antykoagulantu SPS lub obecność kuleczek adsorbentu polimerowego; nie należy mylić tych oznak ze zmętnieniem wskazującym na wzrost drobnoustrojów. Nie używać butelki, w której podłoże wykazuje zmętnienie, czujnik ma kolor żółty lub w której panuje nadmierne ciśnienie gazu; są to oznaki możliwej kontaminacji.

URZĄDZENIA

Przed użyciem należy się zapoznać z odpowiednią instrukcją obsługi systemu wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®.

POBIERANIE I PRZYGOTOWYWANIE PRÓBEK

Uwagi ogólne

1. Butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus powinny być użytkowane przez przeszkolony personel medyczny. Właściwe pobieranie próbek jest niezwykle istotne w przypadku próbek do posiewów krwi. Zalecaną techniką uzyskiwania krwi do posiewu jest wkłucie żyłne. Cumitech 1C opisuje właściwą procedurę pobierania próbek.⁴
2. W celu uniknięcia zanieczyszczenia należy zachować ostrożność, zarówno podczas przygotowywania butelek, jak i przy inokulacji próbki. Właściwa dezynfekcja skóry stanowi podstawowy warunek ograniczenia częstości występowania zanieczyszczeń.
3. Można pobierać krew bezpośrednio do probówek zawierających polianetosulfonian sodu (SPS), jakkolwiek nie jest to zalecane przez firmę bioMérieux. Nie wolno stosować do posiewu krwi probówek zawierających inne antykoagulanty.⁵

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

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

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

4. Firma bioMérieux zaleca, aby umieścić posiane butelki hodowlane w systemie wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® w jak najkrótszym czasie od pobrania materiału. Jeśli nie można uniknąć opóźnienia, posiane butelki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej do czasu włożenia do aparatu, nie dłużej niż przez 24 godziny.
5. Optymalny wzrost izolatów będzie osiągany przez dodawanie maksymalnej objętości próbek. Użycie mniejszych objętości może mieć niekorzystny wpływ na wzrost i/lub czasy wykrywania niektórych drobnoustrojów. Butelek nie należy napełniać powyżej maksymalnej objętości próbki wynoszącej 10 ml. Podciśnienie w butelce zwykle spowoduje przekroczenie objętości 10 ml; pobraną objętość próbki należy monitorować za pomocą skali na etykiecie butelki wskazującej przyrost co 5 ml.

Przygotowanie butelek

1. Oznaczyć butelkę hodowlaną danymi pacjenta. Znaczenie ikon na etykiecie butelki (☺, #, ☹) może określić użytkownik.
2. Zdjąć z butelki hodowlanej plastikową pokrywkę typu flip-top. Przed posiewem zdezynfekować górę butelki hodowlanej za pomocą wacika nasączonego alkoholem lub innego środka odkażającego. Pozostawić do wyschnięcia.
3. Oczyszczyć wybrane miejsce nakłucia żyły, zgodnie ze standardowymi procedurami obowiązującymi w placówce użytkownika.

Procedura bezpośredniego pobierania krwi z wkłucia żylnego i posiewu

Uwaga: Procedury bezpośredniego pobierania nie wolno nigdy stosować w celu pobrania krwi z cewników wewnątrznaczyniowych lub portów do hemodializy, ponieważ może to spowodować zapadnięcie się kanału cewnika lub przepływ wsteczny zawartości butelki do ciała pacjenta.

Uwaga: Jeśli wykonuje się posiew do więcej niż jednego typu butelek do posiewów krwi BACT/ALERT® przy użyciu zestawu do pobierania krwi z igłą typu motylek oraz nasadki łącznika systemu zamkniętego, w pierwszej kolejności należy wykonać posiew do butelki na posiewy tlenowe, a następnie do butelki na posiewy beztlenowe, tak aby tlen zamknięty w przewodach łącznika nie dostał się do butelki na posiewy beztlenowe.

Uwaga: Można pobierać próbki o mniejszej objętości, jednak odzysk może być lepszy przy zastosowaniu próbek o objętości bliższej zalecanym 10 ml.^{6,7}

Uwaga: Aby zapobiec pobraniu zbyt dużej objętości krwi, należy monitorować objętość krwi dodanej do butelki hodowlanej. Za pomocą linii wskazującej docelowy poziom wypełnienia znajdującej się na etykiecie butelki można oszacować objętość próbki wynoszącą około 10 ml. Alternatywnie jako pomoc w ocenie objętości próbki mogą służyć linie podziałki co 5 ml na etykiecie butelki.

Uwaga: Aby zapewnić odpowiedni wypływ krwi oraz uniknąć przepływu zawartości butelki do przewodów łącznika, należy uważnie obserwować cały proces bezpośredniego pobierania krwi. Z powodu obecności dodatków chemicznych w butelce przeznaczonej do posiewów należy uniemożliwić przepływ wsteczny, mogący spowodować działania niepożądane, postępując zgodnie z poniższą procedurą.

1. Przytrzymać pionowo butelkę hodowlaną w położeniu poniżej ramienia pacjenta (z zatyczką skierowaną do góry).
2. Pobrać krew za pomocą zestawu do pobierania krwi z igłą typu motylek i nasadką łącznika do pobierania krwi zgodnie z zaleceniami procedury zatwierdzonej przez instytucję użytkownika, inokulując bezpośrednio do butelki hodowlanej przy łóżku pacjenta. Można pobierać próbki o mniejszej objętości, jednak odzysk może być lepszy przy zastosowaniu próbek o objętości bliższej zalecanym 10 ml. Aby zapobiec pobraniu zbyt dużej objętości krwi, należy monitorować objętość krwi pobieranej do butelki hodowlanej, używając skali na etykiecie butelki (co 5 ml).
3. Rozluźnić opaskę uciskową, gdy tylko krew zacznie wpływać do butelki hodowlanej lub w ciągu 2 minut od założenia.
4. Dopilnować, aby podczas procedury pobierania krwi zawartość butelki nie miała kontaktu z zatyczką ani końcówką igły.

Przestroga: W butelce hodowlanej, która uległa zanieczyszczeniu, może panować ciśnienie dodatnie, dlatego bezpośrednie pobieranie krwi od pacjenta może spowodować przepływ wsteczny do żyły pacjenta. Zanieczyszczenie butelki hodowlanej może nie być widoczne na pierwszy rzut oka. Należy uważnie obserwować proces pobierania krwi, aby uniemożliwić przepływ wsteczny. Nie używać butelki, w której podłoże wykazuje zmętnienie, czujnik ma kolor żółty lub w której panuje nadmierne ciśnienie gazu; są to oznaki możliwej kontaminacji.

5. Upewnić się, że próbka została właściwie wymieszana z odczynnikami w butelce BACT/ALERT® FA Plus.
6. Posianą butelkę hodowlaną należy natychmiast przenieść do laboratorium diagnostycznego.

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

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

Procedura pobierania i posiewu za pomocą strzykawki

Uwaga: Jeśli wykonuje się posiew do więcej niż jednego typu butelek do posiewów krwi BACT/ALERT® przy użyciu strzykawki, w pierwszej kolejności należy dokonać posiewu do butelki na posiewy beztlenowe, a następnie do butelki na posiewy tlenowe, tak aby tlen zamknięty w strzykawce nie dostał się do butelki na posiewy beztlenowe. Linie na etykiecie butelki należy traktować jako pomoc w ocenie objętości próbki.

1. Pobrać krew przez nakłucie żyły i przenieść ją do butelki hodowlanej BACT/ALERT® zgodnie z procedurami obowiązującymi w placówce użytkownika.

Przestroga: Podczas inokulowania nie wolno zbyt mocno naciskać tłoczka strzykawki, ponieważ może to doprowadzić do rozpryskiwania próbki. Odłączyć strzykawkę po uzyskaniu wskazanego poziomu napełnienia, ponieważ obecność podciśnienia spowoduje automatyczne pobranie próbki w ilości przekraczającej zalecane maksimum. Zatyczkę butelki należy przekłuwać pionowo, aby uniknąć utraty podciśnienia. Butelki bez podciśnienia nie należy inokulować.

2. Upewnić się, że próbka została właściwie wymieszana z odczynnikami w butelce BACT/ALERT® FA Plus.
3. Posianą butelkę hodowlaną należy natychmiast przenieść do laboratorium diagnostycznego.

PROCEDURA BADANIA BUTELKI HODOWLANEJ BACT/ALERT® FA PLUS

Wstępne uwagi i ostrzeżenia

1. Należy używać rękawiczek jednorazowego użytku oraz ostrożnie obchodzić się z inokulowanymi butelkami, traktując je jak materiał potencjalnie zakaźny. W przypadku połamania skażonych materiałów lub ich kontaktu z otwartymi skaleczeniami, zmianami chorobowymi lub innymi miejscami z przerwą ciągłością skóry należy natychmiast się skontaktować z lekarzem.
2. Przenosząc wyrzuczone lub przeciekające butelki z wynikiem dodatnim, należy stosować odpowiednie środki ochrony indywidualnej (PPE), aby uniknąć kontaktu z drobnoustrojami.
3. Wszystkie miejsca, gdzie został rozlany materiał skażony, należy natychmiast przemyć 5% roztworem podchlorynu sodu w rozcieńczeniu 1:10. Środek czyszczący należy utylizować zgodnie z przyjętą procedurą.
4. Wszystkie posiane butelki hodowlane, igły do pobierania próbek oraz narzędzia do pobierania krwi należy odkazić zgodnie z przepisami obowiązującymi w danej placówce.⁸
5. Te butelki powinny być użytkowane przez przeszkolony personel medyczny.

Przestroga: Dotyczy tylko klientów ze Stanów Zjednoczonych: Prawo federalne Stanów Zjednoczonych dopuszcza sprzedaż tego wyrobu wyłącznie licencjonowanym lekarzom lub na ich zlecenie.

Uwagi dotyczące procedury i środki ostrożności

1. Podczas nakłuwania żyły oraz posiewania materiału do butelki hodowlanej należy zachować szczególną ostrożność, aby zapobiec zanieczyszczeniu próbki pobieranej od pacjenta. Zanieczyszczenie próbki może prowadzić do oznaczenia jej wynikiem dodatnim, mimo że izolat o znaczeniu klinicznym w rzeczywistości nie jest obecny we krwi.
2. Próbkę krwi należy pobrać przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. W przypadku kiedy nie jest to możliwe, krew należy pobierać bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki antybiotyku.
3. Jeśli posiane butelki hodowlane zostały dostarczone do laboratorium z opóźnieniem lub były inkubowane przed umieszczeniem w urządzeniu BACT/ALERT®, należy je poddać kontroli wzrokowej na obecność wzrostu drobnoustrojów. W przypadku widocznego wzrostu mikroorganizmów butelki należy traktować jako oznaczone wynikiem dodatnim i nie wolno ich poddawać kontroli w systemie wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®.

Postępowanie laboratoryjne

Przestroga: Podczas zakładania hodowli wtórnych z butelek o dodatnim wyniku hodowli należy zachować ostrożność, ponieważ mogły one zostać przepełnione lub mogą zawierać drobnoustroje produkujące duże ilości gazów. Zawartość butelek hodowlanych z wynikiem dodatnim może być pod zwiększonym ciśnieniem. Butelki hodowlane z wynikiem dodatnim przed barwieniem lub utylizacją należy na krótko odpowietrzyć, aby odprowadzić gazy powstałe w wyniku metabolizmu bakterii.

1. Przed rozpoczęciem badań poddać butelki kontroli wzrokowej. Nie używać butelek z oznakami uszkodzenia, przecieku lub pogorszenia jakości. Butelki z oznakami hemolizy, zmętnienia, nadmiernego ciśnienia gazu, wzrostu drobnoustrojów i/lub czujnikiem zabarwionym na żółto należy traktować jako oznaczone wynikiem dodatnim. Wykonać preparat i hodowlę wtórną. Inkubować jedynie w przypadku preparatu z wynikiem ujemnym.

