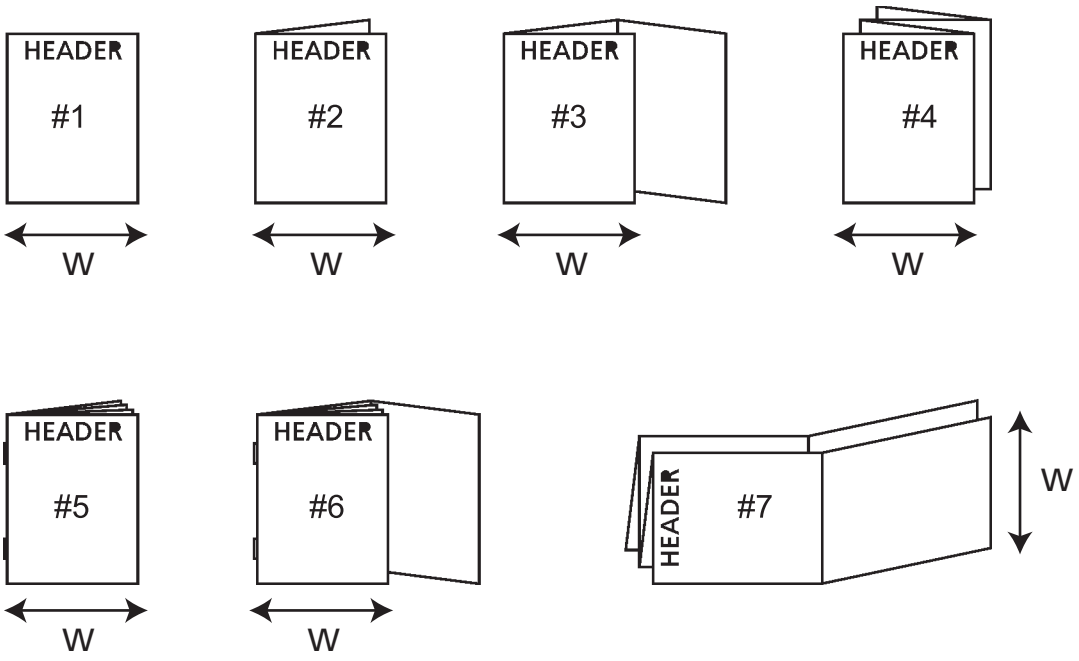
Revisions

Rev from	Rev to	JOB #
NA	01	8988-16

NOTES:

1. BD Catalog Number: 491310
2. Blank (Sheet) Size: Length: 11" Width: 8.5"
3. Number of Pages: 40 Number of Sheets: 20
4. Page Size: Length: 11" Width: 8.5" Final Folded Size: 8.5" x 11"
5. Ink Colors: No. of Colors: 2 PMS#: 032 Red, Standard Black
6. Printed two sides: Yes [X] No [ ]
7. Style (see illustrations below): # 1 (3-hole punch); Stapled top left corner



8. Vendor Printed [X] Online/In House Printed [X] Web [ ]
9. BD Diagnostics inspects per procedure 838-07096-00 upon entry to their plant.
10. See specification control no. N/A for material information.
11. Graphics are approved by Becton, Dickinson and Company. Supplier has the responsibility for using the most current approved revision level.

Label Design: REVISED BY By Nancy Carlsen at 10:49 am, Feb 06, 2017	COMPANY CONFIDENTIAL. THIS DOCUMENT IS THE PROPERTY OF BECTON, DICKINSON AND COMPANY AND IS NOT TO BE USED OUTSIDE THE COMPANY WITHOUT WRITTEN PERMISSION.	BD Becton, Dickinson and Company 7 Loveton Circle Sparks, MD 21152 USA
Proofer: PROOFING APPROVED BY By Natalie Morio at 11:17 am, Feb 06, 2017		
Checked By: THIRD EYE BY By Nichole Graham at 3:28 pm, Feb 06, 2017		
Part Number: 500019393	Category and Description Product Insert BD Totalys™ MultiProcessor	Sheet: 1 of 41 Scale: N/A A

BD Totalys™ MultiProcessor

IVD CE

REF **491310 BD Totalys™** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

English:	pages 1 – 6	Deutsch:	Seiten 13 – 18	Español:	páginas 25 – 30
Français :	pages 7 – 12	Italiano:	pagine 19 – 24	Português:	páginas 31 – 36

