

BRUKSOMRÅDE

BD Totalys SlidePrep er et automatisert væskebasert system for cellepreparering i tynne sjikt, som produserer objektglass for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (væskebasert Pap-test), som er beregnet som en erstatning for konvensjonelle gynekologiske Pap-utstryk. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass (tidligere AutoCyte PREP-objektglass) er tiltenkt for bruk i screening og påvisning av livmorhalskreft, pre-cancer-lesjoner, atypiske celler og alle andre cytologiske kategorier som definert i Bethesda-systemet for rapportering av cervikale/vaginale cytologiske diagnoser.

SAMMENDRAG OG FORKLARING

BD Totalys SlidePrep konverterer en livmorhalscelleprøve i væskesuspensjon til et diskret farget, tynt og homogent lag av celler, samtidig som diagnostiske celleklynger bevares.²⁻⁹ Prosessen omfatter cellekonservering, randomisering, anrikning av diagnostisk materiale, pipettering, sedimentering, farging og festing av dekkglass for å fremstille et **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass til bruk i rutinemessig cytologisk screening og kategorisering som definert i Bethesda-systemet.¹ **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasset inneholder en godt bevart populasjon av fargede celler innenfor en sirkel med diameter på 13 mm. Lufttørkingsartefakt, fordunkling, overlappende cellemateriale og avfall blir for det meste eliminert. Antallet hvite blodceller reduseres betydelig, noe som gjør visualisering av epitelceller, diagnostisk relevante celler og smittsomme organismer enklere.

BD SurePath-prosessen begynner med at kvalifisert medisinsk personell bruker et innsamlingsredskap av kost-typen (f.eks. Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Nederland) eller en endocervikal børste-/plastspatelkombinasjon (f.eks., Cytobrush Plus GT og Pap Perfect-spatel, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) med avtakbart hode for å innhente en gynekologisk prøve. I stedet for at de innsamlende cellene strykes på et objektglass, tas hodene av håndtaket på innsamlingsredskapene og plasseres i et prøveglass med **BD SurePath** Preservative Fluid (konserveringsvæske). Prøveglasset lukkes, merkes og sendes sammen med relevant dokumentasjon til laboratoriet for behandling. Hodene på innsamlingsenhetene fjernes aldri fra konserveringsglasset som inneholder den innhentede prøven.

I laboratoriet blir den konserverte prøven blandet med virvelblander* og overført til **BD Density Reagent** (densitetsreagens). Et anrikningstrinn som består av sedimentering med sentrifuge ved hjelp av **BD Density Reagent**, fjerner ikke-diagnostiske rester og overflødig betennelsesceller delvis fra prøven. Etter sentrifugering blir cellepelletten resuspendert, blandet og overført til et **BD Settling Chamber** (sedimenteringskammer) montert på et **BD SurePath** PreCoat Slide (objektglass). Cellene sedimenteres med gravitasjon og farges deretter ved bruk av en modifisert Papanicolaou-fargingsprosedyre. Objektglasset klarnes med xylen eller xylensubstitutt og påføres dekkglass. Cellene, som finnes innenfor en sirkel med diameter på 13 mm, undersøkes under et mikroskop av kompetente cytoteknikere og patologer med tilgang til annen relevant pasientbakgrunnsinformasjon.

* Merk: For tilleggtesting kan en aliquot på opptil 0,5 mL fjernes etter dette virvelblandingstrinnet i **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-prosessen.

BEGRENSNINGER

- Gynekologiske prøver til preparater for bruk av **BD Totalys** SlidePrep bør innhentes ved bruk av et innsamlingsredskap av kost-type eller en kombinert endocervikal børste-/plastspatelenhet med avtakbart hode i henhold til standard innsamlingsprosedyre oppgitt av produsenten. Trespatler skal ikke brukes sammen med **BD Totalys** SlidePrep. Endocervikale børste-/plastspatelkombinasjoner som ikke er avtakbare, skal ikke brukes sammen med **BD Totalys** SlidePrep.
- Opplæring av autoriserte personer er påkrevd for produksjon og evaluering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass. Cytoteknikere og patologer må læres opp i evaluering av morfologien til **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass. Opplæringen skal omfatte en ferdighetseksamen. Laboratoriekunder skal motta objektglass og testsett til opplæring. BD Life Sciences vil også yte assistanse ved preparering av objektglass til opplæring fra pasientpopulasjonen hos hver kunde.
- Riktig bruk av **BD Totalys** SlidePrep krever at det bare brukes forbruksmateriell som støttes eller anbefales av BD Life Sciences, til bruk sammen med **BD Totalys** SlidePrep. Brukt forbruksmateriell og produktrester må kastes på riktig vis i samsvar med klinikkens og myndighetenes retningslinjer.
- Alt forbruksmateriell er bare beregnet til engangsbruk og kan ikke gjenbrukes.

ADVARSLER OG FORSIKTIGHETSREGLER

Cytologiske prøver kan inneholde smittsomme stoffer. Bruk egnede beskyttelseskler, hansker og øye-/ansiktsbeskyttelse. Følg egnede forholdsregler for biologisk risiko ved håndtering av prøver.

BD SurePath Preservative Fluid inneholder en oppløsning av denaturert etanol i vann. Blandingen inneholder små mengder metanol og isopropanol. Må ikke svelges.

Advarsel



H226 Brannfarlig væske og damp.

P210 Holdes vekk fra varme/gnister/åpen flamme/varme overflater. — Røyking forbudt. **P241** Bruk elektrisk materiell / ventilasjonsmateriell/ belysningsmateriell som er eksplosjonssikkert. **P280** Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. **P240** Beholder og mottaksutstyr jordes/potensialutlignes. **P233** Hold beholderen tett lukket. **P242** Bruk bare verktøy som ikke avgir gnister. **P243** Treff tiltak mot statisk elektrisitet. **P303+P361+P353** VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsølte klær må fjernes straks. Skyll/dusj huden med vann. **P370+P378** Ved brann: Slukk med CO₂, pulver eller vanntåke. **P403+P235** Oppbevares på et godt ventilert sted. Oppbevares kjølig. **P501** Innhold/holder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

BD Density Reagent inneholder natriumazid. Må ikke svelges.

Advarsel



H302 Farlig ved svelging.

P264 Vask grundig etter bruk. **P270** Ikke spis, drikk eller røyk ved bruk av produktet. **P301+P312** VED SVELGING: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag. **P330** Skyll munnen. **P501** Innhold/holder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

BD EA/OG Combo Stain (fargestoff) inneholder etanol og eddiksyre. Må ikke svelges.

Fare



H225 Meget brannfarlig væske og damp. **H312+H332** Farlig ved hudkontakt eller innånding. **H370** Forårsaker organskader.

P210 Holdes vekk fra varme/gnister/åpen flamme/varme overflater. — Røyking forbudt. **P241** Bruk elektrisk materiell /ventilasjonsmateriell/ belysningsmateriell som er eksplosjonssikkert. **P260** Ikke innånd støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. **P280** Benytt vernehansker/ verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. **P240** Beholder og mottaksutstyr jordes/potensialutlignes. **P233** Hold beholderen tett lukket.

P242 Bruk bare verktøy som ikke avgir gnister. **P243** Treff tiltak mot statisk elektrisitet. **P264** Vask grundig etter bruk. **P270** Ikke spis, drikk eller røyk ved bruk av produktet. **P271** Brukes bare utendørs eller i et godt ventilert område. **P303+P361+P353** VED HUDKONTAKT (eller håret): Tilsøtte klær må fjernes straks. Skyll/ dusj huden med vann. **P321** Særlig behandling (se på etiketten). **P304+P340** VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende hviler i en stilling som letter åndedrettet. **P312** Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag. **P370+P378** Ved brann: Slukk med CO₂, pulver eller vanntåke. **P362+P364** Tilsøtte klær må fjernes, og vaskes før de brukes på nytt. **P405** Oppbevares innelåst. **P403+P235** Oppbevares på et godt ventilert sted. Oppbevares kjølig. **P501** Innhold/holder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale retningslinjer.

BD Hematoxylin Stain (hematoksylinfargestoff) 0,75 inneholder etylenglykol. Må ikke svelges.

Advarsel



H302 Farlig ved svelging. **H315** Irriterer huden. **H319** Gir alvorlig øyeirritasjon. **H335** Kan forårsake irritasjon av luftveiene.

P261 Unngå innånding av støv/røyk/gass/tåke/damp/aerosoler. **P280** Benytt vernehansker/verneklær/vernebriller/ansiktsskjerm. **P264** Vask grundig etter bruk. **P270** Ikke spis, drikk eller røyk ved bruk av produktet. **P271** Brukes bare utendørs eller i et godt ventilert område. **P305+P351+P338** VED KONTAKT MED ØYNENE: Skyll forsiktig med vann i flere minutter. Fjern eventuelle kontaktlinser dersom dette enkelt lar seg gjøre. Fortsett skyllingen. **P301+P312** VED SVELGING: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege ved ubehag. **P304+P340** VED INNÅNDING: Flytt personen til frisk luft og sørg for at vedkommende hviler i en stilling som letter åndedrettet. **P332+P313** Ved hudirritasjon: Søk legehjelp. **P337+P313** Ved vedvarende øyeirritasjon: Søk legehjelp. **P330** Skyll munnen. **P302+P352** VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann. **P405** Oppbevares innelåst. **P403+P233** Oppbevares på et godt ventilert sted. Hold beholderen tett lukket. **P501** Innhold/ beholder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/ internasjonale retningslinjer.

FORHOLDSREGLER

- Til *in vitro*-diagnostisk bruk.
- Bare til profesjonell bruk.
- God laboratoriepraksis skal følges, og alle prosedyrer for bruk av **BD Totalys** SlidePrep skal overholdes nøye.
- Reagensene bør oppbevares ved romtemperatur (15–30 °C) og brukes før utløpsdatoen for å sikre riktig ytelse.
- Unngå sprut eller aerosolisering. Operatører skal bruke egnet hånd-, øye- og klesbeskyttelse.

- **BD SurePath** Preservative Fluid er testet for antimikrobiell virkning mot: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* og *Aspergillus niger* og er funnet å være effektiv. Prøver med **BD SurePath** Preservative inokulert med 10⁶ CFU/mL av hver art gav ingen vekst etter inkubering under standardbetingelser i 14 dager (28 dager for *Mycobacterium tuberculosis*). Universelle forholdsregler for trygg håndtering av biologiske væsker skal allikevel alltid tas.
- Hvis de anbefalte prosedyrene som er beskrevet i brukerveiledningen til **BD Totalys** SlidePrep ikke følges, kan dette redusere ytelsen.

PROSEDYRE

Fullstendige prosedyrer for preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass finnes i brukerveiledningen til **BD Totalys** SlidePrep.

