

REF 491313	BD PrepMate Consumables Kit
REF 491311	BD PrepStain Consumables Kit
REF 491312	BD PrepStain Consumables Kit – Japan

TILSIGTET BRUG

BD PrepStain-systemet (tidligere AutoCyte PREP System) er en væskebaseret, tyndt lags celleklargøringsproces. **BD PrepStain**-systemet bruges til fremstilling af objektglas til **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, der er beregnet som erstatning for konventionelle gynækologiske Pap-smears. **BD SurePath**-objektglas (tidligere AutoCyte PREP-objektglas) er beregnet til brug ved screening for og detektion af cervical cancer, præcancerøse læsioner, atypiske celler og alle andre cytologiske kategorier som defineret af Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses.¹

BD SurePath Preservative Fluid (konserveringsvæske) er et velegnet indsamlings- og transportmedium til gynækologiske prøver, der skal analyseres med **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Q^x og *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x Amplified DNA Assays (amplificeret DNA-analyse). Se indlægssedlerne til analyserne for at få oplysninger om, hvordan **BD SurePath** Preservative Fluid bruges til at klargøre prøver til brug med disse analyser.

RESUMÉ OG FORKLARING

BD PrepStain-systemet konverterer en flydende suspension af en cervical celleprøve til et adskilt farvet, homogent tyndt cellelag, mens diagnostiske celleklynger bibeholdes.²⁻⁹ Processen omfatter cellekonservering, randomisering, berigelse af diagnostisk materiale, pipettering, sedimentering, farvning og påsætning af dækglasser for at fremstille et **BD SurePath**-objektglas til brug ved cytologisk rutinescreening og kategorisering som defineret af Bethesda System.¹ **BD SurePath**-objektglasset giver en velkonserveret population af farvede celler inden for en cirkel med en diameter på 13 mm. Lufttørningsartefakter, der dækker overlappende cellulært materiale og debris, elimineres i det store og hele. Antallet af hvide blodlegemer bliver signifikant reduceret, hvilket giver mulighed for lettere visualisering af epitelceller, diagnostisk relevante celler og infektiøse organismer.

BD SurePath-processen begynder med, at uddannet medicinsk personale tager en gynækologisk prøve ved hjælp af en anordning til prøvetagning af børstetypen (f.eks. Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss - Nederlandene) eller en endocervikal børste/plastspatel (f.eks. Cytobrush Plus GT og Pap Perfect-spatel, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) med aftageligt hoved. I stedet for at udstryge celler indsamlet med prøvetagningsanordningerne på et objektglas adskilles hele anordningens hoved fra håndtaget og anbringes i et glas med **BD SurePath** Preservative Fluid. Der sættes låg og etiket på glasset, som sendes med tilhørende dokumenter til laboratoriet til behandling. Hovedet på prøvetagningsanordningen fjernes aldrig fra glasset med konserveringsvæsken med den indsamlede prøve.

På laboratoriet vortex-blandes* den konserverede prøve, hvorefter den overføres til **BD Density Reagent** (densitetsreagens). Et berigelsestrin, der omfatter sedimentering ved hjælp af centrifugering gennem **BD Density Reagent**, fjerner delvis ikke-diagnostisk debris og overskydende inflammatoriske celler fra prøven. Efter centrifugering resuspenderes cellepellet'en, hvorefter suspensionen blandes og overføres til et **BD Settling Chamber** (bundfældningskammer) monteret på et **BD SurePath** PreCoat-objektglas. Cellerne sedimenteres ved tyngdekraft, hvorefter de farves ved hjælp af en modificeret Papanicolaou-farvningsprocedure. Objektglasset renses med xylen eller en xylenstatning og forsynes med dækglasser. De celler, der forekommer inden for en cirkel på 13 mm, undersøges under mikroskop af uddannede cytoteknikere og patologer med adgang til anden relevant baggrundsinformation om patienten.

*Bemærk: Til ekstra test kan aliquoten på op til 0,5 mL udtages efter dette omrystningsstrin i **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas.

BEGRÆNSNINGER

- Gynækologiske prøver til præparater, der anvender **BD PrepStain**-systemet, skal indsamles ved hjælp af en anordning til prøvetagning af børstetypen eller en endocervikal børste/plastspatel med aftageligt hoved i henhold til den procedure for prøvetagning, som producenten har angivet. Træspatler må ikke bruges sammen med **BD PrepStain**-systemet. En endocervikal børste/plastspatel, der ikke kan afmonteres, må ikke bruges sammen med **BD PrepStain**-systemet.
- Uddannelse forestået af autoriserede personer er en forudsætning for fremstillingen og evalueringen af **BD SurePath**-objektglas. Cytoteknikere og patologer vil blive uddannet i vurdering af morfologi på **BD SurePath**-objektglas. Uddannelsen vil omfatte en færdighedsprøve. Laboratoriekunder får adgang til at anvende objektglas til instruktionsbrug og testsæt. BD Diagnostics yder også hjælp i forbindelse med klargøring af uddannelsesobjektglas fra den enkelte kundes egne patientpopulationer.
- BD PrepStain**-systemet vil kun fungere korrekt, hvis der udelukkende anvendes materialer, der understøttes eller anbefales af BD Diagnostics til brug sammen med **BD PrepStain**-systemet. Anvendte materialer og produkter skal bortskaffes korrekt i overensstemmelse med institutionens regler og den gældende lovgivning.
- Alle materialer er kun beregnet til engangsbrug og kan ikke genbruges.
- Der kræves en mængde på 8,0 ± 0,5 mL af den prøve, som er indsamlet i **BD SurePath** Collection Vial til **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas.

ADVARSLER OG FORSİGTİGHEDSREGLER

Cytologiske prøver kan indeholde smitsomme stoffer. Brug særligt arbejdstøj, egnede beskyttelseshandsker og briller/ansigtsskærm. Følg de relevante forsigtighedsregler for biologisk risikomateriale ved håndtering af prøver.

BD SurePath Preservative Fluid indeholder en vandig opløsning af denatureret ethanol. Blandingen indeholder små mængder methanol og isopropanol. Må ikke indtages.

Advarsel



H226 Brandfarlig væske og damp.

P233 Hold beholderen tæt lukket. **P280** Bær beskyttelseshandsker/ beskyttelsestøj/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse. **P303+P361+P353** VED KONTAKT MED HUDEN (eller håret): Alt tilsmudset tøj tages straks af. Skyl/ brus huden med vand. **P403+P235** Opbevares på et godt ventileret sted. Opbevares køligt. **P501** Indholdet/holderen bortskaffes i henhold til alle lokale, regionale, nationale og internationale regulativer.

BD Density Reagent indeholder natriumazid. Må ikke indtages.

Advarsel



H302 Farlig ved indtagelse.

P264 Vask grundigt efter brug. **P301+P312** I TILFÆLDE AF INDTAGELSE: I tilfælde af ubehag, ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. **P501** Indholdet/holderen bortskaffes i henhold til alle lokale, regionale, nationale og internationale regulativer.

BD EA/OG Combo Stain indeholder methanol og eosin Y D&C rød farve. Må ikke indtages.

Farligt



H225 Meget brandfarlig væske og damp. **H312+H332** Farlig ved hudkontakt eller indånding. **H370** Forårsager organskader.

P264 Vask grundigt efter brug. **P280** Bær beskyttelseshandsker/ beskyttelsestøj/øjenskyttelse/ansigtsbeskyttelse. **P312** I tilfælde af ubehag, ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. **P403+P235** Opbevares på et godt ventileret sted. Opbevares køligt. **P501** Indholdet/ beholderen bortskaffes i henhold til alle lokale, regionale, nationale og internationale regulativer.