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

2. Po umieszczeniu w urządzeniu butelki hodowlanej należy inkubować przez 5 dni lub do momentu uzyskania dodatniego wyniku.
3. Z materiału ze wszystkich butelek z wynikiem dodatnim należy wykonać preparaty i hodowle wtórne. W przypadku preparatu z wynikiem ujemnym, wskazującego możliwość wyniku fałszywie dodatniego, butelkę należy ponownie umieścić w urządzeniu do chwili, gdy pojawi się wzrost w hodowli wtórnej lub ponowny wynik będzie dodatni. Z butelek początkowo uznanych za fałszywie dodatnie, a następnie ponownie oznaczonych jako dodatnie należy wykonać preparat i posiew wtórny.
4. Hodowle z wynikiem ujemnym można przed odrzuceniem dodatkowo skontrolować, wykonując preparat i/lub hodowlę wtórną (pasaż).
5. Procedury wkładania oraz wyjmowania butelek hodowlanych dla wybranego urządzenia BACT/ALERT® opisano w instrukcji obsługi tego urządzenia.
6. **Nie wolno ponownie używać butelek hodowlanych BACT/ALERT®.** Inokulowane butelki hodowlane BACT/ALERT® należy utylizować zgodnie z protokołem postępowania obowiązującym w laboratorium. Możliwe jest autoklawowanie i/lub spalanie inokulowanych butelek BACT/ALERT®.⁹
7. Użycie narzędzi przekłuwających (np. igły z tępą końcówką) do przebijania gumowego korka może spowodować nieszczelność butelki.

KONTROLA JAKOŚCI

Dla każdej partii butelek hodowlanych dostępny jest certyfikat zgodności. W razie potrzeby poszczególne laboratoria diagnostyczne mogą wykonywać kontrole jakości butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus. Więcej informacji można znaleźć w instrukcji obsługi wybranego urządzenia BACT/ALERT® oraz w dokumencie CLSI® M22-A3.¹⁰

Urządzenie

Każde urządzenie BACT/ALERT® 3D jest wyposażone w zestaw wzorców współczynników odbicia BACT/ALERT® na potrzeby procedur kontroli jakości, a każde urządzenie BACT/ALERT® VIRTUO® jest wyposażone w zestaw kalibracyjnych wzorców współczynników odbicia na potrzeby kontroli jakości i kalibracji. Wszystkie procedury kontroli jakości powinny wchodzić w skład normalnych czynności konserwacyjnych systemu. Więcej informacji można znaleźć w instrukcji obsługi wybranego urządzenia BACT/ALERT®.

Przestroga: Jeśli system LIS w placówce przesyła identyfikatory butelek oraz skróty nazw rodzajów butelek do urządzenia BACT/ALERT®, wówczas należy użyć prawidłowego skrótu nazwy rodzaju butelki, aby uniknąć uzyskania wyników fałszywie dodatnich lub fałszywie ujemnych. Aby uzyskać więcej informacji, należy się skontaktować z lokalnym przedstawicielem firmy bioMérieux.

WYNIKI

Wynik dodatni lub ujemny butelek hodowlanych jest określany przez oprogramowanie decyzyjne zainstalowane w systemach wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®. System BACT/ALERT® nie wymaga obsługi do chwili zasygnalizowania dodatniego lub ujemnego wyniku hodowli w butelce hodowlanej.

OGRANICZENIA TESTU

Wielu zmiennych związanych z badaniem posiewów krwi nie można w praktyce kontrolować tak, aby mieć całkowitą pewność, że otrzymane wyniki zależą wyłącznie od prawidłowego lub nieprawidłowego działania danego podłoża hodowlanego lub systemu wykrywania.

1. Pobrane od pacjentów próbki, które podczas badania w systemie BACT/ALERT® zostały oznaczone jako dodatnie, mogą zawierać drobnoustroje dające dodatni wynik preparatu, lecz nie dające się hodować na standardowym podłożu do hodowli wtórnej. W takim przypadku należy wykonać hodowlę wtórną materiału z próbek na specjalnym podłożu. Ponadto próbki z dodatnim wynikiem badania w urządzeniu BACT/ALERT® mogą zawierać organizmy, które są niewidoczne przy barwieniu preparatu rutynowymi metodami i mogą wymagać zarówno specjalnych metod barwienia jak i podłoży mikrobiologicznych do ich wykrycia i wyhodowania.
2. Istnieje możliwość, że niektóre rzadko spotykane i trudne w hodowli drobnoustroje nie dadzą się hodować lub będą wolno rosły na podłożu hodowlanym butelek BACT/ALERT® FA Plus. Ponadto w rzadkich przypadkach można spotkać mikroorganizmy zdolne do wzrostu na podłożu hodowlanym butelek BACT/ALERT® FA Plus, ale niewytwarzające

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

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

dwutlenku węgla w ilości wystarczającej do otrzymania wyniku dodatniego. W przypadku podejrzenia obecności rzadko spotykanych, trudnych w hodowli drobnoustrojów wymagających specjalistycznych podłoży oraz warunków hodowli należy rozważyć zastosowanie metod alternatywnych lub wydłużenie inkubacji.

3. Niektóre szczepy bakterii *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* oraz *Neisseria gonorrhoeae* mogą być wrażliwe na antykoagulant SPS, co może powodować brak wzrostu lub niską produkcję CO₂ przez te szczepy, jeśli do butelek hodowlanych posiano zbyt małą objętość próbki.
4. W rzadkich sytuacjach, gdy w próbce krwi obecna jest duża liczba białych krwinek, urządzenie BACT/ALERT® może zgłaszać wynik dodatni dla butelki hodowlanej. W tym przypadku wyniki preparatu oraz hodowli wtórnej mogą być ujemne.
5. Drobnoustroje we krwi są często nieliczne i mogą występować nieregularnie; dlatego też od każdego pacjenta należy pobrać kilka kolejnych próbek krwi.
6. Po zasygnalizowaniu przez urządzenie BACT/ALERT® wyniku dodatniego wskazane butelki hodowlane należy szybko wyjąć, aby uniknąć powstania hodowli niezdolnej do wzrostu ze względu na autolizę lub inne czynniki. Niektóre szczepy *Streptococcus pneumoniae* mogą szczególnie łatwo ulegać autolizie, jeśli po uzyskaniu wyniku dodatniego nie zostaną szybko wyjęte z urządzenia.
7. Preparat z butelki z wynikiem ujemnym barwiony metodą Grama może niekiedy zawierać niewielką liczbę niezdolnych do wzrostu organizmów pochodzących ze składników podłoża hodowlanego, odczynników barwiących, olejku immersyjnego lub szkiełek mikroskopowych, powodując fałszywie dodatni wynik preparatu.
8. Firma bioMérieux zaleca, aby umieścić posiane butelki hodowlane w systemie wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® w jak najkrótszym czasie od pobrania materiału. Niemniej na wypadek nieuniknionych sytuacji, gdy dochodzi do opóźnień w odbiorze butelki przez laboratorium, w rozdziale „Charakterystyka testu” zamieszczono informacje o opóźnionym wprowadzeniu na podstawie badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów.
9. Nie osiągnięto neutralizacji działania przeciwdrobnoustrojowego dla ceftazydymu i cefepimu.
10. W przypadku bakterii *Stenotrophomonas maltophilia* w płynie mózgowo-rdzeniowym w 12-miesięcznych butelkach można obserwować wydłużenie czasu wykrywania lub uzyskania wyników ujemnych.
11. Stężenie CO₂ panujące w górnej części butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus nie zapewnia odpowiednich warunków, aby mogły się w nich pewnie rozwijać kapnofile takie jak *Capnocytophaga* spp.

WARTOŚCI OCZEKIWANE

1. Odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 12,3% (zakres: 7,9–14,3%) ogółem oraz 9,4% (zakres: 5,0–11,2%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano 6–10 ml krwi w czasie badania klinicznego nad tymi butelkami hodowlanymi BACT/ALERT® FA Plus prowadzonego w systemie BACT/ALERT® 3D.
2. Odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 20,2% (zakres: 16,4–24,3%) ogółem oraz 15,4% (zakres: 8,2–21,6%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano jałowe płyny ustrojowe w czasie badania klinicznego nad tymi butelkami hodowlanymi BACT/ALERT® FA Plus prowadzonego w systemie BACT/ALERT® 3D.
3. W czasie badań klinicznych BACT/ALERT® VIRTUO® w systemie BACT/ALERT® 3D odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 6,9% (zakres: 4,4–11,4%) ogółem oraz 5,5% (zakres: 3,9–9,5%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano ≤ 10 ml krwi.
4. W czasie badań klinicznych BACT/ALERT® VIRTUO® w systemie BACT/ALERT® 3D odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 13,0% (zakres: 8,0–19,0%) ogółem oraz 10,5% (zakres: 7,5–14,0%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano jałowe płyny ustrojowe.
5. W czasie badań klinicznych BACT/ALERT® VIRTUO® odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 6,2% (zakres: 4,7–8,8%) ogółem oraz 5,5% (zakres: 4,2–8,5%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano ≤ 10 ml krwi.
6. W czasie badań klinicznych BACT/ALERT® VIRTUO® odsetek zaobserwowanych hodowli dodatnich wyniósł 13,3% (zakres: 9,2–17,4%) ogółem oraz 9,9% (zakres: 8,0–13,2%) dla istotnych izolatów z trzech ośrodków prowadzących badania kliniczne z użyciem butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, do których posiewano jałowe płyny ustrojowe.
7. Oczekiwane odsetki hodowli dodatnich będą zależały od takich czynników jak populacja pacjentów, częstość występowania istotnych organizmów, lokalizacja ośrodka oraz częstości kontaminacji. Przedstawione oczekiwane wartości bazują na danych uzyskanych w trakcie wielu badań klinicznych.

NEUTRALIZACJA DZIAŁANIA PRZECIWDROBNOUSTROJOWEGO

Neutralizacja działania przeciwdrobnoustrojowego przez kuleczki adsorbentu polimerowego zależy od poziomu dawkowania oraz od pobrania próbki w odpowiednim momencie. Badania wewnętrzne prowadzone w systemie detekcji drobnoustrojów BACT/ALERT® 3D dowiodły efektywności neutralizacji działania przeciwdrobnoustrojowego przez podłoża BACT/ALERT® FA Plus na podstawie odzysku 100% badanych organizmów. W niniejszych badaniach dodano antybiotyki w stężeniach klinicznie istotnych bezpośrednio do butelek hodowlanych podczas posiewów szczepów bakterii wrażliwych na antybiotyki. Efektywność antybiotyków potwierdzono przeprowadzając równoległe badanie za pomocą nieneutralizującego podłoża kontrolnego. Podłoże neutralizowało działanie antybiotyków z następujących grup: penicyliny, glicylocykliny, polieny, makrolidy, triazole, echinokandyny, cefazolina, cefoksytyna, ceftarolina, aminoglikozydy, fluorochinolony, linkozamidy, glikopeptydy i oksazolidynony.

Nie osiągnięto neutralizacji działania przeciwdrobnoustrojowego dla ceftazydymu i cefepimu. Dla cefotaksymu i ceftriaksonu stwierdzono neutralizację w stopniu mniejszym niż neutralizacja pełna. Działanie cefotaksymu było neutralizowane w zakresie od 50% do 2% szczytowego poziomu w surowicy (PSL, ang. peak serum level) w zależności od drobnoustroju. Działanie ceftriaksonu było neutralizowane w zakresie od 50% do 1% PSL w zależności od organizmu.