VALGFRI FJERNING AV ALIKVOT

- Det er nok volum i **BD SurePath** Collection Vial (prøvetakingsglass) til at det kan fjernes opptil 0,5 mL homogen blanding av celler og væske til ekstra prøver, før **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, samtidig som det beholdes stort nok volum til Pap-testing.
- Selv om det ikke foreligger bevis på at fjerning av en alikvot fra **BD SurePath** Collection Vial påvirker kvaliteten til prøven som skal brukes til cytologiske tester, kan det i sjeldne tilfeller forekomme feilallokering av relevant diagnostisk materiale under denne prosessen. Helsepersonell må kanskje innhente en ny prøve hvis resultatene ikke stemmer overens med pasientens kliniske historie. Videre berører cytologi andre kliniske spørsmål enn testing for seksuelt overførbare sykdommer (STD), og alikvotfjerning vil derfor kanskje ikke være egnet for alle kliniske situasjoner. Dersom det er nødvendig, kan en separat prøve innhentes for testing for seksuelt overførbare sykdommer (STD), istedenfor innhenting av en alikvot fra et **BD SurePath** Collection Vial.
- Hvis det fjernes en alikvot fra en prøve med lav cellularitet, kan materialet som er igjen i **BD SurePath** Collection Vial, være utilstrekkelig for preparering av en tilfredsstillende **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.
- Alikvotfjerning må skje før **BD SurePath** Liquid-based Pap Test behandles. Kun én alikvot kan fjernes fra **BD SurePath** Collection Vial før gjennomføring av Pap-testen, uavhengig av alikvotvolum.

Prosedyre

1. **BD SurePath** Collection Vial må virvelblandes i 10–20 sekunder, og alikvoten på 0,5 mL må fjernes innen ett minutt etter virvelblanding for å sikre en homogen blanding.
2. Bruk en pipettespiss av polypropylen med aerosolbarriere og riktig størrelse i forhold til volumet som skal tas ut, ved alikvotfjerning. **Merk:** Serologiske pipetter må ikke brukes. God laboratoriepraksis må følges for å unngå overføring av kontaminanter til **BD SurePath** Collection Vial eller alikvoten. Alikvotfjerning må utføres på et passende sted, utenfor områder der det utføres amplifikasjon.
3. Kontroller alikvotmaterialet i pipetten visuelt for tegn til store partikler eller tykflytende stoff. Tegn til slikt materiale ved fjerning av alikvotmateriale betyr at alt materiale må føres tilbake til prøveglasset, og prøven må ikke brukes til ekstra testing i forkant av Pap-testen.

OPPBEVARING

Oppbevaringsbetingelsene for **BD SurePath** Preservative Fluid uten cytologiske prøver er opptil 36 måneder fra produksjonsdatoen ved romtemperatur (15–30 °C).

Oppbevaringsgrensen for **BD SurePath** Preservative Fluid med cytologiske prøver er 6 måneder ved kjøletemperatur (2–10 °C) eller 4 uker ved romtemperatur (15–30 °C).

NØDVENDIGE MATERIALER

Ikke alle materialene nedenfor er påkrevd ved manuell preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass (uten bruk av **BD Totalys** SlidePrep). Se brukerveiledningen for **BD Totalys** SlidePrep for en fullstendig liste over materialer.

MATERIALER SOM FØLGER MED

- **BD Totalys** SlidePrep med tilbehør
- **BD SurePath** Collection Vials (omfatter **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Prøveinnsamlingsenheter med avtakbare hoder for livmorhalsprøver
- **BD** Density Reagent
- **BD** Cytology Stain Kit (cytologifargingssett)
- **BD** Settling Chambers
- **BD SurePath** PreCoat Slides
- **BD Totalys** Transfer Tips (overføringsspisser)
- **BD** Centrifuge Tubes (sentrifugerør)
- **BD** Syringing Pipettes (sprøytepipetter)
- **BD** Aspirator Tips (aspiratorspisser)

NØDVENDIGE MATERIALER SOM IKKE FØLGER MED

- **BD PrepMate** Automated Accessory (automatisert tilbehør)
- Easy Aspirator
- Sentrifuge og tilbehør
- 4 mL Density Reagent Dispenser (densitetsreagensdispenser)
- Contrad 70
- Virvelblander
- Avionisert vann (pH 7,5 til 8,5)
- Pakke med trisbufret saltløsning
- **BD** Alcohol Blend Rinse (alkoholblandingsskyllemiddel) eller isopropanol og alkohol av reagenskvalitet
- **BD SurePath** Preservative Fluid
- Klarningsmiddel, festemedier og dekkglass av glass

INNHold I SETTET

BD Totalys SlidePrep Consumables Kit

- 2 x 240 – **BD** Settling Chambers
- 5 x 96 – **BD SurePath** PreCoat Slides
- 6 x 96 – **BD Totalys** Transfer Tips

BD PrepMate Consumables Kit

- 4 – **BD** Density Reagent, 480 mL
- 480 – **BD** Centrifuge Tubes
- 2 x 240 – **BD** Syringing Pipettes
- 5 x 96 – **BD** Aspirator Tips

DIAGNOSTISK TOLKNING OG PREPARATETS TILSTREKKELIGHET

Retningslinjer anbefalt i Bethesda 2001 Reporting System omfatter væskebaserte preparater og angir hvordan tilstrekkelig cellularitet skal fastslås spesifikt for disse preparatene.

Ved fravær av unormale celler betraktes et preparat som ikke tilfredsstillende hvis én eller flere av følgende betingelser er til stede:

- (1) Utilstrekkelig antall diagnostiske celler (færre enn 5 000 skvamøse epitelceller per preparat). Følgende er anbefalt prosedyre for å estimere antall godt preserverte skvamøse epitelceller på **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass:

- For hver mikroskopmodell som brukes til screening, må du se i produsentens håndbok for mikroskopet eller kontakte mikroskopprodusenten for å fastslå arealet til synsfeltet ved bruk av foretrukket okular og 40x-objektiv. Beregn alternativt feltarealet ved bruk av et hemocytometer eller lignende måleskala for mikroskopobjektglass (feltareal = πr^2 der r er radiusen til feltet).

- Minimum gjennomsnittlig antall celler per 40x-objektivfelt skal fastslås ved å dividere det omtrentlige celleavsetningsområdet på 130 mm² for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasset med feltarealet for det spesifikke mikroskopet. Det resulterende tallet divideres deretter med celleminimum på 5 000. Det resulterende tallet er det anbefalte minste tilstrekkelige gjennomsnittsantallet epitelceller innenfor synsfeltet til et 40x-objektiv. Noter dette tallet, og ta vare på det for rutinemessig referanse for cytoteknikere. Bethesda 2001-retningslinjene angir omtrentlig antall celler per felt for et 13 mm-preparat.
- Minst ti felter skal telles horisontalt eller vertikalt langs midten av preparatets diameter.
- Som en praktisk metode for vurdering av cellularitet kan makroskopisk evaluering av den visuelle tettheten i det fargede preparatet brukes til å sjekke tilstrekkeligheten i preparatproduksjonskjøringer. Det finnes imidlertid ingen erstatning for cytoteknikerens primære mikroskopiske evaluering under screeningprosessen.

- (2) 75 % eller flere av de cellulære komponentene er skjult av betennelse, blod, bakterier, slim eller artefakter som utelukker cytologisk fortolkning av objektglasset.

Alle unormale eller tvilsomme screeningobservasjoner skal henvises til en patolog for gjennomgang og diagnose. Patologen skal notere alle eventuelle diagnostisk signifikante celled morfologiske endringer.

YTELSESSTUDIER MED BRUK AV BD TOTALYS SLIDEPREP

BD SUREPATH-SAMMENLIGNINGSSTUDIE MED DELT PRØVE

En retrospektiv sammenligningsstudie med delt prøve og matchede par ble utført på flere steder for å sammenligne de diagnostiske resultatene fra **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD Totalys** SlidePrep med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD PrepStain** Slide Processor. Formålet med denne studien var å vise at den morfologiske tolkningen fra **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD Totalys** SlidePrep ikke skilte seg klinisk eller statistisk fra tolkningen for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD PrepStain** Slide Processor.

Denne studien evaluerte 1 005 tilfeller i en randomisert og maskert sammenligning ved bruk av Bethesda-systemet som primær måling, og skåring av objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellularitet, konservering av celler og fargingskvalitet) som sekundær måling.

Hvert sted mottok en gruppe av delte restprøver, der én prøve var behandlet med **BD Totalys** SlidePrep og den andre behandlet med **BD PrepStain** Slide Processor. De resulterende **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene, randomiserte og maskerte, ble sendt til et uavhengig laboratorium for evaluering. Objektglassene ble jevnt fordelt mellom tre komitésertifiserte cytoteknikere ved det uavhengige laboratoriet og skåret manuelt i henhold til Bethesda-systemet og skåret for objektglasskvalitetsegenskaper. Dessuten ble alle objektglass evaluert i henhold til Bethesda-systemet av en cytologibedømmelseskomité (CAC – Cytology Adjudication Committee) med opptil tre cytopatologer.

Når det gjaldt resultatvurdering, var ingen videre vurdering nødvendig når resultatene for cytopatolog 1 og 2 stemte overens. Når resultatene fra cytopatolog 1 og 2 avvok, vurderte cytopatolog 3 objektglasset, og hvis disse resultatene stemte med resultatene fra enten cytopatolog 1 eller 2, var ingen videre bedømmelse nødvendig. Hvis ingen av de tre cytopatologene var enige, vurderte et fullt panel (inkludert alle tre cytopatologer sammen) objektglasset, og resultatet av vurderingen fra hele panelet ble ansett som det endelige bedømmelsesresultatet. Den mest alvorlige diagnosen for et objektglasspar, som ble stilt av CAC, ble brukt som "cytologisk sannhet" (endelig bedømmelsesreferanse) for analyse.

RESULTATER FRA SAMMENLIGNINGSSTUDIEN

Tabell 1 viser den direkte sammenligningen av kumulative bedømmelsesresultater for alle steder for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD Totalys** SlidePrep og **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert med **BD PrepStain** Slide Processor for følgende diagnostiske behandlingskategorier: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H og HSIL/cancer. Antallet observerte ikke tilfredsstillende resultater er også registrert.

Tabell 1 **BD SurePath**-studie av delte prøver: Sammenligning av kumulative CAC-resultater

BD Totalys SlidePrep Bethesda-klassifisering (CAC)	BD PrepStain Bethesda-klassifisering (CAC)						
	NILM	ASC-US AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UNSAT	Totalt
NILM	488	42	19	1	1	1	552
ASC-US/AGUS	49	39	29	3	10	0	130
LSIL	18	29	177	1	4	0	229
ASC-H	3	3	1	1	1	0	9
HSIL+	0	4	1	5	74	0	84
UNSAT	0	0	0	0	0	1	1
Totalt	558	117	227	11	90	2	1 005

Positiv prosentvis overensstemmelse (PPA) ble beregnet ved bruk av den bedømte Bethesda-klassifiseringen og den endelige bedømte referansen. For å eliminere bias ble negativ prosentvis overensstemmelse (NPA) beregnet ved bruk av den ikke-bedømte Bethesda-klassifiseringen fra cytoteknikeren og den endelige bedømte referansen.

