



ISTRUZIONI PER L'USO

CLOSTRIDIUM DIFFICILE TOXIN A+B CARD PLUSTEST IMMUNOCROMATOGRAFICO RAPIDO PER LA DETERMINAZIONE DIRETTA DELLA TOSSINA A E DELLA TOSSINA B DI *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* SU CAMPIONE FECALE UMANO**1 – INTRODUZIONE E DESTINAZIONE D'USO**Per solo uso diagnostico *in Vitro*

Clostridium difficile Toxin A+B Card Plus è un test immunocromatografico per la determinazione qualitativa simultanea della Tossina A e della Tossina B di *Clostridium difficile* nelle feci umane, comprensivo di controllo positivo. Il test è da intendersi come test di screening semplice e altamente sensibile per una diagnosi presuntiva dell'infezione da *Clostridium difficile*.

Il *Clostridium difficile* è un bacillo anaerobio gram-positivo che forma spore. Quest'ultima è la caratteristica principale che gli consente di persistere a lungo nei pazienti e nell'ambiente fisico, facilitando così la sua trasmissione. Il *C. difficile* si trasmette per via fecale-orale. Il *Clostridium difficile* è il principale patogeno legato alla diarrea associata agli antibiotici e/o alla colite pseudomembranosa nei pazienti ospedalizzati. La flora batterica matura del colon in un adulto sano è generalmente resistente alla colonizzazione del *C. difficile*. Tuttavia, se la normale flora colonica viene alterata, la resistenza alla colonizzazione viene meno. Pertanto, qualsiasi fattore associato all'alterazione della normale flora enterica aumenta il rischio di colonizzazione di *C. difficile* dopo l'esposizione agli antibiotici, in particolare a quelli con attività ad ampio spettro come le penicilline, le cefalosporine e la clindamicina.

Il *C. difficile* può rilasciare due tossine ad alto peso molecolare, la tossina A e la tossina B, responsabili delle manifestazioni cliniche, che vanno da una lieve diarrea acquosa autolimitata a colite pseudomembranosa fulminante, megacolon tossico e morte.

La glutammato deidrogenasi (GDH) del *Clostridium difficile* è un enzima prodotto in grandi quantità da tutti i ceppi tossigeni e non tossigeni, il che lo rende un eccellente marcatore dell'organismo.

L'uso di uno screening diretto della GDH fecale, insieme al test della tossina A+B fecale, potrebbe migliorare la diagnosi di infezione da *Clostridium difficile*.

2 – PRINCIPIO DEL METODO

Clostridium difficile Toxin A+B Card Plus è un metodo immunocromatografico assolutamente non invasivo, semplice da eseguire, rapido e molto preciso nel risultato, per la determinazione della tossina A e della tossina B di *Clostridium difficile* in campioni di feci.

La card è costituita da 2 strip differenti per la determinazione della Tossina A e della Tossina B di *C. difficile*. Le strisce sono costituite da una membrana di nitrocellulosa pre-rivestita con anticorpi monoclonali di topo specifici per la tossina A (sulla strip A) e per la tossina B (sulla strip B) in corrispondenza della banda test e con anticorpi policlonali di coniglio contro una proteina specifica, sulla linea di controllo (C). Il tampone assorbente delle due strip viene spruzzato con delle soluzioni contenenti anticorpi monoclonali di topo anti-tossina A (strip A) e anti-tossina B (strip B) coniugati con lattice di polistirene rosso e con una soluzione contenente una proteina legante specifica coniugata con lattice di polistirene verde, formando due complessi coniugati colorati. Se il campione è positivo alla tossina A, gli antigeni del campione diluito reagiscono con il complesso di coniugati di colore rosso (anticorpi monoclonali anti-tossina A - polistirene rosso) nella striscia A; se il campione è positivo alla tossina B, gli antigeni del campione diluito reagiscono con il complesso coniugato di colore rosso (anticorpi anti-tossina B e microsfere di polistirene rosse) nella striscia B, precedentemente pre-essiccata sul tampone assorbente. La miscela si muove quindi verso l'alto sulla membrana per azione capillare. Mentre il campione scorre attraverso la membrana del test, i complessi coniugati di legame migrano. Gli anticorpi anti-tossina A presenti sulla membrana della striscia A (linea di test) e gli anticorpi anti-tossina B presenti sulla membrana della striscia B (linea del test) catturano il coniugato colorato e la linea rossa sarà visibile in entrambe le strisce. Queste bande vengono utilizzate per interpretare il risultato.