Właściwości związane z neutralizacją działania przeciwdrobnoustrojowego zależą od składu butelki hodowlanej i nie są określane przez algorytmy badania stosowane w systemach wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT®. Aby potwierdzić właściwości neutralizacyjne butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, w systemie wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® VIRTUO® zbadano reprezentatywne środki przeciwbakteryjne wybrane z czterech podanych wyżej kategorii. Neutralizację demonstrowano na przykładzie amikacyny (z klasy aminoglikozydów), piperacyliny (z klasy penicylin), wankomycyny (z klasy glikopeptydów) i worikonazolu (z klasy triazoli). Badania dowiodły, że urządzenie nie ma wpływu na właściwości butelek hodowlanych związane z neutralizacją działania przeciwdrobnoustrojowego.

Po dostosowaniach składu w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus bez dodatku krwi badano reprezentatywne środki przeciwbakteryjne wybrane z podanych kategorii leków w systemach wykrywania drobnoustrojów zarówno BACT/ALERT® 3D, jak i BACT/ALERT® VIRTUO®, chyba że odnotowano inaczej.

Dostosowane podłoże neutralizowało działanie antybiotyków z następujących grup: penicyliny, glicylocykliny, polieny, makrolidy, triazole, echinokandyny, aminoglikozydy, fluorochinolony, linkozamidy, glikopeptydy i oksazolidynony. Zbadano pięć kombinacji echinokandyna/drobnoustroj; dla jednej kombinacji współczynnik odzysku wyniósł poniżej 100%. Dla kombinacji *C. albicans*/kaspofungina w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus bez dodatku krwi zaobserwowano współczynnik odzysku na poziomie 77,8%. Dla kombinacji *C. albicans*/kaspofungina w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus z dodatkiem krwi zaobserwowano współczynnik odzysku na poziomie 97%. Ponadto zaobserwowano istotną równowagę pod kątem ceftaroliny, cefoksytyny i cefazoliny między dostosowanymi a poprzednimi butelkami hodowlanymi BACT/ALERT® FA Plus w zakresie neutralizacji poszczególnych leków. W przypadku kombinacji *S. aureus*/cefoksytyna zaobserwowano początkowo współczynnik odzysku na poziomie 66%, jednakże wyniki ponownych badań wykazały 100% odzysk. Dla kombinacji *E. coli*/cefoksytyna współczynnik odzysku wyniósł 100%. Mniejszą niż całkowitą neutralizację zaobserwowano w przypadku cefazoliny, która uległa neutralizacji przy 50% szczytowego poziomu w surowicy (PSL) podczas badania w buforze fosforanowym (PBS). Środków ceftazydym, cefepim, cefotaksym i ceftriakson nie oceniano w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus, ponieważ w przypadku poprzedniego składu nie uzyskano całkowitej neutralizacji.

Aby uzyskać dodatkowe informacje o środkach przeciwdrobnoustrojowych neutralizowanych przez butelki hodowlane BACT/ALERT® FA Plus, należy skontaktować się z przedstawicielem firmy bioMérieux.

CHARAKTERYSTYKA ROBOCZA

Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® 3D

Substancje potencjalnie wywołujące zakłócenia

Wewnętrzne badania z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzono z zastosowaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu opłucnowego, płynu maziowego, osocza, krwi i skrzepów krwi. Do porcji każdego z tych płynów wprowadzono także białe krwinki w stężeniach odpowiadających bakteriemii w każdym z tych płynów ustrojowych. Badanie przeprowadzono z drobnoustrojami i bez nich. Substancje te nie zakłócały odzysku i wykrywania organizmów, ani nie wywoływały wyników fałszywie dodatnich przy braku organizmów.

Czułość analityczna: Granica wykrywalności (LoD)

Dane w poniższej tabeli przedstawiają wyniki wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów. Dla każdego gatunku zbadano co najmniej 30 powtórzeń. Dane w poniższej tabeli uzyskano przy zastosowaniu butelek pod

koniec okresu ważności. W butelkach posiewanych szczepami *H. influenzae* zastosowano suplementację przez dodanie 4 ml krwi ludzkiej zebranej z różnych źródeł. Przy ustalonej granicy wykrywalności (LoD) osiągnięto wykrywalność na poziomie co najmniej 95%.

Tabela 1: Czulość analityczna: Granica wykrywalności (LoD)

Drobnoustroj	Identyfikator szczepu	LoD (CFU/butelkę)
<i>Candida albicans</i>	ATCC® 14053™	6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ATCC® 13048™	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	NCTC 12697	5
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 12923	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC® 10211™	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	STL 104016	4
<i>Listeria monocytogenes</i>	ATCC® 15313™	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC 12924	4
<i>Salmonella enterica</i>	ATCC® 14028™	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 10788	5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC® 6305™	6

Uwaga: Z 96,7% butelek wykonano hodowlę wtórną w ciągu 30 minut od nadania wyniku dodatniego. Szczep STL 104016 uzyskano z wewnętrznej kolekcji firmy bioMérieux.

Czulość analityczna: Zdolność wzrostu

W poniższej tabeli przedstawiono dane z wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzonych przez producenta z wykorzystaniem i bez wykorzystania krwi ludzkiej pochodzącej od zdrowych ochotników. Dla każdego gatunku przebadano wiele szczepów przy docelowych poziomach inokulum 125 CFU/butelkę. Rzeczywiste poziomy inokulum wynosiły 3–298 CFU/butelkę. W tym badaniu z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów z butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykonano posiewy wtórne co najmniej 24 godziny od oznaczenia ich jako dodatnie przez urządzenie. Wymienione szczepy są reprezentatywne dla organizmów występujących w warunkach klinicznych w posiewach krwi oraz w jałowych płynach ustrojowych.

Tabela 2: Czulość analityczna: Zdolność wzrostu

Drobnoustroj	Krew				Brak krwi			
	% odzysku (n)	Zakres (CFU/butelkę)	Czas do wykrycia (godziny)		% odzysku* (n = 3)	Zakres (CFU/butelkę)	Czas do wykrycia (godziny)	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Staphylococcus aureus</i>	100,0 (33/33)	54–150	13,4	12,2–15,6	100,0	116–150	16,7	14,6–18,2
<i>Escherichia coli</i>	100,0 (33/33)	71–254	11,3	10,3–12,4	100,0	73–176	11,4	10,6–11,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100,0 (15/15)	74–148	16,0	13,7–18,6	100,0	74–148	20,8	17,8–25,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100,0 (15/15)	89–123	11,3	10,6–12,3	100,0	95–123	12,0	11,6–12,4
<i>Candida albicans</i>	100,0 (38/38)	88–298	28,9	19,2–52,8	100,0	88–298	27,1	22,1–30,1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100,0 (33/33)	3–260	13,9	10,8–16,5	100,0	4–25	14,3	13,0–16,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100,0 (15/15)	44–135	17,6	14,3–36,0	100,0	45–105	21,4	19,0–24,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,0 (15/15)	63–259	11,6	11,0–12,3	100,0	71–169	12,3	11,8–12,7
<i>Enterococcus faecium</i>	100,0 (15/15)	25–120	12,6	11,3–14,4	100,0	25–120	15,5	14,0–17,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	100,0 (15/15)	111–200	12,0	10,8–15,7	100,0	111–185	11,7	11,3–12,0
<i>Candida glabrata</i>	100,0 (15/15)	118–281	44,8	27,3–64,8	100,0	118–194	39,9	30,9–50,4

Drobnoustroj	Krew				Brak krwi			
	% odzysku (n)	Zakres (CFU/butelkę)	Czas do wykrycia (godziny)		% odzysku* (n = 3)	Zakres (CFU/butelkę)	Czas do wykrycia (godziny)	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Haemophilus influenzae</i>	100,0 (15/15)	105–266	14,4	12,1–16,8	0	-	-	-
<i>Proteus mirabilis</i>	100,0 (15/15)	36–213	12,9	11,3–16,3	100,0	36–213	12,5	11,3–13,6

* W przypadku odzysku na poziomie poniżej 100,0% zaleca się dodać krew, np. jałową odwłóknioną krew końską (10,0% obj./obj.).¹¹

Wykrywalność poniżej 100% stwierdzono dla niektórych gatunków, w tym dla *Capnocytophaga ochracea*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Granulicatella adiacens* oraz *Helicobacter cinaedi*.

Po dostosowaniach składu przeprowadzono bezpośrednie badanie porównawcze nad dostosowaną butelką hodowlaną BACT/ALERT® FA Plus oraz poprzednią butelką hodowlaną BACT/ALERT® FA Plus z użyciem panelu klinicznie istotnych drobnoustrojów badanych w obecności i nieobecności krwi na obu systemach wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® 3D i BACT/ALERT® VIRTUO. Współczynnik odzysku w przypadku 39 drobnoustrojów oceniony pod kątem zdolności wzrostu w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus spełnił kryteria równoważności z poprzednią butelką hodowlaną BACT/ALERT® FA Plus.

Czas do wykrycia (TTD) w przypadku 38 z 39 drobnoustrojów oceniony pod kątem zdolności wzrostu w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus z krwią spełnił kryteria równoważności z poprzednią butelką hodowlaną BACT/ALERT® FA Plus. Wydłużenie czasu do wykrycia obserwowano w przypadku bakterii *Haemophilus parainfluenzae* w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus, chociaż dla zarówno dostosowanej, jak i poprzedniej butelki hodowlanej odnotowano wykrycie poniżej 100%, jak przedstawiono w tabeli 2. W dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus następujące drobnoustroje odznaczały się krótszym średnim czasem do wykrycia podczas badania z użyciem 10 ml krwi: *Acinetobacter baumannii* (5 godzin), *Candida albicans* (2,4 godziny), *Candida glabrata* (35,2 godziny), *Enterobacter aerogenes* (2,8 godziny), *Enterobacter cloacae* (5,7 godziny), *Micrococcus luteus* (5,9 godziny), *Salmonella enterica* (4,3 godzin) oraz *Shigella flexneri* (10,9 godziny).

Czas do wykrycia w przypadku 32 z 34 drobnoustrojów oceniony pod kątem zdolności wzrostu w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus bez krwi spełnił kryteria równoważności z poprzednią butelką hodowlaną BACT/ALERT® FA Plus. Bez użycia krwi bakterie *S. aureus* oraz *S. pneumoniae* odznaczały się średnim czasem do wykrycia wydłużonym o odpowiednio 1,7 godziny i 5 godzin podczas badania w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus. Jednak należy zauważyć, że w obecności krwi wydłużenie czasu do wykrycia nie miało miejsca w przypadku bakterii *S. aureus* i *S. pneumoniae*. Bez użycia krwi bakterie *C. albicans* oraz *C. glabrata* odznaczały się szybszym średnim czasem do wykrycia wynoszącym odpowiednio 3,6 godziny i 36,6 godzin podczas badania w dostosowanej butelce hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus.

Wyniki badań klinicznych (posiewy krwi)

Wyniki badań porównujących posiewy krwi wykonano w butelkach BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA (dla wszystkich zgodnych par).

Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzono w trzech różnych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych, porównując wyniki tlenowych posiewów krwi wykonanych za pomocą butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA, do których posiano od 6 ml do 10 ml krwi (pary zgodne). Od 728 dorosłych pacjentów z podejrzeniem bakteryjnego/ wywołanego przez drożdżaki zakażenia krwi uzyskano ogółem 1656 par butelek. Hodowle wtórne z obu butelek wykonywano, gdy system BACT/ALERT® określał dodatni wynik dla dowolnej butelki z danego zestawu. Wynik pary butelek uznawano za dodatni, jeśli dodatni był wynik dla hodowli wtórnej butelki hodowlanej BACT/ALERT® FA Plus lub butelki hodowlanej BACT/ALERT® FA. Dla butelki hodowlanej uznawano wynik „prawdziwie dodatni”, jeśli system BACT/ALERT® oznaczył posiew jako dodatni oraz nastąpił wzrost izolatu w hodowli wtórnej z tej butelki. Odsetek wyników prawdziwie dodatnich obliczano dla butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus oraz BACT/ALERT® FA; w celu porównania otrzymywanych wyników wyliczano stosunek wyników prawdziwie dodatnich w butelkach BACT/ALERT® FA Plus do wyników prawdziwie dodatnich w butelkach BACT/ALERT® FA. Wykryte izolaty kliniczne klasyfikowano jako izolaty istotne, kontaminację lub nieznaną na podstawie zaklasyfikowania ich przez ośrodek prowadzący badanie kliniczne.

Wykryto ogółem 267 izolatów ze wszystkich zgodnych par tlenowych posiewów krwi, dla których uzyskano dodatnie wyniki. Całkowita liczba par butelek, w których odzyskano co najmniej jeden izolat w wyniku hodowli wtórnej butelek hodowlanych

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

BACT/ALERT® FA Plus lub BACT/ALERT® FA wyniosła 238. W ogółem 214 parach butelek wyhodowano pojedynczy izolát, w 19 parach — dwa izolaty, a w pięciu parach — trzy izolaty. Całkowita populacja przedstawiona w poniższej tabeli składa się z 267 izolatów wyhodowanych z par butelek z wynikiem dodatnim oraz 1418 par butelek z wynikiem ujemnym, co łącznie daje 1685 wyników. W butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykryto ogółem 208 izolatów w porównaniu ze 194 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA. Uwzględniając tylko izolaty istotne, w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykryto ogółem 159 izolatów w porównaniu z 135 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA. Pięć wyników fałszywie dodatnich stwierdzono w hodowli wtórnej butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus o wyniku dodatnim; stanowiły one 0,30% (5/1685) populacji badanej.

W tabelach poniżej porównano wyniki posiewów krwi uzyskane dla wszystkich butelek BACT/ALERT® FA Plus zgodnych z wynikami dla butelek BACT/ALERT® FA, w których na etapie hodowli wtórnej uzyskano jakąkolwiek liczbę izolatów (tabela 3), tylko pojedynczy izolát (tabela 4) oraz wiele izolatów (tabela 5).

Tabela 3: Połączone wszystkie zgodne pary z jednym i wieloma izolatami (posiewy krwi)

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA Plus	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® FA Plus w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® FA w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich *
Istotne	159	9,4 (159/1685)	135	8,0 (135/1685)	1,178
Kontaminacja	36	2,1 (36/1685)	47	2,8 (47/1685)	0,766
Nieznane	13	0,8 (13/1685)	12	0,7 (12/1685)	1,083
Łącznie	208	12,3 (208/1685)	194	11,5 (194/1685)	1,072

* Sto trzydzieści pięć (135) izolatów wykryto zarówno przy użyciu butelek BACT/ALERT® FA Plus, jak i BACT/ALERT® FA, 73 izolaty — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA Plus, a 59 izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA. Stosunek częstości wyników prawdziwie dodatnich dla wszystkich izolatów wyniósł 1,072 (208/194) przy przedziale ufności 95% wynoszącym (0,952; 1,192).¹²

Tabela 4: Wszystkie zgodne pary z jednym izolatem (posiewy krwi)

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA Plus	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich *
Istotne	138	111	1,243
Kontaminacja	26	33	0,788
Nieznane	8	9	0,889
Łącznie	172	153	1,124

*Sto jedenaście (111) izolatów wykryto zarówno przy użyciu butelek BACT/ALERT® FA Plus, jak i BACT/ALERT® FA, 61 izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA Plus, a 42 izolaty — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA. Stosunek częstości wyników prawdziwie dodatnich dla próbek z wyhodowanym pojedynczym izolatem wyniósł 1,124 (172/153) przy przedziale ufności 95% wynoszącym (0,986; 1,262).¹³

Tabela 5: Wszystkie zgodne pary z wieloma izolatami (posiewy krwi)

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA Plus	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich *
Istotne	21	24	0,875
Kontaminacja	10	14	0,714

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

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

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA Plus	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich*
Nieznane	5	3	1,667
Łącznie	36	41	0,878

* Dwadzieścia cztery (24) izolaty wykryto zarówno przy użyciu butelek BACT/ALERT® FA Plus, jak i BACT/ALERT® FA, 12 izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA Plus, a 17 izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA. Stosunek częstości wyników prawdziwie dodatnich dla próbek z wyhodowanymi kilkoma izolatami wyniósł 0,878 (36/41) przy przedziale ufności 95% wynoszącym (0,637; 1,119).¹⁴

W przedstawionym badaniu klinicznym, po 5-ciu dniach inkubacji w aparacie, uzyskano 1413 par butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA z ujemnymi wynikami dla obu butelek. Spośród tych par końcowe hodowle wtórne dla obu butelek wykonano w przypadku 95 par, stwierdzając dwa wyniki fałszywie ujemne dla obu butelek hodowlanych (BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA); hodowlę wtórną tylko dla butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykonano dla 1312 par, obserwując jeden wynik fałszywie ujemny; dla sześciu par butelek nie wykonano żadnej hodowli wtórnej. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 6: Podsumowanie odsetka wyników fałszywie ujemnych w obrębie par tlenowych posiewów krwi oznaczonych jako ujemne przez oba urządzenia

Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® FA Plus	Czy wykonano hodowlę wtórną dla BACT/ALERT® FA	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® FA Plus	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® FA
Tak	Tak	2,11 (2/95)	2,11 (2/95)
Tak	Nie	0,08 (1/1312)	-

Całkowita częstość wyników fałszywie ujemnych dla butelek BACT/ALERT® FA Plus oparta na podzbiorze końcowych hodowli wtórnych wyniosła 0,2% (3/1407).

W poniższej tabeli przedstawiono porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczbie izolatów) w hodowlach wtórnych wykonanych z butelek BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA.

Tabela 7: Porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczba izolatów) — posiewy krwi

Grupa	BACT/ALERT® FA Plus	BACT/ALERT® FA
Enterobacteriaceae	34	32
<i>Enterococcus</i> spp.	33	28
Drożdżaki	17	18
Niefermentujące pałeczki Gram-ujemne	8	11
Inne Gram-ujemne	4	3
Inne Gram-dodatnie	6	8
Koagulazoujemny <i>Staphylococcus</i>	37	53
<i>Staphylococcus aureus</i>	52	30
<i>Streptococcus</i> spp.	17	11

Uwaga: W tabeli ujęto drobnoustroje pochodzące z hodowli, z których wyhodowano kilka izolatów.

Wyniki badań klinicznych (posiewy jałowych płynów ustrojowych)

Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzono w czterech różnych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, porównując wyniki uzyskiwane za pomocą butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA z próbkami jałowych płynów ustrojowych. Od 369 dorosłych pacjentów z podejrzeniem bakteryjnego/wywołanego przez drożdżaki

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

zakażenia jałowych płynów ustrojowych uzyskano ogółem 404 par butelek. Oceniano następujące jałowe płyny ustrojowe: płyn owodniowy, płyn z ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CAPD), płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF), płyn otrzewnowy, płyn opłucnowy oraz płyn maziowy. Wykryte izolaty kliniczne klasyfikowano jako izolaty istotne, kontaminację lub nieznane na podstawie zaklasyfikowania ich przez ośrodek prowadzący badanie kliniczne.

Ogółem wykryto 92 izolaty ze wszystkich par tlenowych posiewów jałowych płynów ustrojowych, dla których wyhodowano dodatnie wyniki. Całkowita liczba par butelek, w których odzyskano co najmniej jeden izolat w wyniku hodowli wtórnej butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus lub BACT/ALERT® FA wyniosła 75. W ogółem 62 parach butelek wykryto pojedynczy izolat, w dziewięciu parach — dwa izolaty, a w czterech parach — trzy izolaty. Całkowita populacja przedstawiona w poniższej tabeli składa się z 92 izolatów wyhodowanych z par butelek z wynikiem dodatnim oraz 329 par butelek z wynikiem ujemnym, co łącznie daje 421 wyników. W butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykryto ogółem 85 izolatów w porównaniu ze 67 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA. Uwzględniając tylko izolaty istotne, w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykryto ogółem 65 izolatów w porównaniu z 59 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® FA. W populacji badanej nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie dodatnich dla butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus (0/421).

W poniższej tabeli porównano wyniki posiewów jałowych płynów ustrojowych do butelek BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA, dla których uzyskano jeden lub wiele izolatów w hodowlach wtórnych.

Tabela 8: Połączone wszystkie pary z jednym i wieloma izolatami (posiewy jałowych płynów ustrojowych)

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA Plus	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® FA Plus w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® FA	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® FA w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich*
Istotne	65	15,4 (65/421)	59	14,0 (59/421)	1,102
Kontaminacja	13	3,1 (13/421)	2	0,5 (2/421)	6,500
Nieznane	7	1,7 (7/421)	6	1,4 (6/421)	1,167
Łącznie	85	20,2 (85/421)	67	15,9 (67/421)	1,269

* Sześćdziesiąt (60) izolatów wykryto zarówno przy użyciu butelek BACT/ALERT® FA Plus, jak i BACT/ALERT® FA, 25 izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA Plus, a siedem izolatów — tylko przy użyciu BACT/ALERT® FA. Stosunek częstości wyników prawdziwie dodatnich dla wszystkich izolatów wyniósł 1,269 (85/67) przy przedziale ufności 95% wynoszącym (1,083; 1,455).¹⁵

Uwaga: W trakcie badania klinicznego pobrano ograniczoną liczbę próbek płynu owodniowego (n = 2) i płynu mózgowo-rdzeniowego (n = 38).

W poniższej tabeli podsumowano minimalne objętości próbek uzyskane w badaniach klinicznych tlenowych posiewów jałowych płynów ustrojowych.

Tabela 9: Objętości próbek jałowych płynów ustrojowych pobranych do butelek BACT/ALERT® FA Plus (ml) — dodatni wynik próbki

Rodzaj próbki	Całkowita liczba próbek	Liczba próbek z wynikiem dodatnim	Minimalna objętość próbki (ml)
Płyn owodniowy	2	1	1,0
Płyn z dializy CAPD	94	26	1,0
Płyn mózgowo-rdzeniowy	38	4	0,1
Płyn otrzewnowy	116	19	1,0
Płyn opłucnowy	106	17	0,5
Płyn maziowy	48	8	0,5
Łącznie	404	75	-

¹⁵ Kondratovich M. Comparing Two Medical Tests When Results of Reference Standard Are Unavailable for Those Negative via Both Tests. *J. Biopharm Stat* 2008;18:1,145-166.

W przedstawionym badaniu klinicznym, po 5 dniach inkubacji w aparacie, uzyskano 329 par butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA z ujemnymi wynikami dla obu butelek. Spośród tych par końcowe hodowle wtórne w obu butelkach wykonano dla 297 par, nie stwierdzając żadnych wyników fałszywie ujemnych zarówno dla butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, jak i dla butelek BACT/ALERT® FA. Dla 32 par wykonano hodowle wtórne wyłącznie w butelkach BACT/ALERT® FA Plus; nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie ujemnych. Wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10: Podsumowanie odsetka wyników fałszywie ujemnych z par tlenowych posiewów jałowych płynów ustrojowych oznaczonych przez aparat jako ujemne dla obu butelek

Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® FA Plus	Czy wykonano hodowlę wtórną dla BACT/ALERT® FA	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® FA Plus	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® FA
Tak	Tak	0,0 (0/297)	0,0 (0/297)
Tak	Nie	0,0 (0/32)	-

W poniższej tabeli przedstawiono porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczbie izolatów) w hodowlach wtórnych wykonanych z butelek BACT/ALERT® FA Plus i BACT/ALERT® FA.