Tabell 2 viser PPA-sammenligning med 95 % konfidensintervaller (KI) for ASC-US+, LSIL+ og HSIL+. Tabell 3 viser NPA-sammenligning med 95 % konfidensintervaller for NILM, <LSIL og <HSIL. Tabell 4 viser sammenligning av akseptansrater for objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellekonservering og fargingskvalitet). Tabell 5 viser konkordansraten for cellularitet.

Tabell 2 PPA-sammenligning med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** med Bethesda-klassifisering (CAC)

Endelig resultat	PPA		Differanse med 95 % KI (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
ASC-US+	87,8 % (452/515)	86,4 % (445/515)	1,4 % (-3,0 %, 5,8 %)
LSIL+	83,6 % (322/385)	85,2 % (328/385)	-1,6 % (-7,1 %, 4,0 %)
HSIL+	84,0 % (84/100)	90,0 % (90/100)	-6,0 % (-16,1 %, 4,1 %)

Tabell 3 NPA-sammenligning med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** med Bethesda-klassifisering

Endelig resultat	NPA		Differanse med 95 % KI (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM	97,3 % (475/488)	97,7 % (477/488)	-0,4 % (-2,3 %, 1,5 %)
<LSIL	97,4 % (602/618)	98,1 % (606/618)	-0,6 % (-2,1 %, 0,7 %)
<HSIL	99,3 % (897/903)	99,3 % (897/903)	0,0 % (-0,8 %, 0,8 %)

Tabell 4 Sammenligning av akseptansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** per objektglasskvalitetsegenskap

Objektglasskvalitetsegenskaper	Akseptansrater – alle steder kombinert	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Cellefordeling	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Cellekonservering	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Fargingskvalitet	99,9 % (1 004/1 005) (99,4 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)

Tabell 5 Konkordansrate med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** for cellularitet

Objektglasskvalitetsegenskap	Konkordansrate – alle steder kombinert
Cellularitet	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)

REPRODUSERBARHET

Formålet med denne studien var å fastslå hvorvidt **BD Totalys** SlidePrep var i stand til konsekvent å kunne produsere **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass med reproduerbare resultater sammenlignet med **BD PrepStain** Slide Processor. Studien ble gjennomført ved tre laboratoriesteder med ett instrument av hver type per sted. Pooled NILM-, LSIL- og HSIL-cytologiprøver ble benyttet i denne studien. Fire replikater av hver pool ble testet to ganger daglig fem ikke-påfølgende dager for hver instrumenttype. Rekkefølgen for objektglasspreparering for de poolede panelprøvene ble randomisert. De resulterende **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene, randomiserte og maskerte, ble sendt til et uavhengig laboratorium for evaluering. Objektglassene ble fordelt mellom tre komitésertifiserte cytoteknikere ved det uavhengige laboratoriet og skåret manuelt i henhold til Bethesda-systemet som en primær måling og for objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellularitet, cellekonservering og fargingskvalitet) som en sekundær måling.

REPRODUSERBARHETSRESULTATER

Tabell 6–8 viser konkordansratene med 95 % KI for NILM-, LSIL- og HSIL-kategorien per sted og for alle steder kombinert. Tabell 9 viser sammenligningen av konkordansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** Slide Processor for Bethesda-klassifisering for alle steder kombinert. Tabell 10 viser sammenligning av akseptansrater for objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellularitet, cellekonservering og fargingskvalitet) for kategoriene NILM, LSIL og HSIL.

Tabell 6: Reproduserbarhet – konkordansrater med 95 % KI for NILM-kategori per sted og alle steder kombinert

NILM-pool	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sted 1	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)
Sted 2	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)
Sted 3	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Alle steder kombinert	96,7 % (116/120) (91,7 %, 98,7 %)	97,5 % (117/120) (92,9 %, 99,1 %)

Tabell 7 Reproduserbarhet – konkordansrater med 95 % KI for LSIL-kategori per sted og alle steder kombinert

LSIL-pool	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sted 1	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Sted 2	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Sted 3	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Alle steder kombinert	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)

Tabell 8 Reproduserbarhet – konkordansrater med 95 % konfidensintervall for HSIL-kategorien per sted og alle steder kombinert

HSIL-pool	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Sted 1	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	95,0 % (38/40) (83,5 %, 98,6 %)
Sted 2	92,5 % (37/40) (80,1 %, 97,4 %)	94,9 % (37/39)* (83,1 %, 98,6 %)
Sted 3	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)	97,5 % (39/40) (87,1 %, 99,6 %)
Alle steder kombinert	96,7 % (116/120) (91,7 %, 98,7 %)	95,8 % (114/119) (90,5 %, 98,2 %)

* Ett HSIL-objektglass preparert på sted 2 ble ansett som ikke-tilfredsstillende og derfor ikke akseptabelt for granskning.

Tabell 9 Reproduserbarhet – sammenligning av konkordansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** med Bethesda-klassifisering for alle steder kombinert

Panelmedlem	System		Differanse med 95 % KI (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM-pool	96,7 % (116/120)	97,5 % (117/120)	-0,8 % (-6,0 %, 4,2 %)
LSIL-pool	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	0,0 % (-3,1 %, 3,1 %)
HSIL-pool	96,7 % (116/120)	95,8 % (114/119)	0,9 % (-4,6 %, 6,5 %)

Tabell 10: Reproduserbarhet – sammenligning av akseptansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** per objektglasskvalitetsegenskap

Objektglass-kvalitetsegenskaper	Akseptansrater NILM		Akseptansrater LSIL		Akseptansrater HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Celle fordeling	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)
	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
Cellularitet	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	97,5 % (117/120)
	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(92,9 %, 99,1 %)
	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
Celle konservering	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)
	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
Fargingskvalitet	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)
	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)	(96,9 %, 100,0 %)
	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)	100,0 % (120/120)

PRESISJON

Formålet med denne studien var å fastslå hvorvidt **BD Totalys** SlidePrep var i stand til konsekvent å kunne produsere **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass med repeterbare resultater sammenlignet med **BD PrepStain** Slide Processor. Studien ble gjennomført ved ett enkelt laboratoriested med ett instrument av hver type. Poolede NILM-, LSIL og HSIL-cytologiprøver ble benyttet i denne studien. Fire replikater av hver pool ble testet to ganger daglig tolv ikke-påfølgende dager på hver instrumenttype. Rekkefølgen for objektglasspreparering for de poolede panelprøvene ble randomisert. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass, randomisert og maskert, ble evaluert av en komitésertifisert cytotekniker. Objektglassene ble skåret manuelt i henhold til Bethesda-systemet som er primær måling, og for objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellularitet, cellekonservering og fargingskvalitet) som en sekundær måling.

PRESISJONSRESULTATER

Tabell 11 viser sammenligningen av konkordansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** Slide Processor for Bethesda-klassifisering. Tabell 12 viser sammenligning av akseptansrater for objektglasskvalitetsegenskaper (cellefordeling, cellularitet, cellekonservering og fargingskvalitet) for kategoriene NILM, LSIL og HSIL.

Tabell 11 Presisjon – sammenligning av konkordansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** for Bethesda-klassifisering

Panelmedlem	System		Differanse med 95 % KI (BD Totalys SlidePrep vs. BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
LSIL-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
HSIL-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Alle pooler	100,0 % (288/288)	100,0 % (288/288)	0,0 % (-1,3 %, 1,3 %)

Tabell 12 Presisjon – sammenligning av akseptansrater med 95 % KI mellom **BD Totalys** SlidePrep og **BD PrepStain** per objektglasskvalitetsegenskap

Objektglass-kvalitetsegenskaper	Akseptansrater NILM		Akseptansrater LSIL		Akseptansrater HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Celle fordeling	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)
	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
Cellularitet	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)
	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
Celle konservering	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)
	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
Fargingskvalitet	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)
	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)	(96,2 %, 100,0 %)
	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)

OVERFØRING

Det ble utført en studie for å fastslå risikoen for celleoverføring på **BD Totalys** SlidePrep sammenlignet med **BD PrepStain** Slide Processor. Negative/tomme prøver besto av bare **BD SurePath** Preservative Fluid. Positive prøver besto av en NILM-livmorhalsprøvepool tilsatt SiHa-celler. Åtte fullstendige kjøringar ble utført på hvert system. To "alle negative"-kjøringar (48 prøver/kjøring) ble utført først som en baselinekontroll. Fem kjøringar av vekslende negative og positive prøver (24 positive og 24 negative) i et sjakkbrettmønster ble utført etterfulgt av en endelig kjøring med 48 negative prøver. Alle-negative-objektglass (168/instrumenttype) ble deretter evaluert av en komitésertifisert cytotekniker for forekomst av eventuelle SiHa-celler (dvs. celleoverføringshendelse).

Ingen SiHa-celler ble observert på noen av de negative/tomme objektglassene fra **BD Totalys** SlidePrep eller **BD PrepStain** Slide Processor.

INTERFERERENDE SUBSTANSER

Det ble gjennomført analytiske studier for å fastslå om nærvær av eksogene og endogene interfererende substanser påvirker eller interfererer med ytelsen til **BD SurePath** Liquid-based Pap Test når denne utføres med **BD Totalys** SlidePrep. Eksogene substanser inkluderte vanlige, reseptfrie og reseptbelagte legemidler, og endogene substanser inkluderte fullblod og slim fra mennesker. Blandinger med interfererende substanser ble tilsatt hvert prøveglass før behandling. For hver interfererende substans som ble testet, ble det behandlet totalt åtte **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass fra to pooler (4 NILM, 4 HSIL). Objektglassene ble evaluert manuelt og skåret for Bethesda-klassifisering og

objektglasskvalitetsegenskaper (cellularitet, cellefordeling, cellekonservering og fargingskvalitet) av en komitésertifisert cytotekniker. Ingen interferens ble observert for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test ved noen av konsentrasjonene som ble testet. Tabell 13 identifiserer konsentrasjonen av de testede substansene som ikke interfererte med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Tabell 13 Konsentrasjonen av de testede potensielt interfererende substansene som ikke interfererte med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test

Produktkategori	Produktmerke eller -type	Testet konsentrasjon som ikke interfererte med BD SurePath
Prevensjon	VCF-prevensjonsskum	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	VCF-prevensjonsfilm	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	Conceptrol prevensjonsgel	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
Soppdrepende/antivaginose	Clotrimazole 3 (Canesten)	0,50 % v/v av faktisk interfererende substans
	Gyne-Lotrimin 3	0,50 % v/v av faktisk interfererende substans
	Monistat 3	0,50 % v/v av faktisk interfererende substans
	Tioconazole 1 (Trosyd)	0,50 % v/v av faktisk interfererende substans
Reseptfritt/smøremiddel	Vagisil antiklækrem	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	E-Z Lubricating Jelly (smøregel)	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	Surgilube – kirurgisk smøremiddel	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
Reseptbelagt	Antiviral (Zovirax-Acyclovir)	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	Antiprotosomiddel (metronidazol)	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
	2 % klindamycinfosfat	0,66 % v/v av faktisk interfererende substans
Humant fullblod	Ikke relevant	2,0 % v/v av faktisk interfererende substans
Humant slim	Ikke relevant	2,0 % v/v av faktisk interfererende substans

YTELSESKARAKTERISTIKK: RAPPORT FRA KLINISKE STUDIER

Historiske kliniske studier som er utført med **BD PrepStain**-systemet

BD Totalys SlidePrep-instrumentet utgjør en modifikasjon av **BD PrepStain** Slide Processor, en del av **BD PrepStain**-systemet. Det ble utført originale kliniske studier med **BD PrepStain** Slide Processor, og de resulterende kliniske dataene gjelder også for **BD Totalys** SlidePrep. Et sammendrag av disse kliniske studiene gis nedenfor.