Se il campione è negativo, non c'è presenza di tossina A e tossina B, ma gli antigeni possono essere presenti in una concentrazione inferiore al valore limite di rilevazione, per cui la reazione non avverrà con alcun complesso coniugato di colore rosso. Gli anticorpi anti-tossina A e anti-tossina B presenti sulle membrane (linee di test) non cattureranno il complesso coniugato antigene-rosso (non formato), per cui le linee rosse non appariranno.

Indipendentemente dal fatto che il campione sia positivo o meno, in entrambe le strisce la miscela continua a muoversi attraverso le membrane verso gli anticorpi specifici immobilizzati posti nelle linee di controllo. Gli anticorpi anti-specifici presenti su entrambe le membrane cattureranno il complesso verde-coniugato del controllo e le due linee di controllo appariranno sempre. La presenza di queste linee verdi serve a: 1) verificare che sia stato aggiunto un volume sufficiente, 2) verificare che il flusso sia corretto e 3) come un controllo interno per i reagenti.

3 – MATERIALI FORNITI – CONFEZIONAMENTO

Prodotto	Tipologia	REF	Confezione
Clostridium difficile Toxin A+B Card Plus	Test immunocromatografico	VC194055P (25 test)	25 buste di alluminio sigillate contenenti la card e un essiccante. 25 flaconcini di plastica con tappo gocciolatore contenenti il liquido di estrazione. Da usare anche come controllo negativo (25 x 1 mL). 1 vial di vetro con tappo gocciolatore contenente Controllo Positivo: miscela con componenti non-infettivi e Na ₃ come conservante (0.5 mL). 10 pipette di plastica. Imballo secondario: scatola di cartone.

4 – MATERIALI RICHIESTI MA NON FORNITI

Dispositivi per la raccolta dei campioni; Guanti monouso; Cronometro.

5 – PRECAUZIONI E AVVERTENZE

- Clostridium difficile Toxin A+B Card Plus è un kit qualitativo per l'uso diagnostico *in vitro*, per il solo uso professionale; deve essere utilizzato da personale di laboratorio qualificato e adeguatamente addestrato.
- Leggere attentamente le istruzioni per l'uso prima dell'uso del kit.
- Non utilizzare dopo la data di scadenza e non usare il test se la confezione è danneggiata. La qualità dei reagenti non può essere garantita oltre la data di scadenza o se il kit è conservato in condizioni non appropriate.
- Non usare la card se la busta è danneggiata o già aperta al momento dell'arrivo del prodotto.
- Non usare la card se il sacchetto di gel di silice è rotto all'interno della busta di alluminio o se non è presente.
- Tutte le operazioni riferite all'esecuzione del test devono essere condotte in accordo alle Buone Pratiche di Laboratorio, indossando indumenti protettivi, utilizzando guanti o altri dispositivi di protezione individuale come occhiali e mascherine che saranno ritenuti necessari. Non mangiare, bere o fumare nell'area di lavoro.
- Tutti i campioni devono essere considerati potenzialmente pericolosi e manipolati secondo i regolamenti locali o nazionali. Devono essere trattati come un agente infettivo. Utilizzare pratiche corrette di controllo delle infezioni. Tali pratiche devono includere, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, dispositivi di protezione individuale (DPI), quali camice da laboratorio, maschera chirurgica o appropriata, o schermo facciale, guanti monouso e protezione degli occhi.





Adottare le precauzioni necessarie durante la raccolta, il trasporto, la conservazione, la manipolazione e lo smaltimento dei campioni. Ogni campione deve essere correttamente e inequivocabilmente identificato, al fine di garantire la corretta tracciabilità dei campioni.