FORHOLDSREGLER

- *In vitro*-diagnostik.
- Kun til professionel brug.
- God laboratoriepraksis skal følges, og alle procedurer for brugen af **BD PrepStain**-systemet skal nøje overholdes.
- Reagenser bør opbevares ved stuetemperatur (15–30 °C) og anvendes inden deres udløbsdato for at sikre korrekt ydeevne. Opbevaringsbetingelserne for **BD SurePath** Preservative Fluid uden cytologiske prøver er op til 36 måneder fra fremstillingsdatoen ved stuetemperatur (15 til 30 °C). Grænsen for opbevaring af **BD SurePath** Preservative Fluid med cytologiske prøver er 6 måneder ved køleskabstemperatur (2–10 °C) eller 4 uger ved stuetemperatur (15–30 °C). **BD SurePath** Preservative Fluid indeholdende cytologiske prøver, der er beregnet til brug med **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x Amplified DNA Assays, kan opbevares og transporteres i op til 30 dage ved 2–30 °C, inden de overføres til fortyndingsglassene til den væskebaserede cytologiske prøve (LBC) til **BD ProbeTec** Q^x Amplified DNA Assays.
- Undgå sprøjt eller aerosoldannelse. Brugere skal anvende passende hånd-, øjen- og beklædningsbeskyttelse.
- **BD SurePath** Preservative Fluid er testet for antimikrobiel effektivitet mod: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* og *Aspergillus niger* og blev fundet effektiv. **BD SurePath** Preservative-prøver, der blev inokuleret med 10⁶ CFU/mL organismer af hver art, gav ingen vækst efter inkubation under standardbetingelser i 14 dage (28 dage for *Mycobacterium tuberculosis*). Universelle forsigtighedsregler for sikker håndtering af biologiske væsker skal imidlertid altid overholdes.
- Manglende overholdelse af de anbefalede procedurer som angivet i brugervejledningen for **BD PrepStain**-systemet kan kompromittere effektiviteten.

VALGFRI UDTAGNING AF ALIQUOT

- Den mængde, der er i glasset med **BD SurePath** Preservative Fluid, er tilstrækkelig til, at der kan udtages op til 0,5 mL homogen blanding af celler og væske til ekstra test inden **BD SurePath** Liquid-based Pap Test og stadig have en tilstrækkelig mængde tilbage til være i stand til at foretage en Pap-test.
- Selv om intet peger på, at udtagning af en aliquot fra **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial påvirker kvaliteten af prøven til cytologisk test, kan der i sjældne tilfælde forekomme en fejlallokering af tilhørende diagnostisk materiale i forbindelse med denne proces. Sundhedspersonalet kan være nødt til at tage en ny prøve, hvis resultaterne ikke korrelerer med patientens kliniske baggrund. Derudover omfatter cytologi andre kliniske områder end test for seksuelt overførte sygdomme, hvilket betyder, at aliquotudtagning ikke nødvendigvis er velegnet i forbindelse med alle kliniske situationer. Om nødvendigt kan der udtages en separat prøve til test for seksuelt overførte sygdomme i stedet for at udtage en aliquot fra **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial.
- Udtagning af aliquoter fra prøver med lavt celleindhold kan medføre, at der er utilstrækkeligt materiale i **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial til klargøring af en tilfredsstillende **BD SurePath** Pap Test.
- Aliquot skal udtages, inden behandling af **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Der må kun udtages én aliquot fra **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial, inden **BD SurePath** Liquid-based Pap Test udføres, uanset aliquotens volumen.

Procedure

1. For at sikre en homogen blanding skal **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial vortex-blandes i 10–20 sekunder, og aliquoten på 0,5 mL skal udtages inden for ét minut efter blandingen.

2. Til udtagningen af aliquoten skal der anvendes en polypropylenpipettespids med aerosolfilter, som har en passende størrelse i forhold til den mængde, der skal udtages. *Bemærk:* Der må ikke anvendes serologiske pipetter. God laboratoriepraksis skal følges for at forhindre, at der indføres forurenende stoffer i **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial eller i aliquoten. Udtagning af aliquoten skal udføres på et passende sted uden for et område, hvor der udføres amplifikation.
3. Undersøg aliquotmaterialet visuelt i pipetten for tegn på store partikler eller halvfast stoffer. Hvis der findes tegn på sådanne materialer under udtagning af aliquoten, bør alt materialet returneres til prøvehætteglasset, og prøven diskvalificeres til ekstra test inden udførelsen af Pap-testen.
4. Oplysninger om behandling af aliquoten ved hjælp af **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x Amplified DNA Assays (amplificeret DNA-analyse) findes på indlægssedlerne fra producenten af analysen.

OPBEVARING

Opbevaringsbetingelserne for **BD SurePath** Preservative Fluid uden cytologiske prøver er op til 36 måneder fra fremstillingsdatoen ved stuetemperatur (15–30 °C).

BD SurePath Preservative Fluid med cytologiske prøver kan opbevares i op til 6 måneder ved køleskabstemperatur (2–10 °C) eller 4 uger ved stuetemperatur (15–30 °C).

BD SurePath Preservative Fluid (konserveringsvæske) indeholdende cytologiske prøver, der er beregnet til brug med **BD ProbeTec** CT Q^x og GC Q^x amplificeret DNA-analyse, kan opbevares og transporteres i op til 30 dage ved 2–30 °C, inden de overføres til fortyndingsglassene til væskebaserede cytologiske prøve (LBC) til **BD ProbeTec** Q^x amplificeret DNA-analyse.

NØDVENDIGE MATERIALER

Der henvises til brugervejledningen til **BD PrepStain** Slide Processor for fuldstændig information med hensyn til reagenser, komponenter og tilbehør. Ikke alle materialer, der er angivet nedenfor, er påkrævede for at klargøre **BD SurePath**-objektglas manuelt (uden brug af **BD PrepStain** Slide Processor).

Vedlagte materialer

- **BD PrepStain** Slide Processor
- **BD SurePath** Collection Vial (opsamlingshætteglas til konserveringsvæske) (inkluderer **BD SurePath** Preservative Fluid)
- Cervikale prøvetagningsanordning(er) med aftageligt hoved
- **BD** Density Reagent (densitetsreagens)
- **BD** Syringing Pipettes (sprøjtetpipetter)
- **BD** Settling Chambers (bundfældningskamre)
- **BD** Cytology Stain Kit (farvningskit)
- **BD SurePath** PreCoat Slides (objektglas)
- **BD** Centrifuge Tubes (centrifugeglas)
- Racks til objektglas og glas
- **BD PrepStain** Transfer Tips
- **BD** Aspirator Tips (sugespidser)

Nødvendige materialer, der ikke er vedlagt

- Vortex-mixer
- Deioniseret vand (pH 7,5 til 8,5)
- **BD** Alcohol Blend Rinse (alkoholblandingsvæske) eller Isopropanol og alkohol af reagentstype
- Klareringsmiddel, monteringsmedia og dækglass af glas

DIAGNOSTISK FORTOLKNING OG PRÆPARATTILSTRÆKKELIGHED

Efter **BD** Diagnostics-autoriseret brugeruddannelse på **BD PrepStain**-systemet og **BD SurePath**-objektglas gælder de cytologiske diagnostiseringskriterier i Bethesda System, der aktuelt anvendes i cytologilaboratorier for konventionelle Pap smears, for **BD SurePath**-objektglas.¹ Retningslinjer, der anbefales i Bethesda 2001-rapporteringssystemet, omhandler væskebaserede præparater og definerer, hvordan tilstrækkelig cellularitet bestemmes specifikt for disse præparater.