Tabela 11: Porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczba izolatów) — posiewy jałowych płynów ustrojowych

Grupa	BACT/ALERT® FA Plus	BACT/ALERT® FA
Enterobacteriaceae	8	7
<i>Enterococcus</i> spp.	12	10
Drożdżaki	11	11
Niefermentujące pałeczki Gram-ujemne	8	3
Inne Gram-dodatnie	5	3
Inne Gram-ujemne	-	-
Koagulazoujemny <i>Staphylococcus</i>	21	19
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	9
<i>Streptococcus</i> spp.	8	5

Uwaga: W tabeli ujęto drobnoustroje pochodzące z hodowli, z których wyhodowano kilka izolatów.

Kontrolę jakości przeprowadzono w trakcie badania klinicznego dla każdego z 13 organizmów (*Candida albicans*, *Candida krusei*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Streptococcus pyogenes*) przygotowanych metodą kolejnych rozcieńczeń i posianych do butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus przy docelowym inokulum na poziomie 100 CFU/butelkę i dopuszczalnym zakresie 30–300 CFU/butelkę. Ogólnie wyniki kontroli jakości uznano za prawidłowe. Stwierdzono, że przypadki obserwowanych nieprawidłowych wyników kontroli jakości wynikały z błędów technicznych (tj. liczba kolonii wykraczająca poza dopuszczalny zakres, butelki z kontaminacją lub błędnie oznakowane). Podczas powtórzonych badań uzyskano wyniki prawidłowe.

Opóźnione wkładanie

W poniższej tabeli ujęto badania z wykorzystaniem 11 gatunków drobnoustrojów (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium*, *Haemophilus influenzae* oraz *Neisseria meningitidis*) przy docelowych stężeniach 100 CFU/butelkę (dopuszczalny zakres: 30–300 CFU/butelkę) przeprowadzone w trzech ośrodkach badawczych. Rzeczywiste poziomy inokulum wynosiły 35–290 CFU/butelkę. Wszystkie butelki, w których prowadzono badania, zawierały krew ludzką pochodzącą od zdrowych ochotników i przed włożeniem ich do urządzenia BACT/ALERT® 3D były przechowywane w odpowiedniej temperaturze przez dozwolony czas. Procentowy odzysk posianych drobnoustrojów odzwierciedla liczbę butelek oznaczonych przy użyciu aparatu jako dodatnie oraz morfologię kolonii zgodną z posianym organizmem.

Tabela 12: Opóźnione wkładanie

Próbka	Temperatura inkubacji (°C)	Czas opóźnienia (godziny)	% odzysku	Czas do wykrycia liczony od posiania próbki (Czas opóźnienia + TTD urządzenia w godzinach)	
				Średnio	Zakres
Posiane butelki testowe	Kontrola	Brak opóźnienia	100,0 (459/459)	14,3	8,5–84,0
	2–8	48	98,6 (292/296)	63,7	57,5–103,2
	20–25	24	98,0 (291/297)	31,8	26,2–74,4
	20–25	36	91,9 (272/296)	41,8	38,0–70,5
	35–37	8	98,9 (454/459)	16,1	10,2–53,8
	35–37	24	56,6 (259/458)	28,3	26,0–74,4
Kontrole ujemne	Wszystkie warunki		0,5 (1/221)*	-	-

* Wyniki fałszywie dodatnie stwierdzone podczas badania z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów (1/221).

Przeostrog: W butelkach hodowlanych przetrzymywanych przed włożeniem do aparatu przez 24 godziny lub dłużej w temp. 35–37°C drobnoustroje mogą nie być wykrywalne i należy wykonać hodowlę wtórną.

Precyzja wewnątrzlaboratoryjna (powtarzalność)

Dane ujęte w poniższej tabeli przedstawiają wyniki wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzonych w czasie 12 dni przez wielu operatorów przy pomocy wielu urządzeń. Drobnoustroje urosły w obecności klinicznie istotnych stężeń antybiotyków, na które były wrażliwe. W tym badaniu z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów z butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus wykonano hodowle wtórne co najmniej 24 godziny od oznaczenia ich jako dodatnie przez urządzenie. Dla każdej kombinacji mikroorganizmu/antybiotyku zbadano minimum 108 powtórzeń.

Tabela 13: Precyzja wewnątrzlaboratoryjna (powtarzalność)

Próbka		Zakres (CFU/butelkę)	% odzysku				Czas do wykrycia (godziny)	
Drobnoustrój	Antybiotyk		Seria 1	Seria 2	Seria 3	Ogółem	Średnio	Zakres
<i>C. albicans</i>	Flukonazol	140–364	100,0	100,0	100,0	100,0	26,0	22,8–31,3
<i>E. coli</i>	Amikacyna	26–156	100,0	100,0	100,0	100,0	12,0	11,2–13,0
<i>K. pneumoniae</i>	Lewofloksacyna	108–170	100,0	100,0	100,0	100,0	13,4	11,7–15,2
<i>P. aeruginosa</i>	Piperacylina	80–148	100,0	97,2	100,0	99,1	19,2	17,4–24,1
<i>S. pneumoniae</i>	Penicylina G	9–505	100,0	100,0	100,0	100,0	13,2	11,6–15,5
<i>S. aureus</i>	Wankomycyna	94–158	100,0	100,0	100,0	100,0	16,9	14,6–20,3

Odtwarzalność

Dane ujęte w poniższej tabeli przedstawiają wyniki badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzonych w trzech ośrodkach z zastosowaniem docelowej liczby 162 powtórzeń na ośrodek w ciągu 3 dni przez minimum dwóch operatorów na ośrodek. Odtwarzalność oceniano dla każdego z dziewięciu organizmów. Hodowlę dwóch organizmów (*C. albicans* i *S. pneumoniae*) przygotowywano metodą kolejnych rozcieńczeń, a kolejnych siedmiu — z zastosowaniem produktów BIOBALL®. *C. albicans* i *S. pneumoniae* posiano do butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus przy docelowym inokulum na poziomie 100 CFU/butelkę i dopuszczalnym zakresie 30–300 CFU/butelkę; dla pozostałych siedmiu organizmów zastosowano zakres docelowy 1–17 CFU/butelkę. Rzeczywiste inokulum wynosiło 6–700 CFU/butelkę dla zakresu 30–300 CFU/butelkę oraz 1–270 CFU/butelkę dla zakresu 1–17 CFU/butelkę. Procentowy odzysk posianych drobnoustrojów odzwierciedla liczbę wyników dodatnich uzyskanych przy użyciu aparatu i jest zgodny z preparatami barwionymi metodą Grama/hodowlami wtórnymi.

Tabela 14: Odtwarzalność

Próbka	% odzysku				Czas do wykrycia (godziny)		Zakresy inokulum (CFU/butelkę)
	Ośrodek 1	Ośrodek 2	Ośrodek 3	Suma	Średnio	Zakres	
<i>S. aureus</i>	100,0% (18/18)	87,5% (21/24)	100,0% (30/30)	95,8% (69/72)	15,6	14,6–16,7	2–11
<i>C. albicans</i>	100,0% (18/18)	83,3% (30/36)	100,0% (33/33)	93,1% (81/87)	36,6	24,6–76,8	14–700
<i>E. coli</i>	100,0% (27/27)	77,8% (21/27)	100,0% (30/30)	92,9% (78/84)	12,8	11,8–14,1	1–38
<i>P. aeruginosa</i>	100,0% (24/24)	75,0% (18/24)	97,0% (32/33)	91,4% (74/81)	18,4	17,1–21,1	1–11
<i>E. faecalis</i>	100,0% (18/18)	79,2% (19/24)	96,7% (29/30)	91,7% (66/72)	13,9	12,6–15,3	1–15
<i>E. aerogenes</i>	74,4% (29/39)	72,2% (26/36)	85,4% (41/48)	78,1% (96/123)	14,9	11,7–20,8	< 1–270*
<i>L. monocytogenes</i>	100,0% (18/18)	100,0% (24/24)	100,0% (30/30)	100,0% (72/72)	24,1	20,4–36,4	1–14
<i>S. enterica</i>	100,0% (24/24)	75,0% (18/24)	100,0% (33/33)	92,6% (75/81)	13,5	2,3–14,8	1–13
<i>S. pneumoniae</i>	100,0% (30/30)	100,0% (36/36)	100,0% (21/21)	100,0% (87/87)	14,2	11,6–18,9	6–500
Suma	95,4% (206/216) 95% CI: 91,7%, 97,8%	83,5% (213/255) 95% CI: 78,4%, 87,9%	96,9% (279/288) 95% CI: 94,2%, 98,6%	92,0% (698/759) 95% CI: 89,8%, 93,8%	-		

* Liczbę organizmów na płycie wynoszącą 270 CFU/butelkę wyznaczono metodą kolejnych rozcieńczeń.

Dane te obejmują testy powtarzane wykonywane w związku z błędami laboratoryjnymi w jednym ośrodku (tj. butelki z kontaminacją/odczynnikami, liczba kolonii wykraczająca poza dopuszczalny zakres oraz przypadki, gdy w danym ośrodku nie zmieniono statusu butelki po sygnale dodatniego wyniku w urządzeniu oraz po dodatnim wyniku hodowli wtórnej). W danych z wyłączeniem błędów laboratoryjnych wykazano 100% odzysku za wyjątkiem bakterii *E. aerogenes*, dla których uzyskano 85% odzysku przy połączeniu danych ze wszystkich ośrodków.

Systemy wykrywania drobnoustrojów BACT/ALERT® VIRTUO®

Substancje potencjalnie wywołujące zakłócenia

Wewnętrzne badania z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzono z zastosowaniem płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu opłucnowego, płynu maziowego, osocza, krwi i skrzepów krwi. Do porcji każdego z tych płynów wprowadzono także białe krwinki w stężeniach odpowiadających bakteriemii w każdym z tych płynów ustrojowych. Badanie przeprowadzono z drobnoustrojami i bez nich. Substancje te nie zakłócały odzysku i wykrywania organizmów, ani nie wywoływały wyników fałszywie dodatnich przy braku organizmów.

Czułość analityczna: Granica wykrywalności (LoD)

Dane w poniższej tabeli przedstawiają wyniki wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów. Dla każdego gatunku zbadano co najmniej 60 butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus. Przy ustalonej granicy wykrywalności (LoD) osiągnięto wykrywalność na poziomie co najmniej 95%. Do butelek hodowlanych inokulowanych *H. influenzae* dodano 1 ml krwi ludzkiej pobranej od populacji zdrowych osób dorosłych.

Tabela 15: Czułość analityczna: Granica wykrywalności (LoD)

Drobnoustrój	Identyfikator szczepu	BACT/ALERT® VIRTUO® (CFU/butelkę)
<i>Candida albicans</i>	ATCC® 14053™	7
<i>Enterococcus faecalis</i>	NCTC 12697	4
<i>Escherichia coli</i>	NCTC 12923	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC® 10211™	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC® 9027™	8

Drobnoustroj	Identyfikator szczepu	BACT/ALERT® VIRTUO® (CFU/butelkę)
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC 10788	3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC® 6305™	3

Opóźnione wkładanie

W poniższej tabeli ujęto wyniki badań z wykorzystaniem 9 gatunków drobnoustrojów (*Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Enterococcus faecium*) przy docelowych stężeniach ≤ 100 CFU/butelkę. Rzeczywiste poziomy inokulum wynosiły 5–84 CFU/butelkę. Butelki badano z zawartością krwi ludzkiej, pobranej od zdrowych ochotników, w objętościach 1 ml, 4 ml, 10 ml i bez takiej zawartości z wyjątkiem *N. meningitidis* (wyłącznie 4 ml i 10 ml). Przed umieszczeniem w analizatorze BACT/ALERT® VIRTUO® butelki były utrzymywane w określonej temperaturze przez wskazany czas. Procentowy odzysk posianych drobnoustrojów odzwierciedla liczbę butelek oznaczonych przy użyciu aparatu jako dodatnie oraz morfologię kolonii zgodną z posianym organizmem.