- Eliminare i guanti, i liquidi di estrazione, le provette e le card utilizzate rispettando le regole di laboratorio ed utilizzando appositi contenitori per il rischio biologico. Questi contenitori devono poi essere smaltiti in accordo alle Normative locali o nazionali.
- Ciascuna card e ciascun flacone di liquido di estrazione devono essere usati una sola volta, per evitare contaminazioni.
- Pulire eventuali perdite usando un disinfettante appropriato.
- I reagenti contengono conservanti (<0,1% sodio azide). Evitare il contatto con la pelle o le mucose. In conformità al Regolamento (CE) n. 1907/2006 (REACH), il Clostridium difficile Toxin A+B Card Plus non contiene sostanze e/o miscele che soddisfano i criteri di classificazione di pericolo presenti nel Regolamento (CE) n. 1272/2008 (CLP) o che siano in concentrazioni superiori al valore stabilito nel suddetto regolamento per la loro dichiarazione. La scheda di sicurezza non è prevista per questo dispositivo.
- La presenza di linee gialline nella finestra dei risultati visibili prima dell'esecuzione del test è del tutto normale. Questo non influenza la funzionalità del test.
- L'interpretazione visiva dei risultati deve essere effettuata da un professionista senza problemi di interpretazione dei colori.
- Il Certificato di Analisi del prodotto è disponibile sul sito web: www.masciabrunelli.it.
- Se il dispositivo contiene materie prime di origine animale, la materia prima in questione proviene da animali che sono stati macellati in un macello autorizzato e che, a seguito di un'ispezione antemortem, non hanno mostrato alcun segno di malattia trasmissibile all'uomo o agli animali. In ogni caso si raccomanda di trattare il kit come potenzialmente infettivo, e di manipolarlo osservando le consuete precauzioni specifiche: non ingerire, inalare o far entrare in contatto con pelle, occhi, mucose.
- Le informazioni contenute in questo documento sono state definite al meglio delle nostre conoscenze e capacità e rappresentano una linea guida al corretto impiego del prodotto, ma senza impegno o responsabilità. L'utilizzatore finale deve in ogni caso, rispettare le leggi, i regolamenti e le procedure standard locali per l'esame dei campioni raccolti dai diversi distretti organici umani ed animali, dei campioni ambientali e dei prodotti destinati al consumo umano o animale. Le nostre informazioni non esonerano l'utilizzatore finale dalla sua responsabilità di controllare l'idoneità dei nostri prodotti allo scopo previsto.
- Comunicare a Mascia Brunelli Spa e alle Autorità competenti qualsiasi incidente grave verificatosi in relazione al dispositivo diagnostico in vitro. complaint@masciabrunelli.it

6 – CONDIZIONI DI CONSERVAZIONE E DATA DI SCADENZA

Conservare nella confezione sigillata in frigorifero o a temperatura ambiente (2-30°C/36-86°F). Il kit è stabile fino alla data di scadenza stampata sulla confezione se opportunamente conservato. I dispositivi (card) devono rimanere nelle buste chiuse fino all'utilizzo. Non usare la card dopo 2 ore dall'apertura. Non congelare.

7 – RACCOLTA DEL CAMPIONE

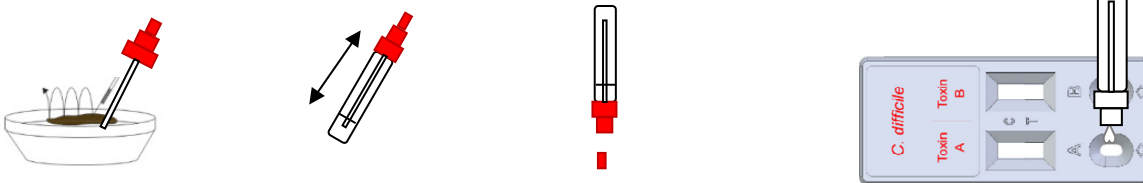
Raccogliere le feci appena possibile dopo l'apparizione della sintomatologia specifica. I campioni devono essere raccolti in un contenitore pulito e conservati a +2°C - +8°C, testati il prima possibile e comunque entro 7 giorni. Per periodi di stoccaggio più lunghi, massimo un anno, i campioni vanno congelati a -20°C. In questo caso, il campione andrà completamente scongelato e portato a temperatura ambiente prima di poter essere processato. Omogenizzare il campione fecale e procedere appena possibile alla preparazione. Non sono raccomandati cicli di congelamento e scongelamento.

Campioni liquidi o semi-solidi: Usare una pipetta di trasferimento (inclusa nel kit) per ciascun campione. Prelevare una quantità di feci dal campione stesso e dispensarne 6-7 gocce (circa 125 µL) in un tubo di estrazione. Miscelare su vortex per 15 secondi.

Prestare attenzione quando si pipettano feci semi-solidi. L'aggiunta di quantità di campione inferiore a quella indicata potrebbe dare luogo a risultati falsi negativi. Mentre l'aggiunta di una quantità superiore potrebbe originare risultati non validi a causa della difficoltosa migrazione del campione lungo la membrana.