Ved fravær af anormale celler betragtes et præparat som utilfredsstillende, hvis en eller flere af følgende betingelser er til stede:

- (1) Utilstrækkeligt antal diagnostiske celler (færre end 5.000 pladeepitelceller pr. præparat). Følgende er de anbefalede procedurer for estimering af antallet af velbevarede pladeepitelceller på **BD SurePath**-objektglas:
- For hver mikroskopmodel, der anvendes ved screening, gennemgås producentens brugervejledning for mikroskopet, eller mikroskopets producent kontaktes for at bestemme arealet af synsfeltet, når det foretrukne okular og 40x-objektivet anvendes. Alternativt beregnes feltets areal ved brug af et hæmocytometer eller tilsvarende måleskala for mikroskopiobjektglas (feltareal = πr^2 , hvor r er feltets radius).
 - Det minimale, gennemsnitlige antal celler pr. felt i 40x-objektivet bør bestemmes ved at dividere det omtrentlige celledepositionsareal på 130 mm² for **BD SurePath**-objektglasset med feltarealet for det specifikke mikroskop. Det resulterende tal divideres derefter med celleminimummet på 5.000. Det resulterende tal er det anbefalede minimale gennemsnitsantal for epitelceller i synsfeltet på 40x-objektiv. Skriv dette antal ned, og opbevar det til brug som rutinerference for cytotechnikerne. Retningslinjerne i Bethesda 2001 angiver det omtrentlige antal celler pr. felt for et 13 mm-præparat.
 - Mindst ti felter skal tælles vandret og lodret langs centrum i præparatets diameter.
 - Som en praktisk måde til at bedømme cellularitet kan makroskopisk evaluering af den visuelle tæthed af det farvede præparat anvendes til at kontrollere tilstrækkeligheden af kørsler af præparatproduktioner. Der findes imidlertid ingen erstatning for cytotechnikerens primære mikroskopiske evaluering under screeningsprocessen.

- (2) 75 % eller mere af de cellulære komponenter skjules af inflammation, blod, bakterier, mucus eller artefakter, der udelukker cytologisk fortolkning af objektglasset.

Alle anormale eller tvivlsomme screeningsobservationer bør henvises til en patolog til gennemsyn og diagnose. Patologen skal notere alle diagnostisk signifikante cellemorfologiske ændringer.

FUNKTIONSDATA: RAPPORTERING AF KLINISKE UNDERSØGELSER

Første Split-Sample-undersøgelse

BD Diagnostics (tidligere TriPath Imaging) gennemførte en prospektiv, maskeret, split-sample, matched-pair klinisk undersøgelse på flere forsøgssteder for at sammenligne de diagnostiske resultater af **BD SurePath**-objektglas fremstillet med **BD PrepStain**-systemet med konventionelt præparerede Pap-smears. Formålet med undersøgelsen var at vurdere effektiviteten af **BD SurePath Liquid-Based Pap Test** sammenlignet med den konventionelle Pap-smear til detektion af cervical cancer, præ-cancerøse læsioner og atypiske celler hos forskellige patientpopulationer og under forskellige laboratorieforhold. Tilstrækkelighed blev også vurderet for begge præparater.

I henhold til anbefalingerne i FDA-dokumentet "Points to Consider" for Cervical Cytology Devices¹⁰ blev de konventionelle Pap-smears klargjort først, hvorefter den resterende prøve, der var blevet tilbage på prøvetagningsanordningen af børstetypen, blev anbragt i et **BD SurePath Preservative Fluid Collection Vial**.

Efter transport til laboratoriet blev hver af de konserverede cellesuspensioner behandlet i henhold til protokollen for **BD PrepStain**-systemet. Det resulterende **BD SurePath**-objektglas og det matchende, konventionelle Pap-smear-objektglas blev screenet manuelt og diagnosen stillet uafhængigt ved brug af diagnostiske kategorier i overensstemmelse med The Bethesda System. På hvert forsøgssted evaluerede en patolog alle anormale objektglas.

I overensstemmelse med Shatzkin-metoden¹¹ anvendte denne undersøgelse en uafhængig patolog som reference på et udpeget henvisningssted, som gennemgik alle anormale og afvigende tilfælde, reparationstilfælde og 5 % af de normale tilfælde fra alle forsøgsstederne på en maskeret måde for at give diagnostisk "sandhed" for hvert tilfælde.

Patientkarakteristika

Alderen for kvinderne i undersøgelsen strakte sig fra 16 til 87 år, hvoraf 772 var post-menopausale. Af de 8.807 patienter, der er repræsenteret i undersøgelsen, havde 1.059 en anamnese med tidligere abnorme Pap-smears. Hele den undersøgte patientpopulation bestod af følgende racemæssige grupper: kaukasiere (44 %), afroamerikanere (30 %), asiater (12 %), latin-amerikanere (10 %), indfødte amerikanere (3 %) og andre (1 %).

Udelukkelser blev foretaget ved ukorrekt papirarbejde, patienter under 16 år gamle, patienter med hysterektomier og cytologisk utilfredsstillende og utilstrækkelige prøver. Der blev gjort en indsats for at inkludere så mange tilfælde af cervical cancer og præ-cancerøs lidelse som muligt ved at give adgang til patienter med høj risiko, uregelmæssigt screenet og henviste.

Af de i alt 10.335 tilfælde blev 9.046 accepteret og evalueret på tværs af otte forskellige forsøgssteder. Af disse 9.046 tilfælde opfyldte 8.807 kravene i Bethesda System for præparat tilstrækkelighed og var tilgængelige for fuldstændig diagnose af begge præparater.

Undersøgelsens resultater

Formålet med det kliniske forsøg var at sammenligne effektiviteten af **BD SurePath**-objektglas fremstillet med **BD PrepStain**-systemet med konventionelt præparerede Pap-smears. Objektglas for begge præparattyper blev klassificeret i henhold til kriterierne i Bethesda System. Undersøgelingsprotokollen havde bias til fordel for den konventionelle Pap-smear, fordi en konventionel Pap-smear altid blev klargjort først, hvilket begrænsede **BD SurePath**-objektglasset til det resterende materiale, der er tilbage på anordningen af børstetypen (den del af prøven, der normalt ville blive kasseret).¹² Den tilsigtede anvendelse af **BD SurePath Liquid-based Pap Test** er en direkte-til-hætteglas applikation, hvor alle opsamlede celler er tilgængelige for **BD PrepStain**-systemet.

For at sammenligne følsomhederne for **BD SurePath**-objektglas og konventionelle Pap-smear-objektglas, når de aflæses manuelt, blev niveauet for anomalitet for tilfældene bestemt af referencepatologen og sammenlignet med de diagnoser, der var stillet af forsøgsstederne. Referencediagnose blev baseret på den mest abnorme diagnose for det ene eller det andet objektglaspræparat af den uafhængige referencepatolog. Disse resultater blev brugt som den "sande" diagnose eller referenceværdi ved sammenligningen af forsøgsstedets resultater ved brug af **BD PrepStain**-systemets klargøring af **BD SurePath**-objektglas over for konventionel Pap-smear-klargøring. Nulhypotesen, at følsomheden for de to metoder for objektglasklaring er den samme, blev testet ved brug af McNemar chi i anden-test for parrede data.¹³ I denne statistiske test blev afvigende resultater for de to præpareringsmetoder sammenlignet.

Tabel 1 viser en direkte sammenligning af alle undersøgelsesstedernes resultater for **BD SurePath**-objektglas versus konventionelle objektglas for de diagnostiske behandlingskategorier inden for normale grænser (WNL), atypiske pladeepitelceller af ubestemt signifikans/atypiske glandulære celler af ubestemt signifikans (ASCUS/AGUS), low-grade intraepitelial pladecellelæsion (LSIL), high-grade intraepitelial pladecellelæsion (HSIL) og cancer (CA).

Tabel 1 Første split-sample undersøgelse: 8.807 matchede prøver – Sammenligning af resultater pr. forsøgssted – Ingen referencepatolog

Resultater efter forsøgssted								
Forsøgssted nr.	Objekt-glastype	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	I alt
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
I alt	SP	7.759	509	36	342	135	26	8.807
	CN	7.768	531	39	271	177	21	8.807

SP = BD SurePath

CN = Konventionelt

Tabel 2 viser en direkte sammenligning af undersøgelsesstedernes resultater for **BD SurePath**-klargøringsmetoden vs. konventionel Pap-smear-klargøring for alle diagnostiske behandlingskategorier.

Tabel 2 Første split-sample undersøgelse: 8.807 matchede prøver – Sammenligning af resultater fra alle forsøgssteder – Ingen referencepatolog

Konventionelt klargjort Pap-smear								
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	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
	I alt	7.768	531	39	271	177	21	8.807

Ingen uafhængig referencepatologs resultater genspejler sig i tabel 1 eller tabel 2.