Tabela 16: Opóźnione wkładanie

Próbka	Temperatura inkubacji (°C)	Czas opóźnienia (godziny)	% odzysku	Czas do wykrycia liczony od posiania próbki (Czas opóźnienia + TTD urządzenia w godzinach)	
				Średnio	Zakres
Posiane butelki testowe	Kontrola	Brak opóźnienia	100,0 (539/539)	14,0	8,5–40,5
	35–37	8	99,8 (538/539)	17,0	10,7–37,4
	20–25	24	100,0 (539/539)	33,3	27,4–78,8
	20–25	36	99,8 (535/536)	43,7	37,5–130,1
	2–8	48	97,6 (519/532)*	62,5	56,9–87,5
Kontrole ujemne	Wszystkie warunki		0,0 (0/64)†	-	-

* W czasie badań dla szczepu *N. meningitidis* zaobserwowano wyniki ujemne dla 12 z 13 butelek.

† Kontrole ujemne zbadano z użyciem 10 ml krwi ludzkiej.

Przestroga: W butelkach hodowlanych przetrzymywanych przed włożeniem do aparatu przez ponad 24 godziny w temperaturze pokojowej drobnoustroje mogą nie być wykrywalne i należy wykonać hodowlę wtórną.

Precyzja wewnątrzlaboratoryjna (powtarzalność)

Dane w poniższej tabeli przedstawiają wyniki wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzonych w czasie 20 dni przez wielu operatorów przy pomocy wielu urządzeń. Dla każdej kombinacji mikroorganizmu i serii zbadano minimum 60 powtórzeń. Butelki badano bez krwi, o ile nie zaznaczono inaczej.

Tabela 17: Precyzja wewnątrzlaboratoryjna (powtarzalność)

Próbka	Zakres (CFU/butelkę)	% odzysku				Czas do wykrycia (godziny)	
		Seria 1	Seria 2	Seria 3	Ogółem	Średnio	Zakres
<i>Candida albicans</i>	3–30	100,0 (141/141)	100,0 (144/144)	100,0 (60/60)	100,0 (345/345)	27,1	21,4–40,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	3–16	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	10,9	9,6–12,4
<i>Escherichia coli</i>	8–20	100,0 (153/153)	100,0 (153/153)	100,0 (60/60)	100,0 (366/366)	9,6	8,7–10,8
<i>Haemophilus influenzae</i> *	1–24	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	13,6	11,0–21,6

Próbka	Zakres (CFU/butelkę)	% odzysku				Czas do wykrycia (godziny)	
		Seria 1	Seria 2	Seria 3	Ogółem	Średnio	Zakres
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5–17	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	14,7	12,8–17,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	5–16	100,0 (171/171)	100,0 (171/171)	100,0 (60/60)	100,0 (402/402)	12,7	11,5–15,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1–29	100,0 (162/162)	100,0 (162/162)	100,0 (60/60)	100,0 (384/384)	12,0	9,6–15,6

* Testowane z dodatkiem 4 ml krwi ludzkiej.

Dane porównawcze dotyczące systemów BACT/ALERT® 3D i BACT/ALERT® VIRTUO®

Czułość analityczna: Zdolność wzrostu

W poniższych tabelach przedstawiono dane z wewnętrznych badań z wykorzystaniem szczepów drobnoustrojów przeprowadzonych z użyciem i bez użycia krwi ludzkiej (4 ml i 10 ml) pochodzącej od zdrowych dawców. Dla każdego gatunku przebadano jeden szczep przy docelowych poziomach inokulum ≤ 30 CFU/butelkę. Rzeczywiste poziomy inokulum wynosiły 7–30 CFU/butelkę dla BACT/ALERT® 3D i BACT/ALERT® VIRTUO®. Dla każdego organizmu z dwóch butelek oznaczonych jako dodatnie wykonano hodowlę wtórną, aby dokonać oceny czystości. Wymienione szczepy są reprezentatywne dla organizmów występujących w warunkach klinicznych w posiewach krwi oraz w jałowych płynach ustrojowych.

Tabela 18: Czułość analityczna: Zdolność wzrostu w butelkach badanych z krwią w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D

Drobnoustrój	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® — krew				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D — krew			
	% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia		% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Abiotrophia defectiva</i>	100,0 (18/18)	23	15,1	14,2–16,1	100,0 (12/12)	15	22,0	19,0–28,6
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	100,0 (18/18)	21	30,4	22,2–36,2	100,0 (18/18)	21	34,8	28,1–39,8
<i>Campylobacter jejuni</i>	100,0 (18/18)	7	40,2	34,2–50,2	100,0 (18/18)	7	44,6	37,7–54,5
<i>Candida albicans</i>	100,0 (18/18)	11	27,0	23,4–29,8	100,0 (18/18)	11	28,5	26,6–31,7
<i>Candida glabrata</i>	100,0 (18/18)	7	45,5	38,4–57,2	100,0 (18/18)	7	50,4	45,6–55,9
<i>Candida krusei</i>	100,0 (18/18)	20	17,1	16,1–17,9	100,0 (18/18)	20	19,1	18,7–19,7
<i>Cardiobacterium hominis</i>	100,0 (18/18)	12	45,6	39,7–52,4	100,0 (18/18)	12	57,6	50,9–65,5
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	100,0 (18/18)	8	34,7	28,2–50,7	100,0 (17/17)	8	68,6	48,5–112,8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	100,0 (16/16)	30	56,1	20,7–67,4	100,0 (18/18)	30	57,6	54,2–59,5
<i>Eikenella corrodens</i>	100,0 (18/18)	24	22,2	20,1–23,6	100,0 (18/18)	24	25,3	24,0–26,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100,0 (18/18)	10	11,3	10,3–13,0	100,0 (18/18)	10	12,7	12,0–13,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,0 (18/18)	11	10,3	9,4–11,0	100,0 (18/18)	11	12,3	12,0–13,0
<i>Escherichia coli</i>	100,0 (18/18)	9	9,3	8,6–10,1	100,0 (18/18)	9	11,1	9,1–11,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	100,0 (18/18)	18	14,1	9,1–16,3	100,0 (18/18)	18	17,6	16,6–18,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100,0 (18/18)	9	9,7	8,8–10,4	100,0 (18/18)	9	11,9	11,5–12,2
<i>Listeria monocytogenes</i>	100,0 (18/18)	19	19,7	18,2–21,3	100,0 (18/18)	19	20,8	20,2–21,6

Drobnoustroj	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® — krew				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D — krew			
	% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia		% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Micrococcus luteus</i>	100,0 (18/18)	24	32,7	30,0–36,1	100,0 (18/18)	24	34,7	32,4–37,7
<i>Neisseria meningitidis</i>	100,0 (18/18)	8	20,4	18,0–23,8	100,0 (18/18)	8	22,4	20,4–25,0
<i>Proteus vulgaris</i>	100,0 (18/18)	22	11,8	11,0–12,5	100,0 (18/18)	22	13,6	13,2–13,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100,0 (18/18)	12	14,4	13,8–15,2	100,0 (18/18)	12	16,8	16,3–18,0
<i>Salmonella enterica</i>	100,0 (18/18)	9	11,5	10,6–12,5	100,0 (18/18)	9	13,6	12,5–15,1
<i>Serratia marcescens</i>	100,0 (18/18)	10	11,4	10,7–12,3	100,0 (18/18)	10	13,2	12,5–14,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	100,0 (18/18)	14	10,7	10,1–11,5	100,0 (18/18)	15	13,2	12,7–13,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100,0 (18/18)	11	15,9	14,1–18,0	100,0 (18/18)	11	17,7	16,6–18,7
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	100,0 (16/16)	22	54,0	24,8–83,9	100,0 (18/18)	22	31,9	27,6–37,0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100,0 (18/18)	13	11,9	10,5–13,3	100,0 (18/18)	13	15,0	13,9–16,1
<i>Streptococcus mitis</i>	100,0 (18/18)	17	9,3	8,6–10,4	100,0 (18/18)	17	11,7	11,3–12,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100,0 (18/18)	22	11,4	10,6–12,1	100,0 (18/18)	22	13,7	13,4–14,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100,0 (18/18)	16	10,4	9,8–10,9	100,0 (18/18)	16	12,4	11,5–13,0

Tabela 19: Czułość analityczna: Zdolność wzrostu w butelkach badanych bez krwi w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D

Drobnoustroj	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® — bez krwi				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D — bez krwi			
	% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia		% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	100,0 (9/9)	21	30,3	27,8–32,2	100,0 (9/9)	21	36,2	32,9–43,2
<i>Campylobacter jejuni</i>	100,0 (6/6)	7	45,8	40,2–52,0	100,0 (9/9)	7	49,2	47,3–51,4
<i>Candida albicans</i>	100,0 (9/9)	11	25,9	24,3–28,1	100,0 (9/9)	11	29,1	27,4–32,4
<i>Candida glabrata</i>	100,0 (9/9)	7	52,5	35,7–64,7	100,0 (9/9)	7	69,4	55,9–82,6
<i>Candida krusei</i>	100,0 (9/9)	20	20,6	17,9–22,0	100,0 (9/9)	20	22,5	20,6–24,2
<i>Cardiobacterium hominis</i>	100,0 (9/9)	12	55,3	52,8–59,1	0,0 (0/9)	12	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<i>Cryptococcus neoformans</i>	100,0 (9/9)	30	62,6	54,5–73,4	100,0 (9/9)	30	62,8	58,8–66,5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100,0 (9/9)	10	10,2	9,7–11,7	100,0 (9/9)	10	12,9	12,2–13,2
<i>Enterococcus faecalis</i>	100,0 (9/9)	11	10,2	9,4–10,9	100,0 (9/9)	11	13,5	13,2–13,9
<i>Escherichia coli</i>	100,0 (9/9)	9	8,8	8,3–9,9	100,0 (9/9)	9	11,4	10,8–11,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100,0 (9/9)	9	9,7	9,1–10,9	100,0 (9/9)	9	12,3	12,0–12,5
<i>Listeria monocytogenes</i>	100,0 (9/9)	19	18,7	17,2–19,6	100,0 (9/9)	19	20,2	19,7–20,9
<i>Micrococcus luteus</i>	100,0 (9/9)	24	31,8	31,1–33,1	100,0 (9/9)	24	35,4	34,8–36,7
<i>Proteus vulgaris</i>	100,0 (9/9)	22	10,8	10,2–11,2	100,0 (9/9)	22	13,3	13,0–13,9

Drobnoustroj	BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® VIRTUO® — bez krwi				BACT/ALERT® FA Plus BACT/ALERT® 3D — bez krwi			
	% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia		% odzysku (n)	Średnio CFU/butelkę	Czas do wykrycia	
			Średnio	Zakres			Średnio	Zakres
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100,0 (9/9)	12	14,9	14,1–15,8	100,0 (9/9)	12	18,4	17,8–19,0
<i>Salmonella enterica</i>	100,0 (9/9)	9	10,4	10,0–10,9	100,0 (9/9)	9	13,3	12,5–13,9
<i>Serratia marcescens</i>	100,0 (9/9)	10	11,3	10,9–12,5	100,0 (9/9)	10	13,8	13,0–15,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	100,0 (9/9)	14	12,4	11,0–13,3	100,0 (9/9)	15	15,0	14,4–16,6
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100,0 (9/9)	11	17,9	16,4–19,2	100,0 (9/9)	11	20,9	20,4–21,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	100,0 (9/9)	22	45,0	31,2–56,9	100,0 (9/9)	22	42,7	33,6–63,8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	100,0 (9/9)	13	10,2	9,9–10,8	100,0 (9/9)	13	13,5	13,2–13,9
<i>Streptococcus mitis</i>	100,0 (9/9)	17	9,0	8,6–9,8	100,0 (9/9)	17	12,6	12,0–13,7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100,0 (9/9)	22	10,8	10,2–11,5	100,0 (9/9)	22	13,4	12,7–14,2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	100,0 (9/9)	16	10,5	10,0–11,9	100,0 (9/9)	16	13,0	12,7–13,4

Uwaga: Odzysk szczepów *A. defectiva*, *E. corrodens*, *H. influenzae*, *C. jeikeium*, and *N. meningitidis* w butelkach BACT/ALERT® FA Plus badanych w obu urządzeniach wymaga krwi, dlatego też butelki BACT/ALERT® FA Plus niezawierające krwi zostały wykluczone z analizy tych organizmów. Dane dotyczące badań prowadzonych z użyciem krwi dla podanego organizmu znajdują się w tabeli 18.