Campioni solidi: Aprire la parte superiore del tubo di estrazione. Prelevare il campione con il bastoncino del tappo, toccando le feci in quattro punti diversi. Verificare di trasferire all'interno del tubo di estrazione una piccola quantità di feci (circa 50 mg). Riavvitare il tappo con il bastoncino e miscelare per ottenere una soluzione omogenea. Attendere almeno 3 minuti. Se necessario ripetere queste operazioni fino ad ottenere una soluzione giallo scuro-bruna.

Trasferire poche feci, miscelare poco la soluzione o lasciare le feci in sospensione nel tubo di estrazione può dare origine a risultati falsi negativi. Verificare di trasferire la quantità giusta di feci nel tubo di estrazione. Miscelare il campione su vortex prima dell'uso. L'aggiunta di una quantità superiore di feci potrebbe dare luogo a risultati non validi per la migrazione difficoltosa del campione lungo la membrana.



8 – PROCEDIMENTO DEL TEST

Prima di effettuare il test lasciare che i campioni di feci e il liquido di estrazione raggiungano temperatura ambiente (15-30°C/59-86°F). Non aprire le buste con le card fino a quando non si è pronti ad effettuare l'analisi.

1. Togliere la card dalla busta e usare il prima possibile. Porre la card su una superficie piana e pulita. Identificarla con i dati del paziente.
2. Miscelare la soluzione nel tubo con il liquido di estrazione e il campione. Rompere il beccuccio sul tappo.
3. Usare una card per ciascun campione. Dispensare 3 gocce nel pozzetto indicato dalla lettera A e 3 gocce nel pozzetto indicato dalla lettera B. Far partire il cronometro.
4. Leggere il risultato 10 minuti dopo aver dispensato il campione. Non superare i 10 minuti.

Se il test non funziona a causa di particelle solide, agitare il campione aggiunto nella finestra del campione (S) con il bastoncino. Se non funziona, dispensare una goccia di diluente fino a vedere il liquido scorrere nella zona di reazione.

Procedimento per controlli

Aggiungere il volume richiesto 3-4 gocce (100µL) di Controllo Positivo/Negativo nel pozzetto campione, leggere i risultati dopo 10 minuti.

9 – LETTURA E INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

I risultati devono essere interpretati nel seguente modo:

A: Verde → Negativo Tossina A B: Verde → Negativo Tossina B	A: Verde/Rosso → Positivo Tossina A B: Verde/Rosso → Positivo Tossina B	A: Verde/Rosso → Positivo Tossina A B: Verde → Negativo Tossina B	A: Verde → Negativo Tossina A B: Verde/Rosso → Positivo Tossina B



	A (Tossina A)	B (Tossina B)	Interpretazione dei risultati
1.	-	-	Tossina A e Tossina B di <i>Clostridium difficile</i> negative.
	VERDE	VERDE	
2.	+	+	Tossina A e Tossina B di <i>Clostridium difficile</i> positive.
	VERDE-ROSSO	VERDE-ROSSO	
3.	+	-	Tossina A di <i>Clostridium difficile</i> positiva. Tossina B di <i>Clostridium difficile</i> negativa.
	VERDE-ROSSO	VERDE	
4.	-	+	Tossina A di <i>Clostridium difficile</i> negativa. Tossina B di <i>Clostridium difficile</i> positiva.
	VERDE	VERDE-ROSSO	
5.	ALTRI RISULTATI	ALTRI RISULTATI	Risultati non validi sia per Tossina A che per Tossina B, si consiglia di ripetere il test usando lo stesso campione con un'altra card.

NON VALIDO: Assenza totale di linee di controllo (VERDE) indipendentemente dalla comparsa o meno delle linee test (ROSSO). Volume insufficiente del campione, tecniche procedurali errate o deterioramento dei reagenti sono le ragioni principali della mancanza delle linee di controllo. Rivedere la procedura e ripetere il test con un nuovo dispositivo. Se i sintomi o la situazione persistono e contattare il distributore locale.

NOTA ALL'INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI

L'intensità delle linee test rosse (T) nella finestra dei risultati varia in funzione della concentrazione di antigeni presenti nel campione, tuttavia, non è possibile effettuare nessuna valutazione quantitativa così come nessun tasso di aumento degli antigeni.