Tabel 3 Første split-sample undersøgelse: Sammenligning af resultater fra alle forsøgssteder for tilfælde benævnt efter referencemetoden som ASCUS/AGUS – Uharmonisk fejlanalyse

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	113	205	318
	Fejl	180	229	409
		293	434	727

Succes = ASCUS/AGUS

Fejl = WNL og Reaktiv/Reparativ

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

Fejl, konventionelt: 205

Fejl, BD SurePath: 180

Tabel 3 viser resultaterne for tilfælde, som referencepatologen har identificeret som ASCUS eller AGUS. Denne evaluering tillader analyse af de uharmoniske fejl til at vurdere metodernes følsomhed i split-sample undersøgelsesdesign. Fejl omfatter WNL og reaktiv/reparativ. Da p-værdien bestemt af McNemar-testen overskred 0,05, var resultaterne af **BD SurePath** og konventionel Pap-smear tilsvarende.

Tabel 4 Første split-sample undersøgelse: Sammenligning af resultater for alle undersøgelsessteder for tilfælde benævnt efter referencemetoden som LSIL – Uharmonisk fejlanalyse

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	140	63	203
	Fejl	54	86	140
		194	149	343

Succes = LSIL

Fejl = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

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

Fejl, konventionelt: 63

Fejl, BD SurePath: 54

Tabel 4 viser resultaterne for tilfælde, der af referencepatologen blev identificeret som LSIL. Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Som med ASCUS/AGUS var følsomheden ved de to metoder i split-sample undersøgelsen statistisk ens med en p-værdi, der oversteg 0,05.

Tabel 5 Første split-sample undersøgelse: Sammenligning af resultater fra alle forsøgssteder for tilfælde, der i henhold til referencemetoden betegnes som HSIL+ uharmonisk fejlanalyse (LSIL er ikke en fejl)

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	160	28	188
	Fejl	36	38	74
		196	66	262

Succes = HSIL+

Fejl = WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS

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

Fejl, konventionelt: 28

Fejl, BD SurePath: 36

Tabel 5 viser resultaterne for tilfælde, der af referencepatologen blev identificeret som HSIL+. I denne sammenligning blev LSIL ikke betragtet som en fejl, men i stedet som en afvigelse.^{10,14,15} Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ og ASCUS/AGUS. Følsomhedsanalysen af de uharmoniske fejl viste statistisk ækvivalens for metoderne i split-sample undersøgelsen.

Tabel 6 Første split-sample undersøgelse: Uharmonisk fejlanalyse for cancertilfælde (HSIL er ikke en fejl; LSIL betragtes som en fejl)

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	19	2	21
	Fejl	5	1	6
		24	3	27

Succes = Cancer

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

Resultat af McNemar-test: $X^2 mc = 1,645, p = 0,1980$

Fejl, konventionelt: 2

Fejl, BD SurePath: 5

Tabel 6 viser resultaterne (alle forsøgssteder) for tilfælde bedømt til at være cancer i henhold til referencemetoden. Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Følsomhedsanalysen af de uharmoniske fejl viste statistisk ækvivalens for metoderne. Disse 27 tilfælde af cancer blev inkluderet i re-evalueringundersøgelsen. Disse data kan findes i tabel 9.

Tabel 7 Første split-sample undersøgelse: Sammenligning af resultaterne fra alle forsøgssteder for tilfælde benævnt efter referencemetoden som HSIL+ uharmonisk fejlanalyse (LSIL blev betragtet som en fejl i denne analyse)

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	Konventionelt klargjort objektglas		
		Succes	Fejl	
	Fejl	94	33	127
		67	68	135
		161	101	262

Succes = (HSIL+)

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

Resultat af McNemar-test: $X^2 mc = 11,56, p = 0,0007$

Fejl, konventionelt: 33

Fejl, BD SurePath: 67

Tabel 7 viser resultaterne for tilfælde, der af referencepatologen blev identificeret som HSIL+. Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Selv om det ikke er i overensstemmelse med den oprindelige undersøgelsesprotokol¹⁰, blev der udført en statistisk sammenligning af metoderne, hvor LSIL blev betragtet som en diagnostisk fejl over for et tilfælde, som den enkelte, uafhængige referencepatolog havde identificeret som HSIL+. I denne statistiske sammenligning af diagnostiske følsomheder ville BD SurePath-objektglas klargjort med BD PrepStain-systemet ikke være lig med det konventionelt klargjorte Pap-smear ved detektion af HSIL+ abnormalitet i split-sample undersøgelsen, når LSIL betragtes som en fejl, og ikke en mindre afvigelse.

MASKERET RE-EVALUERING AF TILFÆLDE AF HSIL+

En ny evaluering blev gennemført for at afgøre, om resultaterne blev påvirket af klargøringskvaliteten eller subjektivitet ved fortolkningen. For at kunne vurdere de 262 tilfælde, der blev diagnosticeret som HSIL+ i den oprindelige undersøgelse (tabel 7), blev der gennemført yderligere en evaluering efter implementering af et nyt uddannelsesprogram for cytologifagfolk beregnet på at fremhæve konsistent fortolkning mellem de diagnostiske grupper i Bethesda System. Disse tilfælde af HSIL+ blev genmaskeret som del af en re-evaluering, der omfattede i alt 2.438 prøver, der blev klargjort ved brug af den samme split-sample protokol. Resultater fra forsøgsstederne for de to præparater blev derefter sammenlignet med en ny referenceværdi, der krævede enighed blandt mindst to af tre uafhængige referencepatologer for den mest abnorme cytologiske diagnose.

I referenceprocessen for re-evalueringen, blev begge objektglaspræparater fra de uharmoniske tilfælde (BD PrepStain-klargjorte BD SurePath-objektglas og konventionelt præpareret objektglas) screenet igen af en anden cytotechniker, og nyligt identificerede abnormaliteter blev tilføjet dem, fra den indledende screening. Tre referencecytopatologer evaluerede derefter alle uharmoniske tilfælde ved brug af en maskeret protokol. Denne mere stringente referencemetode reducerede antallet af referencetilfælde af HSIL+ fra 262 i den oprindelige undersøgelse til 209 i re-evalueringen. Forskellen på 53 tilfælde kan forklares som følger: 48 tilfælde blev diagnosticeret efter den mere stringente referencemetode som LSIL eller mindre svære. Tilstrækkeligheden af 3 tilfælde blev bedømt utilfredsstillende ved re-evaluering, og de tilbageværende 2 tilfælde var ikke tilgængelige for vurdering i den maskerede re-evalueringundersøgelse.

Tabel 8 Re-evalueringundersøgelse: Uharmonisk fejlanalyse for 209 oprindelige tilfælde af HSIL+ re-evalueret efter de mere stringente referencekriterier af tre uafhængige referencepatologer

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	Konventionelt klargjort objektglas		
		Succes	Fejl	
	Fejl	153	26	179
		24	6	30
		177	32	209

Succes = HSIL+

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

Resultat af McNemar-test: $X^2 mc = 0,02, p = 0,8875$

Fejl, konventionelt: 26

Fejl, BD SurePath: 24

Tabel 8 viser resultaterne for tilfælde, der af referencepatologen blev identificeret som HSIL+. Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. I denne sammenligning blev LSIL betragtet som en diagnostisk fejl mod et tilfælde bestemt som HSIL+ af den uafhængige referencepatolog. Sammenligning af diagnostiske følsomheder viste statistisk ækvivalens mellem de to metoder.

Tabel 9 Re-evalueringundersøgelse: Uharmonisk fejlanalyse for cancertilfælde (HSIL er ikke en fejl; LSIL betragtes som en fejl)

Konventionelt klargjort objektglas				
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	Konventionelt klargjort objektglas		
		Succes	Fejl	
	Fejl	32	3	35
		3	0	3
		35	3	38

Succes = Cancer

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

Resultat af McNemar-test: $X^2 mc = 0,00, p = 1,0000$

Fejl, konventionelt: 3

Fejl, BD SurePath: 3

Tabel 9 viser resultaterne for tilfælde bedømt til at være cancer efter den nye referencemetode (alle forsøgssteder). Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. En fejl resulterede fra en LSIL-fortolkning. Alle andre fejl involverede fortolkning af objektglas som ASCUS/AGUS eller WNL. Følsomhedsanalysen af de uharmoniske fejl viste statistisk ækvivalens for metoderne.