Uwaga: W butelkach niezawierających krwi w systemie BACT/ALERT® 3D nie stwierdzono obecności szczepu *Cryptosporidium hominis*. Jednak dla hodowli wtórnej, na podłożu stałym, z butelek *C. hominis* oznaczonych jako ujemne zaobserwowano wzrost czystej hodowli.

Wyniki badań klinicznych (posiewy krwi)

Wyniki badań porównujących posiewy krwi wykonanych w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D z użyciem butelek BACT/ALERT® FA Plus (dla wszystkich zgodnych par).

Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzono w trzech różnych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych i w Kanadzie, porównując wyniki przeprowadzonych w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D badań par hodowli mikroorganizmów tlenowych, w których każdą butelkę napełniono co najwyżej 10 ml krwi, a butelka z najmniejszą ilością krwi zawierała do 30% objętości znajdującej się w butelce z największą ilością krwi (pary zgodne). Od 637 dorosłych pacjentów z podejrzeniem bakteryjnego/wywołanego przez drożdżaki zakażenia krwi uzyskano ogółem 1053 par butelek. Hodowle wtórne z obu butelek wykonywano, gdy analizator BACT/ALERT® VIRTUO® lub BACT/ALERT® 3D określał dodatni wynik dla jednej z butelek z zestawu. Wynik pary butelek uznawano za dodatni, jeśli dodatni był wynik dla hodowli wtórnej butelki hodowlanej BACT/ALERT® VIRTUO® lub BACT/ALERT® 3D FA Plus. Dla butelki hodowlanej uznawano wynik „prawdziwie dodatni”, jeśli system BACT/ALERT® VIRTUO® lub system BACT/ALERT® 3D oznaczył posiew jako dodatni oraz nastąpił wzrost izolatu w hodowli wtórnej z tej butelki. Odsetek wyników prawdziwie dodatnich obliczano dla butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus oraz BACT/ALERT® 3D FA Plus; w celu porównania otrzymywanych wyników wyliczano stosunek wyników prawdziwie dodatnich w butelkach BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus do wyników prawdziwie dodatnich w butelkach BACT/ALERT® 3D FA Plus. Wykryte izolaty kliniczne klasyfikowano jako izolaty istotne, kontaminację lub nieznaną na podstawie zaklasyfikowania ich przez ośrodek prowadzący badanie kliniczne.

Wykryto ogółem 98 izolatów ze wszystkich zgodnych par tlenowych posiewów krwi, dla których uzyskano dodatnie wyniki. Całkowita liczba par butelek, w których odzyskano co najmniej jeden izolat w wyniku hodowli wtórnej butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® lub BACT/ALERT® 3D FA Plus wyniosła 94. W ogółem 91 parach butelek wyhodowano pojedynczy izolat, w 2 parach — dwa izolaty, a w 1 parze — trzy izolaty. Całkowita populacja przedstawiona w poniższej tabeli składa się z 98 izolatów wyhodowanych z par butelek z wynikiem dodatnim oraz 959 par butelek z wynikiem ujemnym, co łącznie daje 1057 wyników. W butelkach hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus wykryto ogółem 73 izolaty w porównaniu z 79 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA Plus. Uwzględniając tylko izolaty istotne, w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus wykryto ogółem 64 izolaty w porównaniu z 66 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA Plus. W populacji badanej nie stwierdzono żadnych wyników

fałszywie dodatnich dla dodatnich butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO™ FA Plus (0/1057). W populacji badanej nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie dodatnich dla dodatnich butelek hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA Plus (0/1057).

W tabelach poniżej porównano wyniki posiewów krwi uzyskane dla systemów BACT/ALERT® VIRTUO® z wynikami dla systemów BACT/ALERT® 3D dla wszystkich zgodnych butelek BACT/ALERT® FA Plus z posiewami krwi, w których na etapie hodowli wtórnej uzyskano jakąkolwiek liczbę izolatów (tabela 20), tylko pojedynczy izolat (tabela 21) oraz wiele izolatów (tabela 22).

Tabela 20: Krew — Zgodność — Pojedynczy izolat i wiele izolatów

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® VIRTUO® w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® 3D	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® 3D w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich	CI 95% (LCL; UCL)
Istotne	64	6,1 (64/1057)	66	6,2 (66/1057)	0,970	0,821; 1,119
Kontaminacja	7	0,7 (7/1057)	11	1,0 (11/1057)	0,636	-
Nieznane	2	0,2 (2/1057)	2	0,2 (2/1057)	1,000	-
Łącznie	73	6,9 (73/1057)	79	7,5 (79/1057)	0,924	0,766; 1,082

Tabela 21: Krew — Zgodność — Pojedynczy izolat

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® VIRTUO® w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® 3D	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® 3D w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich	CI 95% (LCL; UCL)
Istotne	57	5,4 (57/1050)	60	5,7 (60/1050)	0,950	0,791; 1,109
Kontaminacja	7	0,7 (7/1050)	11	1,0 (11/1050)	0,636	-
Nieznane	2	0,2 (2/1050)	2	0,2 (2/1050)	1,000	-
Łącznie	66	6,3 (66/1050)	73	7,0 (73/1050)	0,904	0,737; 1,071

Tabela 22: Krew — Zgodność — Wiele izolatów

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® VIRTUO® w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® 3D	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® 3D w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich	CI 95% (LCL; UCL)
Istotne	7	100,0 (7/7)	6	85,7 (6/7)	1,167	0,814; 1,520
Kontaminacja	0	0,0 (0/7)	0	0,0 (0/7)	-	-
Nieznane	0	0,0 (0/7)	0	0,0 (0/7)	-	-
Łącznie	7	100,0 (7/7)	6	85,7 (6/7)	1,167	0,814; 1,520

W poniższej tabeli przedstawiono porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczbie izolatów) w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D w hodowlach wtórnych wykonanych z butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus.

Tabela 23: Porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczba izolatów) — posiewy krwi

Grupa	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
Beztlenowce	2	0
Enterobacteriaceae	18	18

Grupa	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
<i>Enterococcus</i> spp.	7	7
Drożdżaki	3	1
Niefermentujące pałeczki Gram-ujemne	6	5
Inne Gram-ujemne	0	1
Inne Gram-dodatnie	1	5
Koagulazoujemny <i>Staphylococcus</i>	12	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	19
<i>Streptococcus</i> spp.	7	6
Inne	1	1

Uwaga: W tabeli ujęto drobnoustroje pochodzące z hodowli, z których wyhodowano kilka izolatów.

W niniejszym badaniu klinicznym 1317 par butelek hodowlanych umieszczonych w analizatorach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D wykazało wynik ujemny dla obu systemów po 5 dniach inkubacji. Spośród tych par końcowe hodowle wtórne wykonano dla 624 par i uzyskano jeden wynik fałszywie ujemny w obu systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D; hodowlę wtórną tylko dla butelek hodowlanych systemu BACT/ALERT® VIRTUO® wykonano dla 9 par i nie uzyskano wyniku fałszywie ujemnego; hodowlę wtórną tylko dla butelek hodowlanych systemu BACT/ALERT® 3D wykonano dla 7 par i nie uzyskano wyniku fałszywie ujemnego; dla 677 par butelek nie wykonano żadnej hodowli wtórnej. Dla butelki hodowlanej wynik uznawano za fałszywie ujemny, jeśli urządzenie oznaczyło butelkę jako ujemną oraz nastąpił wzrost w hodowli wtórnej z tej butelki.

Tabela 24: Podsumowanie odsetka wyników fałszywie ujemnych w obrębie par tlenowych posiewów krwi oznaczonych jako ujemne przez oba urządzenia

Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® VIRTUO®	Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® 3D	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® 3D
Tak	Tak	0,16 (1/624)	0,16 (1/624)
Tak	Nie	0,00 (0/9)	-
Nie	Tak	-	0,00 (0/7)

Całkowita częstość wyników fałszywie ujemnych w systemie BACT/ALERT® VIRTUO® oparta na podzbiorze końcowych hodowli wtórnych wyniosła 0,16% (1/633).

Wyniki badań klinicznych (posiewy jałowych płynów ustrojowych)

Wieloośrodkowe badanie kliniczne przeprowadzono w trzech różnych lokalizacjach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, porównując wyniki uzyskiwane za pomocą butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus i BACT/ALERT® 3D FA Plus z próbkami jałowych płynów ustrojowych. Od 284 dorosłych pacjentów z podejrzeniem bakteryjnego/wywołanego przez drożdżaki zakażenia jałowych płynów ustrojowych uzyskano ogółem 362 par butelek. Oceniano następujące jałowe płyny ustrojowe: płyn z ciągłej ambulatoryjnej dializy otrzewnowej (CAPD), płyn mózgowo-rdzeniowy (CSF), płyn osierdziowy, płyn otrzewnowy, płyn opłucnowy oraz płyn maziowy. Wykryte izolaty kliniczne klasyfikowano jako izolaty istotne, kontaminację lub nieznane na podstawie zaklasyfikowania ich przez ośrodek prowadzący badanie kliniczne.

Ogółem wykryto 66 izolaty ze wszystkich par tlenowych posiewów jałowych płynów ustrojowych, dla których wyhodowano dodatnie wyniki. Całkowita liczba par butelek, w których odzyskano co najmniej jeden izolat w wyniku hodowli wtórnej butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus lub BACT/ALERT® 3D FA Plus wyniosła 54. W ogółem 46 parach butelek wyhodowano pojedynczy izolat, w 5 parach — dwa izolaty, w 2 parach — trzy izolaty, a w 1 parze butelek — cztery izolaty. Całkowita populacja przedstawiona w poniższej tabeli składa się z 66 izolatów wyhodowanych z par butelek z wynikiem dodatnim oraz 308 par butelek z wynikiem ujemnym, co łącznie daje 374 wyników. W butelkach hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus wykryto ogółem 55 izolatów w porównaniu z 52 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA Plus. Uwzględniając tylko izolaty istotne, w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus wykryto ogółem 42 izolaty w porównaniu z 42 izolatami wykrytymi w butelkach hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA. W populacji badanej nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie dodatnich dla dodatnich butelek hodowlanych BACT/ALERT® VIRTUO®

FA Plus (0/374). W populacji badanej nie stwierdzono żadnych wyników fałszywie dodatnich dla dodatnich butelek hodowlanych BACT/ALERT® 3D FA Plus (0/374).