Første delt prøve-studie

Det ble utført en prospektiv maskert klinisk undersøkelse med delt prøve og matchede par på flere steder for å sammenligne de diagnostiske resultatene fra **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass fremstilt med **BD PrepStain**-systemet og konvensjonelt preparerte Pap-utstryk. Formålet med studien var å evaluere ytelsen til **BD SurePath** sammenlignet med konvensjonelt Pap-utstryk for påvisning av livmorhalskreft, pre-cancer-lesjoner og atypiske celler i forskjellige pasientpopulasjoner og under forskjellige laboratorieforhold. Tilstrekkeligheten ble også evaluert for begge preparatene.

I henhold til anbefalingene i FDAs dokument "Points to Consider" (punkter til vurdering) for enheter til livmorhalscytologi¹⁰ ble hvert konvensjonelt Pap-utstryk preparert først, og deretter ble den gjenværende prøven på prøvetakingsenheten av kost-type tilført til et **BD SurePath** Collection Vial.

Etter transport til laboratoriet ble hver konserveret cellesuspensjon behandlet i henhold til **BD PrepStain**-systemets protokoll. Det resulterende **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasset og det matchende konvensjonelle objektglasset med Pap-utstryk ble screenet manuelt og diagnostisert uavhengig med diagnostiske kategorier som samsvarer med Bethesda-systemet. På hvert sted ble alle unormale objektglass evaluert av en patolog.

I samsvar med metoden beskrevet av Shatzkin¹¹ ble det i denne studien benyttet en uavhengig referansepatolog ved et utpekt referansested, som gransket alle unormale og avvikende tilfeller, reparasjonstilfeller og 5 % av normale tilfeller fra alle steder på maskert vis for å fastslå diagnostisk "sannhet" for hvert tilfelle.

Pasientkarakteristika

Kvinnene i denne studien var i alderen fra 16 til 87 år, og 772 av dem var postmenopausale. Av de 8 807 pasientene som er representert i studien, hadde 1 059 tidligere unormale Pap-utstryk. Hele pasientpopulasjonen besto av de følgende etniske gruppene: Kaukasisk (44 %), svart (30 %), asiatiske (12 %), latinamerikansk (10 %), amerikansk urinnvåner (3 %) og andre (1 %).

Unntak ble gjort for ukorrekt dokumentasjon, pasienter under 16 år, pasienter med hysterektomi og cytologisk ikke-tilfredsstillende og utilstrekkelige prøver. Det ble tilstrebt å inkludere så mange tilfeller som mulig av livmorhalskreft og forstadier til kreft ved å velge blant høyrisikopasienter, pasienter som sjelden er blitt screenet, samt henviste pasienter.

Av totalt 10 335 tilfeller ble 9 046 godkjent og evaluert på åtte forskjellige studiesteder. Av disse 9 046 tilfellene oppfylte 8 807 kravene til preparattilstrekkelighet i Bethesda-systemet, og disse var tilgjengelige for fullstendig diagnose for begge preparater.

Studieresultater

Målet for den kliniske studien var å sammenligne ytelsen for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass produsert med **BD PrepStain**-systemet og konvensjonelt preparerte Pap-utstryk. Objektglass for begge preparattypene ble klassifisert i henhold til kriteriene i Bethesda-systemet. Studieprotokollen hadde et bias i favør av de konvensjonelle Pap-utstrykene, fordi et konvensjonelt Pap-utstryk alltid ble preparert først, noe som begrenset **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasset til restmateriale fra enheten av kost-type (den delen av prøven som vanligvis ville blitt kastet).¹² Tiltent bruk av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test er en rett-i-glasset-applikasjon der alle de innsamlede cellene er tilgjengelige for **BD PrepStain**-systemet.

For å sammenligne sensitiviteten til **BD SurePath**-objektglass og konvensjonelle Pap-utstrykobjektglass når disse avleses manuelt, ble graden av unormal tilstand for tilfellene fastslått av referansepatologen og sammenlignet med diagnosene som ble stilt ved studiestedene. Referansediagnosen ble basert på den mest unormale diagnosen for et av objektglasspreparatene stilt av den uavhengige referansepatologen. Dette resultatet ble brukt som den "sanne" diagnosen eller referanseverdien for sammenligning av resultatene fra de forskjellige studiestedene ved bruk av **BD PrepStain**-systemet til preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass versus konvensjonell preparering av Pap-utstryk. Nullhypotesen, at sensitiviteten ved de to metodene for objektglasspreparering er likeverdig, ble testet ved bruk av McNemars kjikvadrattest for parede data.¹³ I denne statistiske testen ble avvikende resultater for de to prepareringsmetodene sammenlignet.

Tabell 14 viser en direkte sammenligning av resultatene fra alle studiestedene for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass versus konvensjonelle objektglass for de diagnostiske behandlingskategoriene "Innenfor normale grenser" (Within Normal Limits – WNL), "Atypiske skvamøse celler av ubestemt signifikans / Atypiske kjertelceller av ubestemt signifikans" (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance – ASCUS/AGUS), "Lavgradig skvamøs intraepital lesjon" (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion – LSIL), "Høygradig skvamøs intraepital lesjon" (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion – HSIL) og "Krefte" (Cancer – CA).

Tabell 14 Første delt prøve-studie: 8 807 parede prøver – sammenligning av resultater fra steder – ingen referansepatolog

Resultater per sted								
Sted nr.	Objektglasstype	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Totalt
1	SP	873	56	2	42	5	0	978
	CN	881	46	2	29	20	0	978
2	SP	1 514	47	4	81	24	0	1 670
	CN	1 560	33	6	40	31	0	1 670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	CN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1 302	60	2	19	5	0	1 388
	CN	1 326	37	2	19	4	0	1 388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	CN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1 272	179	6	83	35	1	1 576
	CN	1 258	209	9	68	30	2	1 576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	CN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1 227	61	3	86	44	2	1 423
	CN	1 209	57	0	94	61	2	1 423
Totalt	SP	7 759	509	36	342	135	26	8 807
	CN	7 768	531	39	271	177	21	8 807

SP = **BD SurePath**

CN = konvensjonell

Tabell 15 viser en direkte sammenligning av resultater fra alle steder for **BD SurePath**-prepareringsmetoden og konvensjonell preparering av Pap-utstryk for alle diagnostiske behandlingskategorier.

Tabell 15 Første delt prøve-studie: 8 807 parede prøver – sammenligning av resultater fra alle studiesteder – ingen referansepatolog

Konvensjonelt preparert Pap-utstryk								
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	Totalt
BD PrepStain- preparert BD SurePath	WNL	7 290	361	20	63	24	1	7 759
	ASCUS	343	101	4	44	15	2	509
	AGUS	26	6	4	0	0	0	36
	LSIL	87	52	2	147	53	1	342
	HSIL	20	10	7	17	79	2	135
	CA	2	1	2	0	6	15	26
	Totalt	7 768	531	39	271	177	21	8 807

Ingen resultater fra uavhengig referansepatolog gjenspeiles i tabell 14 eller tabell 15.

Tabell 16 Første delt prøve-studie: Sammenligning av resultater fra alle studiestedene for tilfeller som ved referansemetoden er angitt som ASCUS/AGUS – Diskordansfeilanalyse

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	113	205	318
	Feil	180	229	409
		293	434	727

Suksess = ASCUS/AGUS

Feil = WNL og reaktiv/reparativ

Resultat av McNemar-test: X^2 mc = 1,62, p = 0,2026

Feil konvensjonelle: 205

Feil BD SurePath: 180

Tabell 16 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som ASCUS eller AGUS av referansepatologen. Denne evalueringen muliggjør analyse av diskordante feil for å vurdere sensitiviteten i metodene i delt prøve-studiedesignen. Feil omfatter WNL og reaktiv/reparativ. Siden p-verdien fastsatt ved McNemar-testen overstiger 0,05, var resultatene for **BD SurePath** og konvensjonelle Pap-utstryk likeverdige.

Tabell 17 Første delt prøve-studie: Sammenligning av resultater fra alle studiestedene for tilfeller som ved referansemetoden er angitt som LSIL – Diskordansfeilanalyse

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	140	63	203
	Feil	54	86	140
		194	149	343

Suksess = LSIL

Feil = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

Resultat av McNemar-test: X^2 mc = 0,69, p = 0,4054

Feil konvensjonelle: 63

Feil BD SurePath: 54

Tabell 17 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som LSIL av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Som for ASCUS/AGUS var sensitiviteten til de to metodene i delt prøve-studien statistisk likeverdige med en p-verdi på over 0,05.

Tabell 18 Første delt prøve-studie: Sammenligning av resultater fra alle studiestedene for tilfeller som ved referansemetoden er angitt som HSIL+ Diskordansfeilanalyse (LSIL er ikke en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	160	28	188
	Feil	36	38	74
		196	66	262

Success = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

Resultat av McNemar-test: X^2 mc = 1,00, p = 0,3173

Feil konvensjonelle: 28

Feil BD SurePath: 36

Tabell 18 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. I denne sammenligningen ble ikke LSIL regnet som en feil, men snarere som et avvik.^{10,14,15} Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene i delt prøve-studien.

Tabell 19 Første delt prøve-studie: Analyse av diskordante feil for krefttilfeller (HSIL er ikke en feil; LSIL regnes som en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass				
		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	19	2	21
	Feil	5	1	6
		24	3	27

Suksess = kreft

Feil = WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 \text{ mc} = 1,645, p = 0,1980$

Feil konvensjonelle: 2

Feil BD SurePath: 5

Tabell 19 viser resultatene (alle studiesteder) for tilfeller som ble bedømt som kreft ved referansemetoden. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene. Disse 27 krefttilfellene ble inkludert i reevalueringstudien. Disse dataene finnes i tabell 22.