Den maskerede re-evaluering indeholdt 2.097 nye tilfælde, der blev anvendt til at maskere de oprindelige HSIL+-prøver. Analyse og sammenligning af præparaterne fra disse nye tilfælde følger i tabel 10.

Tabel 10 Re-evalueringundersøgelse: 2.097 Direkte sammenligning af forsøgsstedernes resultater – Ingen referencepatolog

Konventionelt klargjort Pap-smear								
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	WNL	ASCUS	AGUS	LSIL	HSIL	CA	I alt	
	1.561	128	0	47	30	0	1.766	
	80	37	1	6	8	1	133	
	9	7	0	0	1	0	17	
	33	11	1	33	11	1	90	
	26	18	1	18	19	3	85	
	1	2	0	0	1	2	6	
	1.710	203	3	104	70	7	2.097	

Af de 2.097 nye tilfælde beskrevet ovenfor blev 77 diagnosticeret som HSIL+ af referencepatologerne. Tabel 11 viser følsomhedsanalysen for disse 77 tilfælde af HSIL+.

Tabel 11 Re-evalueringundersøgelse: Sammenligning af resultaterne fra alle forsøgssteder for tilfælde benævnt efter referencemetoden som HSIL+ uharmonisk fejlanalyse (LSIL blev betragtet som en fejl i denne analyse)

		Konventionelt klargjort objektglas		
		Succes	Fejl	
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	Succes	25	21	46
	Fejl	21	10	31
		46	31	77

Succes = HSIL+

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

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

Fejl, konventionelt: 21

Fejl, BD SurePath: 21

Analyse af de uharmoniske fejl i tabel 11 viste et tilsvarende antal HSIL+-svipsere for begge klargøringsmetoder. Fejl omfatter WNL, reaktiv/reparativ, ASCUS/AGUS og LSIL. Den statistiske test demonstrerede ækvivalens mellem de to metoder i split-sample design, også når LSIL betragtes som en fejl mod en referenceværdi af HSIL+.

Tabel 12 opsummerer de beskrivende diagnoser ved benigne fund for alle forsøgssteder.

Tabel 12 Første split-sample undersøgelse: Resumé af benigne cellulære ændringer

Beskrivende diagnose (Antal patienter: 8.807)	BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas		Konventionelt klargjort objektglas	
	N	%	N	%
Benigne cellulære ændringer *Infektion:				
<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 ændringer	424	4,8	319	3,6

* For Infektionskategori ovenfor er observationer af infektionskilder rapporteret. Mere end én klasse af organismer kan være repræsenteret pr. tilfælde.

** Reaktive reparative ændringer omfatter reaktive ændringer forbundet med inflammation, atrofisk vaginitis, stråling og IUD, såvel som typisk reparation involverende plade-, metaplastiske plade- eller søjleepitelceller.

I alt 8.807 tilfælde indeholdt ingen "utilfredsstillende" vurdering fra hverken forsøgsstedet eller referencestedet. Yderligere 239 prøver blev scoret "utilfredsstillende" af enten forsøgsstedet eller referencestedet eller begge for enten den ene eller begge præparater. Af de 239 utilfredsstillende tilfælde blev 151 kun bemærket for konventionelle objektglas; 70 kun for **BD SurePath**-objektglas; og 18 blev observeret for både de konventionelle objektglas og **BD SurePath**-objektglas. Alle utilfredsstillende tilfælde blev udelukket fra diagnostisk sammenligning efter Bethesda System-kategorierne, men blev tilføjet igen for sammenligning af præparaternes tilstrækkelighed.

Tabel 13 til og med 16 viser resultater for præparatstilstrækkelighed for alle forsøgssteder.

Tabel 13 Første split-sample undersøgelse: Resultater for præparatstilstrækkelighed

Præparatstilstrækkelighed (Antal patienter: 9.046)	BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas		Konventionelt klargjort objektglas	
	N	%	N	%
Tilfredsstillende	7.607	84,1	6.468	71,5
Tilfredsstillende, men begrænset af:	1.385	15,3	2.489	27,5
Endocervikal komponent fraværende	1.283	14,2	1.118	12,4
Lufttøringsartefakt	0	0	17	0,2
Tyk smear	1	< 0,1	0	0
Skjulende blod	53	0,6	121	1,3
Skjulende inflammation	102	1,1	310	3,4
Spredte pladeepitelceller	4	< 0,1	7	0,1
Cytolyse	10	0,1	11	0,1
Ingen klinisk baggrund	0	0	0	0
Ikke specificeret	60	0,7	1.018	11,3
Utilfredsstillende til evaluering:	54	0,6	89	1,0
Endocervikal komponent fraværende	42	0,5	42	0,5
Lufttøringsartefakt	0	0	0	0
Tyk smear	0	0	2	< 0,1
Skjulende blod	7	0,1	6	0,1
Skjulende inflammation	6	0,1	6	0,1
Spredte pladeepitelceller	6	0,1	0	0
Cytolyse	0	0	1	< 0,1
Ingen klinisk baggrund	0	0	0	0
Ikke specificeret	37	0,4	32	0,5

Bemærk: Nogle patienter havde mere end én underkategori.

Yderligere utilfredsstillende tilfælde blev bestemt af referencepatologen, og det totale antal af utilfredsstillende resultater gengives i tabel 15. I tabellen er SAT = Tilfredsstillende, SBLB = Tilfredsstillende, men begrænset af (en specificeret tilstand) og UNSAT = Utilfredsstillende.

Tabel 14 viser resultaterne fra en sammenligning af præparaternes tilstrækkelighed for begge klargøringsmetoder. Der var signifikant færre utilfredsstillende tilfælde og SBLB-tilfælde med **BD SurePath**-objektglas sammenlignet med de konventionelle objektglas.

Tabel 14 Første split-sample undersøgelse: Resumé af resultater for præparatstilstrækkelighed for alle kliniske forsøgssteder

		Konventionelt klargjort objektglas		
		SAT	SBLB	UNSAT
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	SAT	5.868	1.693	46
	SBLB	579	772	34
	UNSAT	21	24	9
		6.468	2.489	89
		9.046		

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

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

Tabel 15 viser en sammenligning af tilfredsstillende og utilfredsstillende præparater fra både forsøgssteder og referencestedet. **BD SurePath**-objektglas viser en statistisk signifikant reduktion af utilfredsstillende tilfælde sammenlignet med konventionelle objektglas.

Tabel 15 Første split-sample undersøgelse: Sammenligning af utilfredsstillende resultater fra de kliniske forsøgssteder og referencestedet

		Konventionelt klargjort objektglas		
		SAT	UNSAT	
BD PrepStain-klargjort BD SurePath Pap Test-objektglas	SAT	8.807	151	8.958
	UNSAT	70	18	88
		8.877	169	9.046

Resultat af McNemar-test $X^2_{mc} = 29,69$, $p = 0,0000$

Tabel 16 Resultater for præparatstilstrækkelighed efter laboratorium – SBLB-værdier for ingen endocervikal komponent (ECC)

Laboratorium	Tilfælde	BD SurePath SBLB ingen ECC'er N (%)	Konventionel 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)

Detektion af endocervikale celler (tabel 16) varierede for de forskellige forsøgssteder. Totalt var der en forskel på 1,8 % i endocervikal celledetektion mellem den konventionelle Pap-smear-metode og BD SurePath-metoden, hvilket er i overensstemmelse med tidligere undersøgelser baseret på split-sample metodologien.^{16,17}

BD SurePath-objektglas fremstillet med BD PrepStain-systemet giver resultater, der svarer til dem, der opnås med konventionelle Pap-smears i split-sample sammenligninger i en række patientpopulationer og under forskellige laboratorieforhold. Derudover var der signifikant færre utilfredsstillende og SBLB-tilfælde med BD SurePath-objektglas sammenlignet med konventionelle Pap-smears. BD SurePath-objektglas kan dermed anvendes som en erstatning for den konventionelle Pap-smear til detektion af atypiske celler, præ-cancerøse læsioner, cervical cancer og alle andre cytologiske kategorier defineret af Bethesda System.