10 – CONTROLLO QUALITÀ INTERNO

In ogni striscia reattiva è inclusa la procedura di Controllo Qualità interno. La formazione della banda di controllo "C" conferma che la tecnica procedurale è corretta e che il volume del campione è sufficiente.

11 – VALORI ATTESI

Clostridium difficile è associato al 95-100% dei casi di colite pseudomembranosa, 60-75% dei casi di colite da antibiotici e il 35% dei casi di casi di diarrea da antibiotici. Inoltre, quasi 223.900 persone negli Stati Uniti hanno richiesto cure ospedaliere per il *C. difficile* e almeno 12.800 persone sono morte nel 2017. Sebbene il tasso di prescrizione di antibiotici ambulatoriali negli Stati Uniti sia diminuito dal 2011 al 2016, si stima che almeno il 30% delle prescrizioni di antibiotici ambulatoriali non sia necessario, il che evidenzia la necessità di migliorare la prescrizione ambulatoriale.

12 – CARATTERISTICHE

A. Sensibilità analitica (limite di rilevabilità)

Limite di rilevabilità per C.D. Tossina A: 2 ng/mL

Limite di rilevabilità per C.D. Tossina B: 3,12 ng/mL.

B. Sensibilità-Specificità Clinica

È stato condotto uno studio su campioni di feci, utilizzando il test *Clostridium difficile* Toxin A+B Card rispetto ai criteri di valutazione. I criteri di valutazione consistevano nella valutazione in parallelo del test rapido in esame vs altri test rapidi presenti sul mercato; i risultati discrepanti sono stati confermati dalla tecnica qPCR. Di seguito i risultati:

Tossina A: Sensibilità 98,1% (89,7-100,0%)	Specificità 100,0% (98,2-100,0%)	PPV 100,0% (93,0-100,0%)	NPV 99,5% (97,2-100,0%)
Tossina B: Sensibilità 90,9% (78,3-97,5%)	Specificità 100,0% (98,2-100,0%)	PPV 100,0% (91,2-100,0%)	NPV 98,1% (95,2-99,5%)

C. Cross-Reattività

Per determinare la specificità del test è stata impiegata la Tossina A purificata. C.Difficile Toxin B mostra risultati negativi per la Tossina A. *Clostridium Difficile* Toxin A mostra risultati negativi per la Tossina B.

E' stata valutata la cross-reattività di C. Difficile Toxin A+B Card; non c'è cross-reazione con i comuni patogeni intestinali, altri organismi e patogeni occasionalmente presenti nelle feci: *Adenovirus*, *Astrovirus*, *Emoglobina bovina e suina*; *lattoferrina bovina*; *Clostridium perfringens*, *Clostridium GDH*, *Coronavirus*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter coli/jejuni*, *E.ColiO157:H7*, *E.ColiO111*; *E.ColiO26*; *Giardia lamblia*; *Influenza A e B*, *Legionella pneumophila*; *Listeria monocytogenes*, *Norovirus GI e GII*; *Virus Respiratorio Sinciziale*, *Rotavirus*, *Salmonella enteritidis/paratyphi A/typhi/typhimurium*, *Shigella boydii/dysenteriae/flexneri/sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumococcal*, *Streptococcus pyogenes*; *Yersinia enterocolitica O:3/O:9*.

D. Interferenze

È stata eseguita una valutazione per determinare le possibili interferenze del *Clostridium difficile* Toxin A+B Card. Non sono state riscontrate interferenze con le sostanze e/o i marcatori fecali occasionalmente presenti nelle feci:

Interferenze esogene

Metronidazolo, Ibuprofene, Almagata, Amoxicillina, Ampicillina, Paracetamolo, Fosfamicina, Mercaptopurina, Oseltamivir, Metamizolo, Acetilcisteina, Biotina, Amantadina, Prednisone, Dextetopropene trometamolo, Spray al fenolo per gola, Ribavirina, Omeprazolo, Levofloxacina, Tobramicina, Codeina, Gel nasale, Ciprofloxacina, Mupirocina, Benzocaina, Spray nasale CVS, Rifampicina, Fluticasone propionato, Cloperastina, Ossimetazolina, Fenossimetilpenicillina potassio, Carbocisteina, Gocce nasali CVS (Fenilefrina), Ambroxolo cloridrato, Mercaptopurina, Loratadina, Macrogol 3350, Biotina, Dextlorofeniramina, Fenilpropanolamina, Carbocisteinato di lisina, Omeopatici, Ebastina, Loperamide cloridrato, Idrossizina cloridrato, Acetilsalicilico, Eparina, Lorazepam.