Tabell 20 Første delt prøve-studie: Sammenligning av resultater fra alle studiestedene for tilfeller som ved referansemetoden er angitt som HSIL+ Diskordansfeilanalyse (LSIL ble regnet som en feil i denne analysen)

Konvensjonelt preparert objektglass				
		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	94	33	127
	Feil	67	68	135
		161	101	262

Suksess = (HSIL+)

Feil = WNL, reaktiv/reparativ ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 \text{ mc} = 11,56, p = 0,0007$

Feil konvensjonelle: 33

Feil BD SurePath: 67

Tabell 20 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Selv om dette ikke var i samsvar med den opprinnelige studieprotokollen,¹⁰, ble det utført en statistisk sammenligning av metodene der LSIL ble regnet som en diagnostisk feil i tilfeller som ble betegnet som HSIL+ av den ene uavhengige referansepatologen. I denne statistiske sammenligningen av diagnostisk sensitivitet, der LSIL regnes som en feil snarere enn et lite avvik, var ikke **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene som var fremstilt med **BD PrepStain**-systemet likeverdige med de konvensjonelt preparerte Pap-utstrykene med hensyn til oppdagelse av unormal HSIL+-tilstand i delt prøve-studien.

MASKERT REEVALUERING AV HSIL+-TILFELLER

Det ble utført en ny evaluering for å fastslå om resultatene ble påvirket av preparatkvalitet eller fortolkningssubjektivitet. For å vurdere de 262 tilfellene som ble diagnostisert som HSIL+ i den opprinnelige studien (tabell 20), ble det utført en ytterligere evaluering etter implementering av et nytt opplæringsprogram for cytologifagpersoner, som var utformet med vekt på konsekvent fortolkning mellom de diagnostiske gruppene i Bethesda-systemet. Disse HSIL+-tilfellene ble remaskert som ledd i en reevaluering som besto av totalt 2 438 prøver preparert med den samme delt prøve-protokollen. Resultatene fra studiestedene for de to preparatene ble så sammenlignet med en ny referanseverdi som krevde at minst to av tre uavhengige referansepatologer var enige om den mest unormale cytologiske diagnosen.

I referanseprosessen for reevalueringen ble begge objektglasspreparatene fra de diskordante tilfellene (**BD PrepStain**-preparerte **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass og konvensjonelt preparerte objektglass) screenet på nytt av en ny cytotekniker, og nylig identifiserte unormale tilfeller ble lagt til de unormale tilfellene fra den første screeningen. Tre referanse-cytopatologer evaluerte deretter alle diskordante tilfeller ved bruk av en maskert protokoll. Denne strengere referansemetoden reduserte antallet HSIL+-referansetilfeller fra 262 i den opprinnelige studien til 209 i reevalueringen. Forskjellen på 53 tilfeller kan kanskje forklares på følgende måte: 48 tilfeller ble diagnostisert ved den strengere referansemetoden som LSIL eller mindre alvorlig, tilstrekkeligheten i 3 tilfeller ble bedømt som ikke tilfredsstillende ved reevaluering, og de 2 gjenværende tilfellene var ikke tilgjengelige for vurdering i den maskerte reevalueringstudien.

Tabell 21 Reevalueringstudie: Analyse av diskordante feil for 209 opprinnelige HSIL+-tilfeller reevaluert med de strengere referansekriteriene som omfatter tre uavhengige referansepatologer

Konvensjonelt preparert objektglass				
		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	153	26	179
	Feil	24	6	30
		177	32	209

Suksess = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 \text{ mc} = 0,02, p = 0,8875$

Feil konvensjonelle: 26

Feil BD SurePath: 24

Tabell 21 viser resultatene for tilfeller som ble identifisert som HSIL+ av referansepatologen. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. I denne sammenligningen ble LSIL regnet som en diagnostisk feil i tilfeller som ble betegnet som HSIL+ av den uavhengige referansepatologen. Sammenligning av diagnostisk sensitivitet viste statistisk likeverdighet mellom de to metodene.

Tabell 22 Reevalueringstudie: Analyse av diskordante feil for krefttilfeller (HSIL er ikke en feil; LSIL regnes som en feil)

Konvensjonelt preparert objektglass				
		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	32	3	35
	Feil	3	0	3
		35	3	38

Suksess = kreft

Feil = WNL, reaktiv/reparativ ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2 \text{ mc} = 0,00, p = 1,0000$

Feil konvensjonelle: 3

Feil BD SurePath: 3

Tabell 22 viser resultatene for tilfeller som ble bedømt som kreft ved den nye referansemetoden (alle studiesteder). Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Én feil var et resultat av en LSIL-fortolkning. Alle andre feil involverte fortolkning av objektglass som ASCUS/AGUS eller WNL. Sensitivitetsanalysen av diskordante feil viste statistisk likeverdighet for metodene.

Den maskerte reevalueringen inneholdt 2 097 nye tilfeller som ble brukt til å remaskere de opprinnelige HSIL+-prøvene. Analyse og preparatsammenligning fra disse nye tilfellene er vist i tabell 23.

Tabell 23 Reevalueringsstudie: 2 097 direkte sammenligninger av resultater fra studiesteder – ingen referansepatolog

		Konvensjonelt preparert Pap-utstryk						Totalt
		WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	WNL	1 561	128	0	47	30	0	1 766
	ASCUS	80	37	1	6	8	1	133
	AGUS	9	7	0	0	1	0	17
	LSIL	33	11	1	33	11	1	90
	HSIL	26	18	1	18	19	3	85
Totalt		1 710	203	3	104	70	7	2 097

Av de 2 097 nye tilfellene beskrevet ovenfor ble 77 diagnostisert som HSIL+ av referansepatologene. Tabell 24 viser sensitivitetsanalysen for disse 77 HSIL+-tilfellene.

Tabell 24 Reevalueringsstudie: Sammenligning av resultater fra alle studiestedene for tilfeller som ved referansemetoden er angitt som HSIL+ Diskordansfeilanalyse (LSIL ble regnet som en feil i denne analysen)

		Konvensjonelt preparert objektglass		
		Suksess	Feil	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	Suksess	25	21	46
	Feil	21	10	31
Totalt		46	31	77

Suksess = HSIL+

Feil = WNL, reaktiv/reparativ ASCUS/AGUS og LSIL

Resultat av McNemar-test: $X^2_{mc} = 0,00$, $p = 1,0000$

Feil konvensjonelle: 21

Feil BD SurePath: 21

Analysen av diskordante feil i tabell 24 viste et likt antall HSIL+-feil for begge prepareringsmetodene. Feil inkluderer WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Den statistiske testen demonstrerte likeverdighet mellom de to metodene i delt prøve-designen, selv når LSIL anses som en feil mot en referanseverdi på HSIL+.

Tabell 25 oppsummerer de deskriptive diagnosene for godartede funn for alle studiesteder.

Tabell 25 Første delt prøve-studie: Oppsummering av godartede celleendringer

Deskriptiv diagnose (Ant. pasienter: 8 807)	BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass		Konvensjonelt preparert objektglass	
	N	%	N	%
Godartede celleendringer				
* Infeksjon:				
<i>Candida</i> -arter	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i> -arter	6	0,1	2	< 0,1
Bakterier (andre)	52	0,6	191	2,2
** Reaktive reparative endringer	424	4,8	319	3,6

* For kategorien Infeksjon ovenfor rapporteres observasjoner av smittestoffer. Mer enn én organismeklasse kan være representert per tilfelle.

** Reaktive reparative endringer omfatter reaktive endringer i tilknytning til betennelse, atrofisk vaginit, stråling og bruk av intrauterin prevensjon så vel som typisk reparasjon som involverer skvamøse, skvamøse metaplastiske eller søyleformede epitelceller.

Av totalt 8 807 tilfeller ble ingen vurdert som "ikke-tilfredsstillende", verken av studiestedene eller referansestedet. Ytterligere 239 prøver ble bedømt som "ikke-tilfredsstillende" av ett av eller begge studiestedene, eller referansestedet, for begge preparater. Av de 239 ikke-tilfredsstillende tilfellene ble 151 registrert bare på konvensjonelle objektglass, 70 bare på **BD SurePath**-objektglass, og 18 ble observert på både de konvensjonelle og **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene. Alle de ikke-tilfredsstillende tilfellene ble ekskludert fra diagnostisk sammenligning med kategoriene i Bethesda-systemet, men ble tilføyd igjen for sammenligning av preparattilstrekkelighet.

Tabellene 26 til og med 29 viser resultater for preparattilstrekkelighet for alle stedene.

Tabell 26 Første delt prøve-studie: Resultater for preparattilstrekkelighet

Preparattilstrekkelighet (Ant. pasienter: 9 046)	BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass		Konvensjonelt preparert objektglass	
	N	%	N	%
Tilfredsstillende	7 607	84,1	6 468	71,5
Tilfredsstillende, men begrenset av:	1 385	15,3	2 489	27,5
Manglende endocervikal komponent	1 283	14,2	1 118	12,4
Optisk artefakt fra lufttørring	0	0	17	0,2
Tykt utstryk	1	< 0,1	0	0
Blod som skygger	53	0,6	121	1,3
Betennelse som skygger	102	1,1	310	3,4
Få skvamøse epitelceller	4	< 0,1	7	0,1
Cytolyse	10	0,1	11	0,1
Ingen klinisk historikk	0	0	0	0
Ikke spesifisert	60	0,7	1 018	11,3
Ikke tilfredsstillende for evaluering:	54	0,6	89	1,0
Manglende endocervikal komponent	42	0,5	42	0,5
Optisk artefakt fra lufttørring	0	0	0	0
Tykt utstryk	0	0	2	< 0,1
Blod som skygger	7	0,1	6	0,1
Betennelse som skygger	6	0,1	6	0,1
Få skvamøse epitelceller	6	0,1	0	0
Cytolyse	0	0	1	< 0,1
Ingen klinisk historikk	0	0	0	0
Ikke spesifisert	37	0,4	32	0,5

Merk: Noen pasienter hadde mer enn én underkategori.

Det ble fastslått ytterligere ikke-tilfredsstillende tilfeller av referansepatologen, og totalt antall ikke-tilfredsstillende resultater gjenspeiles i tabell 28. I tabellen er SAT = tilfredsstillende, SBLB = tilfredsstillende, men begrenset av (et spesifisert forhold) og UNSAT = ikke tilfredsstillende.

Tabell 27 viser resultatene fra en sammenligning av preparattilstrekkelighet for begge prepareringsmetoder. Det forekom betydelig færre ikke-tilfredsstillende tilfeller og SBLB-tilfeller med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass sammenlignet med konvensjonelle objektglass.

Tabell 27 Første delt prøve-studie: Oppsummering av resultater for preparattilstrekkelighet for alle stedene i den kliniske studien

		Konvensjonelt preparert objektglass			
		SAT	SBLB	UNSAT	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	SAT	5 868	1 693	46	7 607
	SBLB	579	772	34	1 385
	UNSAT	21	24	9	54
Totalt		6 468	2 489	89	9 046

UNSAT: Resultat av McNemar-test $X^2_{mc} = 9,33$, $p = 0,0023$

SBLB: Resultat av McNemar-test $X^2_{mc} = 546,21$, $p = 0,0000$

Tabell 28 viser sammenligningen av tilfredsstillende og ikke-tilfredsstillende preparater fra evalueringene ved studiesteder og referansested. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass viser en statistisk signifikant reduksjon av ikke-tilfredsstillende tilfeller sammenlignet med konvensjonelle objektglass.