EVALUERING AF KLARGØRING AF BD SUREPATH PAP TEST-OBJEKTGLAS VED HJÆLP AF BD PREPMATE-METODEN OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODE

BD Diagnostics (tidligere TriPath Imaging) gennemførte en prospektiv, klinisk multi-centerundersøgelse for at evaluere to modifikationer af den FDA-godkendte procedure til klargøring af BD SurePath-objektglas. Modifikationerne af den godkendte proces til klargøring af BD SurePath-objektglas var som følger:

- Tilføjes af BD PrepMate Automated Accessory (BD PrepMate-metoden), som automatiserer de indledende manuelle trin af BD PrepStain-laboratorieprocessen. BD PrepMate-metoden blander og fjerner automatisk prøven fra BD SurePath Preservative Fluid Collection Vials, og placerer prøven i lag på BD Density Reagent i et reagensglas.
- Tilføjes af den manuelle BD SurePath-metode, hvor cellesuspensionen, i stedet for at anvende BD PrepStain Slide Processor til cellesuspension og farvning af objektglas, bliver manuelt lagdelt på objektglasset og farvet af en laboratorietekniker.

Denne undersøgelse evaluerede over 400 tilfælde i en maskeret sammenligning af de to alternative metoder med den nuværende godkendte procedure til klargøring af BD SurePath-objektglas. Sammenligningen var baseret på morfologiske og kvalitetsmæssige kriterier gældende for objektglassene klargjort efter hver metode.

De primære mål for undersøgelsen var, at:

- Evaluerer de morfologiske og kvalitetsmæssige aspekter ved BD SurePath-objektglas klargjort ved hjælp af BD PrepMate-metoden sammenlignet med objektglas klargjort i henhold til den godkendte metode ved hjælp af BD PrepStain-systemet (kaldet BD PrepStain-metoden).
- Evaluerer de morfologiske og kvalitetsmæssige aspekter ved BD SurePath Pap Test-objektglas klargjort ved hjælp af den manuelle BD SurePath-metode sammenlignet med objektglas klargjort i henhold til den godkendte BD PrepStain-metode.

Yderligere mål med undersøgelsen var, at:

- Bestemme, om overensstemmelsen mellem den godkendte BD PrepStain-metode og BD PrepMate-metoden var større end forventet alene ved tilfældighed.
- Bestemme, om overensstemmelsen mellem den godkendte BD PrepStain-metode og den manuelle BD SurePath-metode var større end forventet alene ved tilfældighed.
- Vurdere prøvetilstrækkeligheden i henhold til BD PrepStain-systemets standarder for klargøring af BD SurePath-objektglas ved hjælp af BD PrepMate-metoden.
- Vurdere prøvetilstrækkeligheden i henhold til BD PrepStain-systemets standarder for klargøring af BD SurePath Pap Test ved hjælp af den manuelle BD SurePath-metode.

BD PREPMATE AUTOMATED ACCESSORY

BD PrepMate-instrumentet er et tilbehør til BD PrepStain-systemet, der automatiserer to manuelle trin – prøveblanding og lagdeling – i BD PrepStain-laboratorieprocessen. BD PrepMate sikrer en omhyggelig blanding og en præcis fjernelse af prøven fra BD SurePath Preservative Fluid Collection Vials, og placerer prøven i lag på BD Density Reagent i et reagensglas. Et prøverack, der i forvejen er fyldt med opsamlingsglas, sprøjtepipetter og reagensglas (indeholdende BD Density Reagent) anbringes på instrumentets bakke. Racket indeholder op til tolv glas, reagensglas og sprøjtepipetter, der arrangeres i tre rækker med fire i hver. Glas, sprøjtepipetter og reagensglas er til engangsbrug. De må kun anvendes én gang for at eliminere muligheden for prøvekontaminering.

BD SUREPATH MANUAL METHOD

Den manuelle BD SurePath-metode anvender en manuel procedure til at lagdele cellesuspensionen på objektglassene og farve præparatet. Indsamling og behandling af gynækologiske prøver er identisk for både den manuelle metode og de godkendte BD PrepStain-metoder indtil det punkt, hvor BD PrepStain Slide Processor anvendes.

Ved BD PrepStain-metoden bliver centrifugerede cellepellets placeret direkte på BD PrepStain Slide Processor med henblik på automatisk behandling for at frembringe farvede BD SurePath-objektglas.

Ved den manuelle BD SurePath-metode tilsættes deioniseret vand til den centrifugerede cellepellet fulgt af vortex-blanding for at resuspendere og randomisere prøven. Prøven overføres til et BD Settling Chamber monteret på et BD SurePath PreCoat Slide. Efter at prøven er bundfældet på objektglasset, farves prøven ved en batch Papanicolaou-farvningsprocedure.

OBJEKTGLASREGNSKAB

Tabel 17 viser objektglasregnskabet for objektglassene i den kliniske undersøgelse. Det er vigtigt at bemærke, at undersøgelsessættet bestod af tre objektglas pr. tilfælde.

Tabel 17 Objektglasregnskab

	Tilfælde	Objektglas
Totalt antal i undersøgelsen	471	1.413
Totalt antal udelukket fra analyse	-68	-204
Ufuldstændig dokumentation	-39	-117
Objektglas klargjort ukorrekt	-24	-72
Andre udelukkelsesgrunde*	-5	-15
Totalt antal inkluderet i analysen	403	1.209

* Manglende prøver, dobbelte patientnumre etc.

POPULATIONSDEMOGRAFI

Tabel 18 angiver demografiske data for patientalder for alle tilfælde inkluderet i undersøgelsespopulationen.

Tabel 18 Patientdemografi

Alder	Antal tilfælde
19 eller yngre	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
I alt	403

Tabel 19 angiver aktuel klinisk information, og tabel 20 angiver klinisk baggrund for alle tilfælde inkluderet i undersøgelsespopulationen. Bemærk, at der kunne vælges mere end ét punkt, så det totale antal tilfælde korrelerer muligvis ikke med det totale antal tilfælde i undersøgelsespopulationen.

Tabel 19 Aktuel klinisk information

Klinisk information	Antal tilfælde
Cyklisk	241
Uregelmæssig cyklus	69
Hysterektomi	16
Gravid	9
Post abort	0
Post natal	9
Post menopausal	58
Peri-menopausal	1
Immunundertrykt	0
Abnorm GYN-præsentation	0
Vaginalt udflåd	137
Østrogensubstitutionsbehandling	19
IUD	2
Orale antikonceptiver/implantat	20
Ingen prævention	181
Information ikke tilgængelig	22

Tabel 20 Klinisk baggrund

Baggrund	Antal tilfælde
Tidligere abnorm cytologi	13
Tidligere abnorm blødning	36
Biopsi	3
Tidligere cancer	1
Kemoterapi	0
Strålebehandling	0
Kolposkopi	9
HIV/AIDS	0
HPV (vortevirus)	0
Herpes	1
Tidligere BTL*	1
Tidligere PID**	57
Ingen noteret	363

* Bilateral tubarsterilisation
** Pelvisk inflammatorisk lidelse

UNDERSØGELSENS RESULTATER

Formålet med denne undersøgelse var at fastslå, at **BD SurePath**-objektglas klargjort ved hjælp af **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode giver resultater, der lever op til dem, der opnås med objektglas klargjort ved hjælp af den godkendte **BD PrepStain**-metode. De kliniske data viser, at objektglas klargjort ved hjælp af **BD PrepMate**-

metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode er sammenlignelige i morfologi og kvalitet i forhold til dem, der klargøres ved hjælp af den godkendte **BD PrepStain**-metode.
De kliniske data viser også, at den diagnostiske ydeevne er den samme for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode sammenlignet med den godkendte **BD PrepStain**-metode. Desuden adskiller tilstrækkeligheden af objektglas klargjort med **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode sig ikke fra dem, der klargøres med den godkendte **BD PrepStain**-metode. Disse resultater understøtter sammenligneligheden af **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode med den godkendte **BD PrepStain**-metode.