W poniższej tabeli porównano wyniki posiewów jałowych płynów ustrojowych do butelek BACT/ALERT® VIRTUO® FA Plus i BACT/ALERT® 3D FA Plus, dla których uzyskano jeden lub wiele izolatów w hodowlach wtórnych.

Tabela 25: Jałowe płyny ustrojowe — pojedynczy izolat i wiele izolatów

Oznaczenie kliniczne	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® VIRTUO® w populacji	Wyniki prawdziwie dodatnie BACT/ALERT® 3D	% wyników prawdziwie dodatnich BACT/ALERT® 3D w populacji	Stosunek wyników prawdziwie dodatnich	CI 95% (LCL; UCL)
Istotne	42	11,2 (42/374)	42	11,2 (42/374)	1,000	0,852; 1,148
Kontaminacja	8	2,1 (8/374)	6	1,6 (6/374)	1,333	-
Nieznane	5	1,3 (5/374)	4	1,1 (4/374)	1,250	-
Łącznie	55	14,7 (55/374)	52	13,9 (52/374)	1,058	0,864; 1,252

W tabeli 26 przedstawiono porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczbie izolatów) w systemach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D w hodowlach wtórnych wykonanych z butelek hodowlanych BACT/ALERT® FA Plus, a w tabeli 27 przedstawiono liczbę dodatnich próbek podzielonych ze względu na rodzaj płynu.

Tabela 26: Porównawcze dane o odzysku drobnoustrojów (liczba izolatów) — posiewy jałowych płynów ustrojowych

Grupa	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
Beztlenowce	-	-
Enterobacteriaceae	15	15
<i>Enterococcus</i> spp.	4	5
Drożdżaki	5	4
Niefermentujące pałeczki Gram-ujemne	6	5
Inne Gram-ujemne	1	0
Inne Gram-dodatnie	0	2
Koagulazoujemny <i>Staphylococcus</i>	4	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3
<i>Streptococcus</i> spp.	17	12
Inne	-	-

Uwaga: W tabeli ujęto drobnoustroje pochodzące z hodowli, z których wyhodowano kilka izolatów.

Tabela 27: Liczba dodatnich próbek — posiewy jałowych płynów ustrojowych

Rodzaj jałowego płynu ustrojowego	BACT/ALERT® VIRTUO®	BACT/ALERT® 3D
CAPD	2	2
Osierdziowy	1	0
Otrzewnowy	20	21
Opłucnowy	21	19
Maziowy	4	5

W niniejszym badaniu klinicznym 308 par butelek hodowlanych umieszczonych w analizatorach BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D wykazało wynik ujemny dla obu systemów po 5 dniach inkubacji. Spośród tych par końcowe hodowle wtórne wykonano dla 236 par i nie uzyskano wyniku fałszywie ujemnego w żadnym z systemów BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D; hodowlę wtórną tylko dla butelek hodowlanych systemu BACT/ALERT® VIRTUO® wykonano dla 4 par

i nie uzyskano wyniku fałszywie ujemnego; hodowlę wtórną tylko dla butelek hodowlanych systemu BACT/ALERT® 3D wykonano dla 3 par i nie uzyskano wyniku fałszywie ujemnego; dla 65 par butelek nie wykonano żadnej hodowli wtórnej. Dla butelki hodowlanej wynik uznawano za fałszywie ujemny, jeśli urządzenie oznaczyło butelkę jako ujemną oraz nastąpił wzrost w hodowli wtórnej z tej butelki.

Tabela 28: Podsumowanie odsetka wyników fałszywie ujemnych w obrębie par tlenowych posiewów jałowych płynów ustrojowych oznaczonych jako ujemne przez oba urządzenia

Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® VIRTUO®	Czy wykonano hodowlę wtórną w BACT/ALERT® 3D	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników fałszywie ujemnych w BACT/ALERT® 3D
Tak	Tak	0,00 (0/236)	0,00 (0/236)
Tak	Nie	0,00 (0/4)	-
Nie	Tak	-	0,00 (0/3)

Podsumowanie wyników fałszywie dodatnich

Dla butelki hodowlanej wynik uznawano jako fałszywie dodatni, jeśli system BACT/ALERT® VIRTUO® lub BACT/ALERT® 3D oznaczył posiew jako dodatni, a wynik hodowli wtórnej z tej butelki był ujemny. Badanie populacji uwzględniało pary hodowli, do których posiano próbki o objętości ≤ 10 ml. Wyniki fałszywie dodatnie zostały zidentyfikowane w hodowlach wtórnych z butelek BACT/ALERT® VIRTUO® i BACT/ALERT® 3D z wynikiem dodatnim stanowiących odsetek badanych populacji określony na podstawie łącznej liczby odpowiadających posiewów krwi lub jałowych płynów ustrojowych.

Tabela 29: Podsumowanie wyników fałszywie dodatnich

Rodzaj butelki — rodzaj próbki	% wyników fałszywie dodatnich w BACT/ALERT® VIRTUO®	% wyników fałszywie dodatnich w BACT/ALERT® 3D
BACT/ALERT® FA Plus — krew	0,00 (0/1441)	0,00 (0/1441)
BACT/ALERT® FA Plus — jałowy płyn ustrojowy	0,00 (0/362)	0,00 (0/362)

OGRANICZONA GWARANCJA

Firma bioMérieux gwarantuje poprawne działanie produktu zgodnie z jego wskazanym zastosowaniem, pod warunkiem ścisłego przestrzegania wszelkich procedur użycia, przechowywania i obsługi, czasu przydatności do użycia (jeśli dotyczy) oraz środków ostrożności opisanych w instrukcji użycia (IFU).



Z wyjątkiem wyraźnie określonej gwarancji, wskazanej powyżej, firma bioMérieux niniejszym wyłącza wszelkie gwarancje, w tym wszelkie domniemane gwarancje przydatności handlowej i przydatności do określonego celu lub zastosowania, oraz wyłącza wszelką odpowiedzialność, bezpośrednią, pośrednią lub wynikową, za jakiegokolwiek użycie odczynnika, oprogramowania, urządzenia i materiałów eksploatacyjnych („System”) w sposób inny niż wskazano w instrukcji użycia (IFU).








ASORTYMENT

bioMérieux BACT/ALERT® FA Plus	Opakowanie na 100 sztuk	REF 410851
-----------------------------------	-------------------------	-------------------

Aby uzyskać pomoc techniczną w USA, należy się skontaktować z biurem obsługi klienta firmy bioMérieux pod numerem telefonu 1-800-682-2666. Poza USA należy skontaktować się z miejscowym przedstawicielem firmy bioMérieux.

TABELA SYMBOLI

Symbol	Znaczenie
REF	Numer katalogowy
	Wytwórca
	Data produkcji

Symbol	Znaczenie
	Przestrzegać zakresu temperatury
	Użyć przed
	Kod partii
	Sprawdź w instrukcji użycia.
	Wystarczy na wykonanie <n> testów
	Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej
	Tą stroną do góry
	Wyrób medyczny do diagnostyki <i>In Vitro</i>
	Nie używać powtórnie
	Nie zawiera lateksu
	Wyłącznie w USA: Uwaga prawo federalne USA ogranicza sprzedaż tego produktu wyłącznie do lub na zamówienie posiadających uprawnienia lekarzy
	Wypełnić do

Instrukcja użytkowania dołączona do zestawu lub dostępna do pobrania na stronie www.biomerieux.com/techlib

HISTORIA ZMIAN

Kategorie typów zmian

nd.	Nie dotyczy (pierwsze wydanie)
Poprawka	Poprawka nieprawidłowości w dokumentacji
Zmiana techniczna	Uzupełnienie, korekta i/lub usunięcie informacji dotyczących produktu
Zmiana administracyjna	Wdrożenie zmian innych niż techniczne, istotnych dla użytkownika

Uwaga: Historia zmian nie zawiera drobnych zmian graficznych, gramatycznych oraz dotyczących formatowania.

Data wydania	Numer partii	Typ zmiany	Podsumowanie zmiany
2020-02	043784 – 03	Zmiana techniczna	Odczynniki — rozszerzenie opisu potencjalnych dostosowań składu
			Procedura pobierania i przygotowania próbek — dodanie etapu dotyczącego odpowiedniego wymieszania po inokulacji
			Procedura badania butelki hodowlanej BACT/ALERT FA Plus — dodanie ostrzeżenia dotyczącego środków ochrony indywidualnej (PPE)
			Neutralizacja działania przeciwdrobnoustrojowego i Charakterystyka robocza — dodanie informacji dotyczących badań równoważności po dostosowaniu składu
			Charakterystyka robocza — usunięcie danych dotyczących bakterii <i>A. defectiva</i> z tabeli 19
2017-04	9313398 F	Zmiana techniczna	Dodanie informacji dotyczących systemu VIRTUO w całym dokumencie, włącznie z zawartością części Wartości oczekiwane, Neutralizacja działania przeciwdrobnoustrojowego i Charakterystyka testu (tabele 15–29)
2016-04	9312050 E	Zmiana techniczna	Odczynniki — aktualizacja informacji na temat składu Dodanie przestrogi dla klientów ze Stanów Zjednoczonych dotyczącej sprzedaży wyrobu wyłącznie z przepisu lekarza oraz stosownego symbolu
		Zmiana administracyjna	Ograniczona gwarancja — dodanie oświadczenia
2015-05	9309503 D	Zmiana techniczna	Odczynniki — wyjaśnienie terminu ważności Pobieranie i przygotowywanie próbek <ul style="list-style-type: none">• Dodanie przestrogi dotyczącej ciśnienia w butelce• Dodanie uwagi dotyczącej poziomu maksymalnego napełnienia na etykiecie butelki• Dodanie uwag dotyczących wkłucia żylnego
			Kontrola jakości — dodanie przestrogi dotyczącej systemu LIS oraz skrótów nazw rodzajów butelek
		Zmiana administracyjna	Indeks symboli — Aktualizacja w celu przedstawienia nowych symboli na produkcie
2013-04	9305048 C	Zmiana techniczna	Zastosowanie, Pobieranie i przygotowanie próbek, Wartości oczekiwane, Neutralizacja działania przeciwdrobnoustrojowego, Charakterystyka testu — tekst zmieniony w celu uwzględnienia dodatkowych informacji o działaniu produktu na podstawie badań klinicznych Ograniczenia testu — dodane ograniczenia 2, 8, 9 i 10 w następstwie przeglądu FDA
		Zmiana administracyjna	Odczynniki — przeniesienie przestróg do rozdziału „Ograniczenia testu”

BIOMERIEUX, logo BIOMERIEUX, BACT/ALERT, BIOBALL, FAN oraz VIRTUO są znakami towarowymi używanymi, w trakcie rejestracji i/lub zastrzeżonymi, należącymi do bioMérieux, jednego z jego podmiotów zależnych lub jednej z jego firm.

Ten produkt może być chroniony na mocy co najmniej jednego patentu, patrz: <http://www.biomerieux-usa.com/patents>.

Znak towarowy ATCC i nazwa handlowa oraz wszelkie numery katalogowe ATCC są znakami towarowymi należącymi do American Type Culture Collection.

CLSI jest znakiem towarowym należącym do Clinical Laboratory and Standards Institute, Inc.

Jakiegolwiek inne nazwy i znaki handlowe należą do odpowiednich właścicieli.

©BIOMÉRIEUX 2011, 2013, 2015, 2016, 2017, 2019, 2020



bioMérieux, Inc.
100 Rodolphe Street
Durham, North Carolina 27712 - USA
www.biomerieux.com



bioMérieux SA
376 Chemin de l'Orme
69280 Marcy-l'Etoile - France
673 620 399 RCS LYON
Tel. 33 (0)4 78 87 20 00
Fax 33 (0)4 78 87 20 90