Tabell 28 Første delt prøve-studie: Sammenligning av ikke-tilfredsstillende resultater fra stedene i den kliniske studien og referansestedet

Konvensjonelt preparert objektglass		SAT	UNSAT	
BD PrepStain-preparert BD SurePath Pap Test-objektglass	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

Resultat av McNemar-test $\chi^2_{mc} = 29,69$, $p = 0,0000$

Tabell 29 Resultater for preparattilstrekkelighet per studiested – SBLB-rater for Ingen endocervikal komponent (ECC)

Sted	Tilfeller	BD SurePath SBLB ingen ECC-er N (%)	Konvensjonelle SBLB ingen ECC-er N (%)
1	995	60 (6,0)	85 (8,5)
2	1 712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1 395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1 695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1 448	207 (14,3)	210 (14,5)
Alle steder	9 046	1 283 (14,2)	1 118 (12,4)

Påvisning av endocervikale celler (tabell 29) varierte ved forskjellige prøvesteder. Samlet sett var det en forskjell på 1,8 % i påvisning av endocervikale celler mellom den konvensjonelle Pap-utstryksmetoden og **BD SurePath**-metoden, noe som tilsvarende tidligere studier som involverer delt prøve-metoder.^{16,17}

BD SurePath Liquid-based Pap Test-objektglass fremstilt med **BD PrepStain**-systemet gir lignende resultater som konvensjonelle Pap-utstryk i delt prøve-sammenligninger i ulike pasientpopulasjoner og under ulike laboratorieforhold. Det forekom i tillegg signifikant færre ikke-tilfredsstillende tilfeller og SBLB-tilfeller med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass sammenlignet med konvensjonelle Pap-utstryk. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass kan dermed altså brukes som en erstatning for konvensjonelle Pap-utstryk til påvisning av atypiske celler, pre-cancer-lesjoner, livmorhalskreft og alle andre cytologiske kategorier som er definert i Bethesda-systemet.

EVALUERING AV PREPARERING AV BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST-OBJEKTGLASS VED BRUK AV BD PREPMATE-METODEN OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODEN

En prospektiv klinisk multisenterstudie ble utført for å evaluere to endringer av den FDA-godkjente prosedyren for preparering av **BD SurePath**-objektglass. Endringene i den godkjente prosessen for preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass besto i følgende:

- Tillegg av **BD PrepMate**-tilbehøret (**BD PrepMate**-metoden) som automatiserer de første manuelle trinnene i **BD PrepStain**-laboratorieprosessen. **BD PrepMate** blander og fjerner prøven automatisk fra **BD SurePath** Preservative Vials og lagdeler prøven på **BD Density Reagent** i et prøverør.
- Tillegg av den manuelle **BD SurePath**-metoden der man, istedenfor å bruke **BD PrepStain** Slide Processor til cellesuspensjon og objektglassfarging, legger lag av cellesuspensjon manuelt på objektglasset og lar en laboratortekniker farge det.

Denne studien evaluerte over 400 tilfeller i en maskert sammenligning av de to alternative metodene til den nåværende godkjente metoden for preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass. Sammenligningen var basert på morfologiske kriterier og kvalitetskriterier som ble benyttet på objektglass preparert på hver måte. Studiens hovedformål var å:

- Evaluere morfologiske aspekter og kvalitetsaspekter ved **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert ved bruk av **BD PrepMate**-metoden sammenlignet med objektglass preparert med den godkjente metoden for bruk av **BD PrepStain**-systemet (refereres til som **BD PrepStain**-metoden)
- Evaluere morfologiske aspekter og kvalitetsaspekter ved **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert ved bruk av den manuelle **BD SurePath**-metoden sammenlignet med objektglass preparert i henhold til den godkjente **BD PrepStain**-metoden.

Ytterligere formål ved studien var å:

- Fastslå om graden av samsvar mellom den godkjente **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden var større enn forventet bare ved tilfeldigheter.
- Fastslå om graden av samsvar mellom den godkjente **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden var større enn forventet bare ved tilfeldigheter.
- Vurdere prøvetilstrekkeligheten i henhold til standardene i **BD PrepStain**-systemet for preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass ved bruk av **BD PrepMate**-metoden.
- Vurdere prøvetilstrekkeligheten i henhold til standardene i **BD PrepStain**-systemet for klargjøring av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass ved bruk av den manuelle **BD SurePath**-metoden.

BD PREPMATE-TILBEHØR

BD PrepMate er et tilbehør til **BD PrepStain**-systemet som automatiserer to manuelle trinn – prøveblanding og lagdeling – i **BD PrepStain**-laboratorieprosessen. **BD PrepMate** blander prøven grundig og fjerner den nøyaktig fra **BD SurePath** Preservative Vials og lagdeler prøven på **BD Density Reagent** i et prøverør. Et prøvestativ som er forhåndslastet med prøveglass, sprøytepipetter og testrør (som inneholder densitetsvæske), plasseres på instrumentbrettet. Stativet inneholder opptil tolv glass, rør og sprøytepipetter som arrangeres i tre rader à fire. Glass, sprøytepipetter og rør er til engangsbruk. De må bare brukes én gang for å utelukke muligheten for prøvekontaminasjon.

MANUELL BD SUREPATH-METODE

Ved den manuelle **BD SurePath**-metoden brukes en manuell prosedyre for å fordele cellesuspensjonen lagvis på objektglassene og farge preparatet. Innsamling og behandling av gynekologisk prøve er identisk for den manuelle og den godkjente **BD PrepStain**-metoden frem til punktet der **BD PrepStain**-instrumentet brukes.

Ved **BD PrepStain**-metoden plasseres sentrifugerte cellepelletter direkte på **BD PrepStain**-instrumentet for automatisert behandling for å fremstille fargede **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass. I den manuelle **BD SurePath**-metoden tilsettes den sentrifugerte cellepelletten avionisert vann og virvelblandes for å resuspendere og randomisere prøven. Prøven overføres til et sedimenteringskammer montert på et **BD SurePath** PreCoat-objektglass. Når prøven er sedimentert på objektglasset, blir den farget ved bruk av en Papanicolaou-batchfargeprosedyre.

OBJEKTGLASSENES PÅLITELIGHET

Tabell 30 viser objektglassenes pålitelighet i den kliniske studien. Det er viktig å merke seg at studien besto av **tre objektglass per tilfelle**.

Tabell 30 Objektglassenes pålitelighet

	Tilfeller	Objektglass
Totalt antall inkludert i studien	471	1 413
Totalt antall ekskludert fra analysen	-68	-204
Ufullstendig dokumentasjon	-39	-117
Feilpreparerte objektglass	-24	-72
Andre ekskluderingsgrunner *	-5	-15
Totalt antall inkludert i analysen	403	1 209

* Manglende prøver, dupliserte pasientnumre osv.

POPULASJONSDEMOGRAFI

Tabell 31 gir en oversikt over pasientenes aldersdemografi for alle de inkluderte tilfellene i studiepopulasjonen.

Tabell 31 Pasientdemografi

Alder	Antall tilfeller
19 eller yngre	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Totalt	403

Tabell 32 inneholder gjeldende klinisk informasjon, og tabell 33 viser klinisk historikk for alle de inkluderte tilfellene i studiepopulasjonen. Merk at det kunne velges mer enn ett element, så det kan hende at antall tilfeller ikke samsvarer med totalt antall tilfeller i studiepopulasjonen.

Tabell 32 Gjeldende klinisk informasjon

Klinisk informasjon	Antall tilfeller
Regelmessig menstruasjon	241
Uregelmessig menstruasjon	69
Hysterektomi	16
Gravid	9
Etter abort	0
Postnatal	9
Postmenopausal	58
Perimenopausal	1
Svekket immunforsvar	0
Unormal gynekologisk prøve	0
Vaginal utflod	137
Østrogenstatningsterapi	19
Intrauterin prevensjon	2
P-piller/implantat	20
Ingen prevensjon	181
Informasjon ikke tilgjengelig	22

Tabell 33 Klinisk historikk

Historikk	Antall tilfeller
Tidligere unormal cytologi	13
Tidligere unormal blødning	36
Biopsi	3
Tidligere kreft	1
Kjemoterapi	0
Stråling	0
Kolposkopi	9
HIV/AIDS	0
HPV (vortevirus)	0
Herpes	1
Tidligere BTL*	1
Tidligere PID**	57
Ingenting notert	363

* Bilateral sterilisering

** Bekkenbetennelse

STUDIERESULTATER

Formålet med denne studien var å fastslå hvorvidt **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass preparert ved bruk av prosedyrene i **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden kommer gunstig ut ved sammenligning med objektglass preparert ved bruk av den godkjente **BD PrepStain**-metoden. De kliniske dataene viser at objektglass klargjort med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden har morfologi og kvalitet som kan sammenlignes med objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden.

De kliniske dataene viser også at den diagnostiske ytelsen er den samme for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden som for den godkjente **BD PrepStain**-metoden. I tillegg avviker ikke tilstrekkeligheten for objektglassene preparert med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden fra tilstrekkeligheten for objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden. Disse funnene underbygger at **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden er sammenlignbare med den godkjente **BD PrepStain**-metoden.

PRØVEMORFOLOGI OG -KVALITET

Tabell 34 viser resultatene for hovedmålene. Akseptabiliteten til objektglass preparert med hver metode ble evaluert i henhold til de morfologiske kriteriene og kvalitetskriteriene vist i tabellen. For hvert kriterium ble andelen akseptable objektglass beregnet sammen med det korresponderende nøyaktige 95 %-konfidensintervallet.

Tabell 34 Sammenligning av rater og konfidensintervaller (KI) for akseptabilitetskriterier

		Metode for preparering av objektglass					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePath Manuell metode	
		Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI	Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI	Rate (n/N)	Nøyaktig 95 % KI
Evalueringsskriterier	Farging	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Klarhet	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Med kjerne	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Cytologi	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Klyngedannelse	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Cellularitet	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Akseptabilitetsratene for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden er nesten alltid like høye som eller høyere enn for **BD PrepStain**-metoden. I tillegg overlapper de nøyaktige 95 %-konfidensintervallene for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden i hovedsak intervallene fra den godkjente **BD PrepStain**-metoden for hvert kriterium. Dette innebærer at objektglassene som ble preparert med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden, har morfologi og kvalitet som kan sammenlignes med objektglass preparert med den godkjente **BD PrepStain**-metoden. Derfor er prepareringskvaliteten den samme for den godkjente metoden og de to prøvemethodene.