MORFOLOGI OG KVALITET AF PRØVEN

Tabel 21 viser resultaterne for de primære mål. Acceptabiliteten af objektglas klargjort med hver metode blev evalueret i henhold til kriterierne for morfologi og kvalitet vist i tabellen. For hvert kriterium blev andelen af acceptable objektglas beregnet sammen med det tilhørende eksakte 95 % konfidensinterval.

Tabel 21 Sammenligning af forhold og konfidensintervaller (CI) for acceptabilitetskriterier

		Objektglas-klargøringsmetode					
		BD PrepStain		BD PrepMate		Manuel BD SurePath-metode	
		Forhold (n/N)	Eksakt 95 % CI	Forhold (n/N)	Eksakt 95 % CI	Forhold (n/N)	Eksakt 95 % CI
Acceptabilitetskriterier	Farvning	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Klarhed	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Nuklear	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

Acceptabilitetsforholdene for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode er næsten altid lig med eller større end forholdene for **BD PrepStain**-metoden. Desuden overlapper de 95 % eksakte konfidensintervaller for **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode væsentligt intervallerne for den godkendte **BD PrepStain**-metode for hvert kriterium. Det viser, at objektglas klargjort ved hjælp af **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode er sammenlignelige i morfologi og kvalitet med dem, der klargøres ved hjælp af den godkendte **BD PrepStain**-metode. Præparatkvaliteten er derfor den samme for den godkendte metode og de to testmetoder.

DIAGNOSTISK OVERENSSTEMMELSE

Denne analyse sammenligner diagnoserne på objektglas klargjort efter hver metode. Da disse data er afledte fra split-samples, er diagnosematricerne, der vises i tabel 22 og 23, baseret på parrede prøver med hver af metoderne til objektglasklargøring (**BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode) sammenlignet med den godkendte **BD PrepStain**-metode. Ideelt vil diagnosen, der fås fra objektglas klargjort ved hjælp af de to metoder, være den samme. Dette er repræsenteret ved antallet af objektglas med identiske diagnoser, hvilket kommer frem på hoveddiagonalen i hver tabel.

Det første mål for overensstemmelse er andelen af objektglas på hoveddiagonalen og de korresponderende eksakte 95 % konfidensintervaller. Det andet mål for overensstemmelse fås fra kappa-statistikken, der blev udregnet for hver sammenligning og testet. Testen afgør, om overensstemmelse mellem de to metoder er større end forventet alene ved tilfældighed. Da observationerne er ordnede, er det mere vigtigt at have observationer, der ligger på eller nær hoveddiagonalen. Den vægtede kappa-statistik giver mere vægt til observationer, der ligger på eller nær hoveddiagonalen i tabellerne.

SAMMENLIGNING AF DEN GODKENDTE BD PREPSTAIN-METODE OG BD PREPMATE-METODEN

I tabel 22 er antallet af objektglas på hoveddiagonalen 367 (2+334+8+6+5+11+1), og andelen af objektglas på hoveddiagonalen er 0,9107 (367/403) med eksakt 95 % konfidensgrænser på 0,8785 til 0,9366. Hvis utilfredsstillende objektglas udelukkes fra tabellen ved at slette den første række og første kolonne, er der 397 objektglas tilbage. Andelen af objektglas på hoveddiagonalen er 0,9194 (365/397) med 95 % konfidensgrænser på 0,8881 til 0,9442.

Resultaterne i tabel 22 indikerer, at den godkendte **BD PrepStain**-metode og **BD PrepMate**-metoden har en stor andel objektglas med diagnostisk overensstemmelse, som indikeret ved andelen af objektglas på hoveddiagonalen i tabellen. Derudover indikerer den vægtede kappa-analyse, at overensstemmelsen var langt større, end hvad der kunne skyldes tilfældighed alene.

Tabel 22 Krydstabulering af diagnoser med **BD PrepStain**- og **BD PrepMate**-metoderne

		BD PrepStain-metode – diagnose									
		Utilfreds.	WNL	BCC-RR	Atypi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	I alt
BD PrepMate-metode – diagnose	Utilfreds.	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
	Atypi	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
	I alt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

SAMMENLIGNING AF DEN GODKENDTE BD PREPSTAIN-METODE OG DEN MANUELLE BD SUREPATH-METODE

I tabel 23 er antallet af objektglas på hoveddiagonalen 353 (3+315+6+10+7+11+1). Andelen af objektglas på hoveddiagonalen er 0,8759 (353/403). De eksakte binomiale 95 % konfidensgrænser for denne del er 0,8397 til 0,9065.

Hvis utilfredsstillende objektglas udelukkes fra tabellen ved at slette den første række og første kolonne, er der 398 objektglas tilbage. Andelen af objektglas på hoveddiagonalen er 0,8794 (350/398) med 95 % konfidensgrænser på 0,8433 til 0,9097. Resultaterne i tabel 23 indikerer, at den godkendte **BD PrepStain**-metode og den manuelle **BD SurePath**-metode har en stor andel objektglas med diagnostisk overensstemmelse, som indikeret ved andelen af objektglas på hoveddiagonalen i tabellen. Derudover indikerer den vægtede kappa-analyse, at overensstemmelsen var langt større, end hvad der kunne skyldes tilfældighed alene. Den diagnostiske ydeevne er derfor den samme for den godkendte metode og de to testmetoder.

Tabel 23 Krydstabulering af diagnoser med **BD PrepStain**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode

		BD PrepStain-metode – diagnose									
		Utilfreds.	WNL	BCC-RR	Atypi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	I alt
Manuel metode – diagnose	Utilfreds.	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
	Atypi	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
	I alt	5	348	12	17	9	11	0	0	1	403

OBJEKTGLASTILSTRÆKKELIGHED

Objektglastilstrækkelighed blev vurderet for hver af klargøringsmetoderne. Dataene blev analyseret vha. en tosidet McNemar-test.¹⁸ Tabel 24 viser tilstrækkelighedsresultater ved sammenligning af den godkendte **BD PrepStain**-metode og **BD PrepMate**-metoden.

Tabel 24 Tilstrækkelighedsresultater for **BD PrepMate**- og **BD PrepStain**-objektglas

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

Tabel 25 viser tilstrækkelighedsresultater ved sammenligning af den godkendte **BD PrepStain**-metode og den manuelle **BD SurePath**-metode.

Tabel 25 Tilstrækkelighedsresultater for objektglas efter den manuelle **BD SurePath**-metode og **BD PrepStain**-metoden

		Resultater med BD PrepStain-metoden		
		SAT eller SBLB	UNSAT	
Resultater med den manuelle BD SurePath-metode	SAT eller SBLB	398	2	400
	UNSAT	0	3	3
		398	5	403

Disse to sammenligninger viser, at **BD PrepMate**-metoden og den manuelle **BD SurePath**-metode ikke adskiller sig fra den godkendte **BD PrepStain**-metode med hensyn til objektglastilstrækkelighed.