Interferenze endogene

Emoglobina umana, transferrina umana, Calprotectina umana, Mucina, sangue umano, Lattoferrina umana.

E. Ripetibilità e Riproducibilità

È stato eseguito uno studio di ripetibilità e riproducibilità utilizzando diversi campioni interni, negativi e positivi. Non sono state osservate differenze nelle valutazioni.

13 – LIMITI DEL METODO

- *Clostridium difficile* Toxin A+B Card Plus deve essere utilizzato solo su campioni fecali umani. L'uso di altri tipi di campioni non è stato valutato. La qualità del test dipende dalla qualità del campione; è necessario ottenere campioni fecali adeguati. Con questo test non è possibile rilevare qualsiasi dato quantitativo o tassi di aumento nella concentrazione di Tossina A e/o B di *C. difficile*.
- La card deve rimanere nella busta chiusa fino al suo utilizzo; e comunque eseguire il test entro 2 ore dall'apertura della busta.
- Un eccesso di campione fecale potrebbe dare un risultato errato (comparsa di banda marrone o assenza di banda di controllo). Diluire il campione con il tampone e ripetere il test.





- L'intensità della linea del test può variare da molto intensa in caso di alta concentrazione di antigeni a debole quando la concentrazione di antigeni è vicina al valore limite di rilevamento del test.
- Questo test fornisce una diagnosi presuntiva di infezione da *Clostridium difficile*. La conferma dell'infezione deve essere fatta da un medico solo dopo aver valutato tutti i risultati clinici e di laboratorio e deve basarsi sulla correlazione dei risultati con ulteriori osservazioni cliniche.
- Un risultato positivo determina la presenza di Tossina A e/o Tossina B di *Clostridium difficile* nel campione fecale. Un risultato positivo deve essere seguito da ulteriori tecniche di laboratorio (coltura tossinogenica) per determinare il ceppo. La conferma dell'infezione deve essere fatta dal medico solo dopo aver valutato tutti i risultati clinici e di laboratorio e deve basarsi sulla correlazione dei risultati con ulteriori osservazioni cliniche.
- Se il test risulta negativo ma i sintomi clinici persistono, si raccomanda di eseguire ulteriori test con altri metodi clinici oppure su un campione ottenuto con un arricchimento in coltura. Un risultato negativo non preclude mai la possibilità di un'infezione da *C. difficile*; potrebbe essere che la concentrazione di antigeni nel campione di feci sia inferiore al valore del limite di rilevazione.
- Campioni mucosi e/o ematici possono causare reazioni non specifiche. Se il risultato con questi campioni è positivo, si consiglia di confermarlo con altre tecniche.

14 – BIBLIOGRAFIA

1. Lierly, D.M, H.C. Krivan, and T.D. Wilkins. 1988. *Clostridium difficile* : its disease and toxins. Clin. Microbiol. Rev. 1:1-18.
2. Wren M.W.D, et al. "Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. An evaluation of tests for faecal toxin, glutamate dehydrogenase, lactoferrin and toxigenic culture in the diagnostic laboratory". British Journal of Biomedical Science, 66 (1), 2009
3. Vaishnmavi, Ch., "Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases". Indican J. Med. Res. 131, April 2010, pp 487-499
4. Poutanen, S. M. et al. "Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults", CMAJ, 171(1) July 2004, pp. 51-58.

TABELLA DEI SIMBOLI APPLICABILI

	Dispositivo medico diagnostico in vitro		Limiti di temperatura		Codice del lotto (DXXX)		Fabbricante		Mantenere asciutto		Identificatore dispositivo
	Consultare le istruzioni per l'uso		Utilizzare entro (anno/mese)		Numero di catalogo		Non riutilizzare		Fragile, maneggiare con cura		Tenere lontano dal calore

CRONOLOGIA DELLE REVISIONI

Versione	Descrizione delle modifiche	Data
Istruzioni per l'uso (IFU) - Revisione 8	Aggiornamento del contenuto e del layout	2022/10
Istruzioni per l'uso (IFU) - Revisione 9	Eliminazione classificazioni obsolete	2023/03
Istruzioni per l'uso (IFU) - Revisione 10	Aggiornamento dei contenuti	2023/11

Nota: lievi modifiche tipografiche, grammaticali e di formattazione non sono incluse nella cronologia delle revisioni.