DIAGNOSTISK OVERENSSTEMMELSE

I denne analysen sammenlignes diagnosene for objektglass preparert med de ulike metodene. Siden disse dataene er utledet fra delte prøver, er diagnosematrisene som vises i tabell 35 og 36, basert på parede prøver der hver av metodene for preparering av objektglass (**BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden) sammenlignes med den godkjente **BD PrepStain**-metoden. Ideelt sett skal diagnosen fra objektglass preparert med to metoder være den samme. Dette representeres med antallet objektglass med identiske diagnoser, som vises på hoveddiagonalen i hver tabell.

Det første målet på overensstemmelse er andelen objektglass på hoveddiagonalen og de korresponderende nøyaktige 95 %-konfidensintervallene. Det andre målet på overensstemmelse innhentes fra kappa-verdier, som ble beregnet og testet for hver sammenligning. Testen fastslår om graden av samsvar mellom de to metodene er større enn det som kan forventes bare ved tilfeldigheter. Siden observasjonene er ordnet, er det viktigere å ha observasjoner som ligger på eller nær hoveddiagonalen. Vektete kappaverdier gir større vekt til observasjoner som ligger på eller nær hoveddiagonalen i tabellene.

SAMMENLIGNING AV DEN GODKJENTE BD PREPSTAIN-METODEN OG BD PREPMATE-METODEN

I tabell 35 er antall objektglass på hoveddiagonalen 367 (2 + 334 + 8 + 6 + 5 + 11 + 1), og andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,9107 (367/403) med nøyaktige 95 %-konfidensgrenser på 0,8785 til 0,9366.

Hvis ikke-tilfredsstillende objektglass utelukkes fra tabellen ved å slette første rad og første kolonne, gjenstår 397 objektglass. Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,9194 (365/397) med 95 %-konfidensgrenser på 0,8881 til 0,9442.

Resultatene i tabell 35 indikerer at den godkjente **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden har en høy andel av objektglass med diagnostisk overensstemmelse, noe som vises av andelen objektglass på hoveddiagonalen i tabellen. Vektet kappa-analyse indikerer i tillegg at overensstemmelsen var mye større enn det som kan tilskrives tilfeldigheter alene.

Tabell 35 Krysstabulering av diagnoser fra **BD PrepStain**- og **BD PrepMate**-metoden

		Diagnose fra BD PrepStain-metoden									
		UNSAT	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Totalt
Diagnose fra BD-PrepMate-metoden	UNSAT	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	2	334	2	7	2	0	0	0	0	347
	BCC-RR	0	6	8	0	1	0	0	0	0	15
	Atypia	1	3	2	6	0	0	0	0	0	12
	LSIL	0	3	0	3	5	0	0	0	0	11
	HSIL	0	1	0	1	0	11	0	0	0	13
	DYSPL	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Totalt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

SAMMENLIGNING AV DEN GODKJENTE BD PREPSTAIN-METODEN OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODEN

I tabell 36 er antallet objektglass på hoveddiagonalen 353 (3 + 315 + 6 + 10 + 7 + 11 + 1). Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,8759 (353/403). De nøyaktige binomiale 95 %-konfidensgrensene for denne andelen er 0,8397 til 0,9065.

Hvis ikke-tilfredsstillende objektglass utelukkes fra tabellen ved å slette første rad og første kolonne, gjenstår 398 objektglass. Andelen objektglass på hoveddiagonalen er 0,8794 (350/398) med 95 %-konfidensgrenser på 0,8433 til 0,9097. Resultatene i tabell 36 indikerer at den godkjente **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden har en høy andel av objektglass med diagnostisk overensstemmelse, noe som vises av andelen objektglass på hoveddiagonalen i tabellen. Vektet kappa-analyse indikerer i tillegg at overensstemmelsen var mye større enn det som kan tilskrives tilfeldigheter alene. Derfor er den diagnostiske ytelsen den samme for den godkjente metoden og de to prøvemethodene.

Tabell 36 Krysstabulering av diagnoser fra **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden

		Diagnose fra BD PrepStain-metoden									
		UNSAT	WNL	BCC-RR	Atypia	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Totalt
Diagnose fra manuell metode	UNSAT	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	0	25
	Atypia	0	12	4	10	0	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Totalt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

OBJEKTGLASSENES TILSTREKKELIGHET

Objektglassenes tilstrekkelighet ble evaluert for begge prepareringsmetodene. Dataene ble analysert ved bruk av en tosidig McNemar-test.¹⁸

Tabell 37 viser tilstrekkelighetsresultatene ved sammenligning av den godkjente **BD PrepStain**-metoden og **BD PrepMate**-metoden.

Tabell 37 Tilstrekkelighetsresultater for objektglass fra **BD PrepMate**- og **BD PrepStain**-metoden

		Resultat for BD PrepStain-metoden		
		SAT eller SBLB	UNSAT	
Resultat for BD-PrepMate-metoden	SAT eller SBLB	398	3	401
	UNSAT	0	2	2
		398	5	403

Tabell 38 viser tilstrekkelighetsresultatene ved sammenligning av den godkjente **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden.

Tabell 38 Tilstrekkelighetsresultater for objektglass fra den manuelle **BD SurePath**-metoden og **BD PrepStain**-metoden

		Resultat for BD PrepStain-metoden		
		SAT eller SBLB	UNSAT	
Resultat for manuell BD SurePath-metode	SAT eller SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Disse to sammenligningene viser at **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metoden ikke avviker fra den godkjente **BD PrepStain**-metoden med hensyn til objektglasstilstrekkelighet.

DIREKTE-TIL-GLASS-STUDIE

Etter den opprinnelige FDA-godkjenningen av **BD PrepStain**-systemet ble det utført en stor multisenterstudie for å evaluere **BD PrepStain**-systemet brukt som tiltenkt med direkte-til-glass-prøver. I de tidligere kliniske studiene ble det benyttet en delt prøve-metode der prøven først ble brukt til å fremstille et konvensjonelt Pap-utstrykobjektglass, mens resten av prøven ble tilsatt til **BD SurePath** Collection Fluid og behandlet med **BD PrepStain**-systemet for å fremstille et **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass. Det er godt dokumentert at delt prøve-design fører til undervurdering den faktiske ytelsen til testen som er preparert fra det gjenværende celled materialet.¹²

Denne studien sammenlignet ytelsen til **BD SurePath**-objektglass fremstilt fra direkte-til-glass-prøver med konvensjonelle Pap-utstryk. Resultatene med **BD SurePath** ble sammenlignet med resultater fra en historisk kohort av konvensjonelle Pap-utstryk. Studien evaluerte spesifikt hvorvidt **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglass forbedret påvisningen av høygradige skvamøse intraepitale lesjoner (HSIL), adenocarcinoma in-situ og kreft (HSIL+). Alle tilgjengelige biopsidata ble samlet inn for begge objektglasspopulasjonene.

BD SurePath-populasjonen besto av 58 580 objektglass innhentet prospektivt fra 57 klinikker som hadde konvertert nesten 100 % fra innhenting av konvensjonelle Pap-utstryk til **BD SurePath**-prøveinnhenting. Prøvene som ble innhentet ved disse klinikkene, ble sendt til tre kliniske steder for behandling.

Den konvensjonelle populasjonen besto av 58 988 objektglass fra de samme klinikkene som **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene. Denne historiske populasjonen ble innhentet ved å starte med de nyeste objektglassene fra før klinikken konverterte til **BD SurePath**, og deretter bakover i tid til den konvensjonelle populasjonen og **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasspopulasjonen hadde omtrent samme antall.

Resultatene fra denne studien viste en påvisningsrate for HSIL+ på 405/58 580 for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene sammenlignet med 248/58 988 for de konvensjonelle objektglassene, noe som gir påvisningsrater på henholdsvis 0,691 % og 0,420 % (se tabell 39). For disse kliniske stedene og disse studiepopulasjonene indikerer dette en økning på 64,4 % ($p < 0,00001$) i påvisning av HSIL+-lesjoner for **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglassene.

Tabell 39 Sammenligning av påvisningsrater per sted
HSIL+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	HSIL+	Prosent (%)	Totalt	HSIL+	Prosent (%)
1	41 274	216	0,523	40 735	300	0,736
2	10 421	19	0,182	10 676	78	0,731
3	7 293	13	0,178	7 169	27	0,377
Totalt	58 988	248	0,420	58 580	405	0,691

LSIL+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	LSIL+	Prosent (%)	Totalt	LSIL+	Prosent (%)
1	41 274	765	1,853	40 735	1 501	3,685
2	10 421	96	0,921	10 676	347	3,250
3	7 293	99	1,357	7 169	127	1,772
Totalt	58 988	960	1,627	58 580	1 975	3,371

ASCUS+

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	ASCUS+	Prosent (%)	Totalt	ASCUS+	Prosent (%)
1	41 274	1 439	3,486	40 735	2 612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7 293	276	3,784	7 169	285	3,975
Totalt	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Ikke tilfredsstillende

Sted	Konvensjonell			BD SurePath		
	Totalt	UNSAT+	Prosent (%)	Totalt	UNSAT+	Prosent (%)
1	41 274	132	0,320	40 735	37	0,091
2	10 421	163	1,564	10 676	89	0,834
3	7 293	20	0,274	7 169	4	0,056
Totalt	58 988	315	0,534	58 580	130	0,222

Merk: Variasjoner i ytelse fra sted til sted forventes. Hvert laboratorium må overvåke kvaliteten på sitt arbeid nøye

REFERANSER

- Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004
- Bishop JW: Comparison of the CytoRich System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. Acta Cytol 1997; 41:15–23
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. Acta Cytol 1998; 42:189–197
- Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417–422
- Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standardization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176–185
- Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171–177
- McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. Acta Cytol 1996; 40:107–119
- Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. Acta Cytol 1996; 40:496–500
- Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. Acta Cytol 1997; 41:24–29
- Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1.800.638.2041
- Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. Am J Epidemiol 1987; 125:672–678
- Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. Acta Cytol 1998; 42:178–184
- McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12:153–7
- Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. J Fam Pract 1995; 40:57–62
- College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995
- Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. Acta Cytol 1995; 39:631–642
- Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. Acta Cytol 1993; 37:776
- Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

Teknisk service og støtte: ta kontakt med din lokale BD-representant eller gå til www.bd.com.