DIREKTE-TIL-HÆTTEGLAS UNDERSØGELSE

Efter den indledende FDA-godkendelse af **BD PrepStain**-systemet gennemførte BD Diagnostics (tidligere TriPath Imaging) en stor, multi-centerundersøgelse af **BD PrepStain**-systemet, når det blev anvendt efter hensigten med direkte-til-hætteglas prøver. De foregående kliniske undersøgelser anvendte en split-sample metode, hvor prøven først blev anvendt til at skabe et konventionelt Pap-smear-objektglas, og resten af prøven blev anbragt i et **BD SurePath** Preservative Fluid Collection Vial og behandlet med **BD PrepStain**-systemet med henblik på at fremstille et **BD SurePath**-objektglas. Det er veldokumenteret, at split-sample designs undervurderer testens sande ydeevne af den test, der klargøres ud fra resterende cellulært materiale.¹²

Denne undersøgelse sammenlignede ydelsen af **BD SurePath**-objektglas produceret fra direkte-til-hætteglas prøver med konventionelle Pap-smears. De opnåede resultater med **BD SurePath**-objektglas blev sammenlignet med resultater opnået fra en historisk kohorte af konventionelle Pap-smears. Specifikt evaluerede denne undersøgelse, om **BD SurePath**-objektglas forbedrede detektionen af high-grade intraepitelliale pladecellelæsioner (HSIL), adenocarcinom in-situ og cancer (HSIL+). Alle tilgængelige biopsidata blev indsamlet for begge objektglaspopulationer.

BD SurePath-populationen bestod af 58.580 objektglas indsamlet prospektivt fra 57 klinikker, der var gået næsten 100 % over fra anvendelse af konventionel Pap-smear til **BD SurePath**-prøvetagning. Prøverne, der blev indsamlet på disse klinikker, blev sendt til tre kliniske forsøgsteder til behandling.

Den konventionelle population bestod af 58.988 objektglas fra de samme klinikker som **BD SurePath**-objektglassene. Denne historiske population blev indsamlet begyndende med de nyeste objektglas, inden klinikkerne gik over til **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, og derefter tilbage i tiden, indtil de konventionelle objektglaspopulationer og **BD SurePath**-objektglaspopulationerne på hvert klinisk forsøgsted var omtrent lige store.

Resultaterne fra denne undersøgelse viste en detektionsrate på 405/58.580 for **BD SurePath**-objektglassene sammenlignet med 248/58.988 for de konventionelle objektglas, hvilket gav detektionsrater på henholdsvis 0,691 % og 0,420 % (se tabel 26). For disse kliniske forsøgssteder og disse undersøgelsespopulationer indikerer dette en forøgelse i detektion af HSIL+/-læsioner for **BD SurePath**-objektglas på 64,4 % ($p < 0,00001$).

Tabel 26 Sammenligning af detektionsrater efter forsøgssted

HSIL+

Laboratorium	Konventionelt			BD SurePath		
	I alt	HSIL+	Procent (%)	I alt	HSIL+	Procent (%)
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
I alt	58.988	248	0,420	58.580	405	0,691

LSIL+

Laboratorium	Konventionelt			BD SurePath		
	I alt	LSIL+	Procent (%)	I alt	LSIL+	Procent (%)
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
I alt	58.988	960	1,627	58.580	1.975	3,371

ASCUS+

Laboratorium	Konventionelt			BD SurePath		
	I alt	ASCUS+	Procent (%)	I alt	ASCUS+	Procent (%)
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
I alt	58.988	2.062	3,496	58.580	3.586	6,122

Utilfredsstillende

Laboratorium	Konventionelt			BD SurePath		
	I alt	UNSAT+	Procent (%)	I alt	UNSAT+	Procent (%)
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
I alt	58.988	315	0,534	58.580	130	0,222

Bemærk: Variationer i ydeevne fra sted til sted er forventelige. Det enkelte laboratorium skal nøje overvåge kvaliteten af sit arbejde

PROCEDURE

Komplette procedurer for præparation af **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas gives i brugervejledningen til **BD PrepStain** Slide Processor.

BIBLIOGRAFI

- 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.

BD Diagnostics Teknisk service og support: skal De kontakte den lokale BD repræsentant eller besøg www.bd.com/ds.



Do not reuse / Не используйте повторно / Nepoužívejte opakovaně / Ikke til genbrug / Nicht wiederverwenden / Μην επαναχρησιμοποιείτε / No reutilizar / Mitte kasutada korduvalt / Ne pas réutiliser / Ne koristiti ponovo / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolositi / Ne использовать повторно / Nepoužívať opakovane / Ne upotrebljavajte ponovo / Får ej återanvändas / Tekrar kullannatun / Не використовувати повторно



Use by / Используйте до / Spoftebøjte do / Brug før / Verwendbar bis / Χρήση έως / Usar antes de / Kasutada enne / Date de péremption / Upotrijebiti do / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдаланура / Naudokite iki / Izljetot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanna tarihi / Використати до line

YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = end of month)
 ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = края на месеца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluiting 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)
 ЖОЖОЖ-АА-КК / ЖОЖОЖ-АА / (АА = айдың соңы)
 MMMM-MM-DD / MMMM-MM (MM = mēnesio pabaiga)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
 JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = sluten av månaden)
 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 = конец месяца)
 RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec miesiąca)
 GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
 AAAA-MM-DD / AAAA-MM (MM = slutet av månaden)
 YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
 PPPP-MM-DD / PPPP-MM (MM = кінець місяця)



Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (lot) / Batch-Code (Charge) / Кодικός παρτίδας (παρτίδα) / Código de lote (lote) / Partii kod / Numéro de lot / Lot (kod) / Tétel száma (Lot) / Codice batch (lotto) / Топтама коды / Partijos numeris (LOT) / Partijas kods (laidiens) / Lot number / Batch-kode (parti) / Kod partii (seria) / Código do lote / Cod de serie (Lot) / Код партии (лот) / Kód série (šarža) / Kod serije / Partinummer (lot) / Parti Kodu (Lot) / Код партії



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



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeda kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, žiūrėkite pridėdamus 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 / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Påhøj! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbrikante / Atқарушы / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producător / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / Tilverkare / Üretici / Виробник



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



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

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

Rovers Cervex-Brush is a registered trademark of Rovers Medical Devices B.V.

Cytobrush Plus and Pap Perfect are registered trademarks of CooperSurgical, Inc.

BD, BD Logo and all other trademarks are property of Becton, Dickinson and Company. © 2014 BD



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 diagnostisk meditsiniaparatuur / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Medicinska pomagala za In Vitro Dijagnostiku / In vitro diagnosztikai orvosi eszköz / Dispositivo medicale per diagnostica in vitro / Жасанды жағдайда жүргізілетін медициналық диагностика аспабы / In vitro diagnostikos prietais / Medicinas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / Medisch hulpmiddel voor in-vitro diagnostiek / In vitro diagnostisk medinsk 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 Dijagnostik Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте 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 urute za upotrebu / Olvassa el a használati utasítást / Consultare le istruzioni per l'uso / Пайдалану нұсқаулығымен танысып алыңыз / Skatytite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati 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



Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplovní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperaturi piliang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу / Laikymo temperatūra / Temperatūros ierobežojumi / Temperaturulimiet / Temperaturbegrænsning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenje teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури



Contains sufficient for <n> tests / Съдържа много е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Indeholder tilstrækkeligt til <n> tests / Ausreichend für <n> Tests / Περιέχει επαρκή ποσότητα για <n> εξετάσεις / Contenido suficiente para <n> pruebas / Kifüldandane <n> testide jaoks / Contenu suffisant pour <n> tests / Sadržaj za <n> testova / <n> teszthez elegendő / Contenido suficiente per <n> test / <n> testrepi үшін жеткілікті / Pakankamas kiekis atlikti <n> testų / Satur pietiekami <n> pārbaudēm / Inhoud voldoende voor <n> testen / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточо для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmeye içerir / Вистачить для аналізів: <n>



Authorized Representative in the European Community / Оторизан представител в Европейската общност / Autorizovaný zástupce pro Evropském společenství / Autoriseret repræsentant i De Europæiske Fællesskaber / Autoriserter 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 Evropskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösésgben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Еврoпа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliojatis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriserter 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 / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Krehké, Pfi manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειρστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipulær con cuidado. / Öm, käsitlege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынгыш, абайлап пайдаланыңыз. / Trapu, elkités atsargiai. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ömtålig, händter försiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Frágil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrna manipulácia. / Lomljivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşın

Australian Sponsor:

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