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Produzovateľ / Gyártó / Fabbrikante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirkir / Producent / Producător / Производител / Výrobca / Produzovateľ / Tillverkare / Üretici / Виробник / 生产厂商
 Use by / Използвайте до / Spotřebujte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / 사용 기한 / Upotrijebiti do / Felhasználásig dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlijetot līdz / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotřebiti do / Använd före / Son kulanma tarihi / Використати доліне / 使用截止日期
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = konec měsíce)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutning af måned)
 JJJJ-MM-TT / JJJJ-MM (MM = Monatsende)
 EEEE-MM-HH / EEEE-MM (MM = τέλος του μήνα)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fin del mes)
 AAAA-KK-PP / AAAA-KK (KK = kuu lõpp)
 AAAA-MM-JJ / AAAA-MM (MM = fin du mois)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj mjeseca)
 ÉÉÉÉ-HH-NN / ÉÉÉÉ-HH (HH = hónap utolsó napja)
 AAAA-MM-GG / AAAA-MM (MM = fine mese)
 ЖЖЖЖ-АА-КК / ЖЖЖЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 YYYY-MM-DD/YYYY-MM (MM = 월말)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mês do ano)
 GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = fim do mês)
 AAAA-LL-ZZ / AAAA-LL (LL = sfârșitul lunii)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конце месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluttet av måneden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)
 YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)



Catalog number / Каталоген номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalooginumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Katalor nómipi / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalogové číslo / Kataloški broj / Katalog numarası / Номер за каталогом / 目录号



Authorized Representative in the European Community / Оторизиран представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autorisierter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft / Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα / Representante autorizado en la Comunidad Europea / Volitatud esindaja Euroopa Nõukogus / Représentant autorisé pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәклетті екін / 유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliojasis atstovas Europos Bendrijėje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autoryzowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Representante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavništvo u Evropskoj uniji / Autoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС / 欧洲共同体授权代表



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostika meditsiiniparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnostikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisai / Medicinas įrešcos, ko lieto in vitro diagnostika / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medisinsk utstyr / Urządzenie medyczne do diagnostyki in vitro / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro / Медицинский прибор для диагностики in vitro / Medicinska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / In Vitro Diyagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμός θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Temperaturany shekrej / 온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sicaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-code (lot) / Batch-Code (Charge) / Κωδικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kood / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / 배치 코드(로트) / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot nummer / Batch-code (parti) / Kod partii (serie) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serie / Partinummer (Lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії / 批号 (亚批)



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečně množství pro <n> testů / Ineholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Küllaldane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenuto sufficiente per <n> test / <n> тесттері үшін жеткілікті / <n> 테스트가 충분히 포함됨 / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Inholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmaze içerir / Вистачить для аналізу: <n> / 足够进行 <n> 次检测



Consult Instructions for Use / Направете справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeda kasutusjuhendit / Consulter la notice d'emploi / Koristi upute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / 사용 지침 참조 / Skaityti naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



Do not reuse / Не използвайте отново / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyyszer használandó / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiți / Не использовать повторно / Nepoužívajte opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullanmayın / Не використовувати повторно / 请勿重复使用



Serial number / Сериен номер / Sériové číslo / Seriennummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / N° de serie / Seerianumber / Numéro de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sérjas numurs / Serie nummer / Numer seryjny / Número de série / Număr de serie / Серийный номер / Seri numarası / Номер серії / 序列号



For IVD Performance evaluation only / Само за оценка качеството на работа на IVD / Pouze pro vyhodnocení výkonu IVD / Kun til evaluering af IVD ydelse / Nur für IVD-Leistungsbewertungszwecke / Μόνο για αξιολόγηση απόδοσης IVD / Sólo para la evaluación del rendimiento en diagnóstico in vitro / Ainult IVD seadme hindamiseks / Réserve à l'évaluation des performances IVD / Samo u znanstvene svrhe za In Vitro Dijagnostiku / Kizárólag in vitro diagnosztikához / Solo per valutazione delle prestazioni IVD / Жасанды жағдайда «пробирка ішінде» диагностикада тек жұмысты бағалау үшін IVD 성능 평가에 대해서만 사용 / Tik IVD prietaisų veikimo charakteristikoms tikrinti / Vienigi IVD darbības novērtēšanai / Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso esclusivo para avaliacão de IVD / Numai pentru evaluarea performanței IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirilmesi için / Тільки для оцінювання якості діагностики in vitro / 仅限 IVD 性能评估



For US: "For Investigational Use Only" / Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiiri / Limite inférieure de température / Najniža dozvoljena temperatura / Alsó hőmérsékleti határ / Limite inferiore di temperatura / Температураның төменгі рұқсат шегі / 하한 온도 / Žemiausia laikymo temperatūra / Temperatūras zemākā robeža / Laagste temperatuurlimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controlla / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolè / Kontrolle / Controle / Controla / Control / kontroll / Контроль / 对照



Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positive kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitiv kontrol / Controlla positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitivná kontrola / Positive controle / Kontrola dodatnia / Controlla positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивный контроль / 阳性对照试剂



Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negative kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontrol / Controlla negativo / Негативтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negativá kontrola / Negative controle / Kontrola ujemna / Controlla negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативный контроль / 阴性对照试剂



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизација: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismethod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d'éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módsszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизација әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethylenoxide / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизацији: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmethod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: этиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷

Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringmetode: bestråling / Sterilisationsmethode: Bestrahlung / Μέθοδος αποστείρωσης: ακτινοβολία / Método de esterilización: irradiación / Steriliseerimismeetod: kiirgus / Méthode de stérilisation : irradiation / Metoda sterilizacije: zračenje / Sterilizálás módszere: besugárzás / Metodo di sterilizzazione: irradiazione / Стерилизация әдісі – сәуле түсіру / 소독 방법: 방사 / Sterilizavimo būdas: radiacija / Sterilizēšanas metode: apstarošana / Gesteriliseerd met behulp van bestraling / Steriliseringmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metoda de sterilizare: radiație / Метод стерилизации: облучение / Metoda sterilizácie: ožarovanie / Metoda sterilizacije: ozračevanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилизації: опроміненням / 灭菌方法: 辐射



Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Biologilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiai veszélyes / Rischio biologico / Биологиялык төүөкөлдөр / 생물학적 위험 / Biologinis pavojus / Biologiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Биологічна небезпека / 生物学风险



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si příloženou dokumentaci! / Forsiktig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatus! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dêmesio, žiūrėkite pridėdamas dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Vystraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažňal! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, bilirlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацию / 小心, 请参阅附带文档。



Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrense / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiiri / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның рұқсат етілген жоғарғы шегі / 상한 온도 / Aukščiausia laikymo temperatūra / Augšējā temperatūras robeža / Hoogste temperatuurlimiet / Øvre temperaturgrense / Górna granica temperatury / Limite máximo de temperatura / Limită maximă de temperatură / Верхний предел температуры / Horná hranica teploty / Gornja granica temperature / Øvre temperaturgräns / Sicaklık üst sınırı / Максимальная температура / 温度上限



Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevars tørt / Trocklagern / Φυλάξτε το στεγνό / Mantener seco / Hoida kuivas / Conserver au sec / Držati na suhom / Száraz helyen tartandó / Tenere all'asciutto / Құрғақ күйінде ұста / 건조 상태 유지 / Laikykite sausi / Uzglabāt sausu / Droog houden / Houdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávať v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras tørt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Беретти від вологи / 请保持干燥



Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmehurzeit / Ώρα συλλογής / Hora de recogida / Kogumisaeg / Heure de prélèvement / Sati prikupljanja / Mintavétel időpontja / Ora di raccolta / Жинау уақыты / 수집 시간 / Paėmimo laikas / Savākšanas laiks / Verzameltijd / Tid föravtaging / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odboru / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplana zamani / Час забору / 采集时间



Peel / Обелете / Otevfete zde / Äbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ўстиңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plešti čia / Atflimēt / Schillen / Trekk av / Oderwaç / Destacar / Se dezliprește / Odkleint / Odrhните / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下 / Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διήτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforálás / Perforazione / Tecik tescy / 찢히전 / Perforacija / Perforăcija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорация / 穿孔



Do not use if package damaged / Не използвайте, ако опаковката е повредена / Nepoužívejte, je-li obal poškozený / Må ikke anvendes hvis emballagen er beskadiget / Inhal beschädigter Packungnicht verwenden / Μη χρησιμοποιείτε εάν η συσκευασία έχει υποστεί ζημιά. / No usar si el paquete está dañado / Mitte kasutada, kui pakend on kahjustatud / Ne pas l'utiliser si l'emballage est endommagé / Ne koristiti ako je oštećeno pakiranje / Ne használja, ha a csomagolás sérült / Non usare se la confezione è danneggiata / Ереп пакет бүзылган болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakutė pažeista, nenaudoti / Nelietot, ja iepakojums bojāts / Niet gebruiken indien de verpakking beschadigd is / Må ikke brukes hvis pakke er skadet / Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone / Não usar se a embalagem estiver danificada / A nu se folosi dacă pachetul este deteriorat / Не использовать при повреждении упаковки / Nepoužívať, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженної упаковки / 如果包装破损, 请勿使用



Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přilísnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgukest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Övja a melegtől / Tenere lontano dal calore / Салқын жерде сақта / 열을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no karstuma / Beschermen tegen warmte / Må ikke utsettes for varme / Przechowywać z dala od źródła ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не награвать / Uchovávať mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isidan uzak tutun / Беретти від дії тепла / 请远离热源



Cut / Срезете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Keciiz / 잘라내기 / Kirpti / Nogriest / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupați / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Pozpizati / 剪下



Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmdatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаган тизбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato praveatking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Datum odboru / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplana tarihi / Дата забору / 采集日期



μL/test / μL/тест / μL/Test / μL/εξέταση / μL/prueba / μL/teszt / μL/테스트 / мкл/тест / μL/tyrimas / μL/pārbaude / μL/teste / мкл/анализ / μL/检测



Keep away from light / Пазете от светлина / Nevystavujte světlu / Må ikke udsættes for lys / Vor Licht schützen / Κρατήστε το μακριά από το φως / Mantener alejado de la luz / Hoida eemal valgukest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svetla / Fény nem érheti / Tenere al riparo dalla luce / Қараңғыланған жерде ұста / 빛을 피해야 함 / Laikyti atokiau nuo šilumos šaltinių / Sargāt no gaismas / Niet blootstellen aan zonlicht / Må ikke utsettes for lys / Przechowywać z dala od źródła światła / Manter ao abrigo da luz / Feriti de lumină / Хранить в темноте / Uchovávať mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Беретти від дії світла / 请远离光线



Hydrogen gas generated / Образован в водород газ / Možnost úniku plyného vodíku / Frembringer hydrogen / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadržji hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтөрес сүтері пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdenradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Osloada se vodonik / Genererad vätegas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакция з виділенням водню / 会产生氢气



Patient ID number / ИД номер на пациента / ID pacienta / Patientens ID-nummer / Patienten-ID / Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς / Número de ID del paciente / Patsiendi ID / No d'identification du patient / Identifikacjski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялык нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identificatienummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacienta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarasi / Идентификатор пациента / 患者标识号



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrnná manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın. / Тендітна, звертатися з обережністю / 易碎, 小心轻放



 TriPath Imaging, Inc.
780 Plantation Drive
Burlington, NC 27215 USA

 Benex Limited
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin, Ireland

Australian Sponsor:
Becton Dickinson Pty Ltd.
4 Research Park Drive
Macquarie University Research Park
North Ryde, NSW 2113
Australia

U.S. Patent Number: 8,617,895

Rovers and Cervex-Brush are registered trademarks of Rovers Medical Devices B.V.
Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.
© 2017 BD. BD, the BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company.