Contact your local BD representative for instructions. / Свържете се с местния представител на BD за инструкзии. / Pokyny vám poskytne místní zástupce společnosti BD. / Kontakt den lokale BD repræsentant for at få instruktioner. / Die Packungsbeilage erhalten Sie bei Ihrer örtlichen BD-Vertretung. / Póngase en contacto con su representante local de BD para instrucciones. / Contacter le représentant local de BD pour les instructions. / Επικοινωνήστε με τον τοπικό αντιπρόσωπο της BD για οδηγίες. / Kasutusjuhiste suhtes kontakteeruge oma kohaliku BD esindajaga. / Ota yhteys lähimpään BD:n edustajaan ohjeiden saamiseksi. / Kontaktiraj lokalnog predstavnika BD za upute. / A használati utasítást kérje a BD helyi képviseletétől. / Rivolgersi al rappresentante BD di zona per istruzioni. / Нұсқаулар үшін жергілікті BD өкілімен хабарласыңыз. / Naudojimo instrukcijų teiraukitės vietos BD įgaliotojo atstovo. / Neem contact op met uw plaatselijke BD-vertegenwoordiger voor instructies. / Kontakt din lokale BD-representant for mer informasjon. / Aby uzyskać instrukcje użytkowania, skontaktuj się z lokalnym przedstawicielstwem BD. / Contacte o representante local da BD para instruções. / Pentru instrucţiuni, contactaţi reprezentantul local BD. / Для получения указаний обратитесь к местному представителю компании BD. / Inštrukcie získate u miestneho zástupcu spoločnosti BD. / Obratite se svom lokalnom predstavniku kompanije BD za uputstva. / Kontakta närmaste BD-representant för anvisningar. / Talimatlar için yerel BD temsilcinizle temasa geçin. / За інструкціями зверніться до місцевого представника компанії BD.

INTENDED USE

The **BD Totalys™** MultiProcessor is used in conjunction with the **BD Totalys** SlidePrep to prepare the **BD SurePath**™ Liquid-based Pap Test, which is intended as a replacement for the conventional gynecologic Pap smear. The **BD SurePath** test is intended for use in the screening and detection of cervical cancer, pre-cancerous cervical lesions, atypical cells and all other cytologic categories as defined by The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses.

The **BD Totalys** MultiProcessor automates the preparation of an enriched cell pellet from a cervical cytology specimen collected in a **BD SurePath** Collection Vial. The cell pellet produced by the **BD Totalys** MultiProcessor is transferred to the **BD Totalys** SlidePrep for further processing to prepare a **BD SurePath** slide. The **BD Totalys** MultiProcessor can be programmed to perform the optional withdrawal of a 0.5 mL aliquot from the **BD SurePath** Collection Vial, prior to the cell enrichment process, for ancillary testing indicated for use with the **BD Totalys** MultiProcessor.

If a 0.5 mL aliquot is not withdrawn prior to cytology processing and slide preparation, the **BD Totalys** MultiProcessor can transfer a 0.25 to 1.5 mL aliquot of the residual material from the **BD SurePath** Collection Vial for ancillary testing indicated for use with the **BD Totalys** MultiProcessor. Additionally, the **BD Totalys** MultiProcessor may be used to re-process archived **BD SurePath** cytology specimens into cell pellets.

The **BD Totalys** MultiProcessor can provide chain of custody information, linking the output cell pellets and molecular tubes to the originating **BD SurePath** Collection Vial.

SUMMARY AND EXPLANATION

The **BD Totalys** MultiProcessor converts a cervical cell specimen collected in the **BD SurePath** Collection Vial into an enriched cell pellet for further processing, by the **BD Totalys** SlidePrep, into a discretely stained, homogeneous thin-layer of cells while maintaining diagnostic cell clusters.[2–9]

The process to produce a **BD SurePath** test result begins with qualified medical personnel using a broom-type sampling device (e.g., Rovers® Cervex Brush® Rovers Medical Devices B.V., Oss - The Netherlands) or an endocervical brush/plastic spatula combination (e.g., Cytobrush® Plus GT and Pap Perfect® spatula, CooperSurgical, Inc., Trumbull, CT) with detachable head(s) to collect a gynecologic specimen. The head of each sampling device is detached from the handle and placed into a **BD SurePath** Collection Vial. The vial is capped, labeled, and sent with appropriate paperwork to the laboratory for processing. The heads of the sampling devices are never removed from the vial containing the collected sample.

In the laboratory, the preserved sample is mixed by vortexing and then transferred to the **BD Totalys** MultiProcessor. The MultiProcessor automates the enrichment of diagnostic cells in the specimen by performing the following steps: layering of the specimen onto BD Density Reagent, centrifugal sedimentation through BD Density Reagent, and partial removal of non-diagnostic debris and excess inflammatory cells from the sample. Upon completion of the enrichment process, the cell pellets are transferred from the **BD Totalys** MultiProcessor to the **BD Totalys** SlidePrep.

Review the **BD Totalys** SlidePrep Package Insert for further information regarding the **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

LIMITATIONS

- Training by authorized persons is a prerequisite for the production and evaluation of **BD SurePath** slides. Cytotechnologists and pathologists will be trained in morphology assessment on the **BD SurePath** slides. Training will include a proficiency examination. Laboratory customers will be provided with the use of instructional slide and test sets. BD Diagnostics will also provide assistance in the preparation of training slides from each customer's own patient populations.
- Proper performance of the **BD Totalys** MultiProcessor requires the use of only those supplies supported by, or recommended by BD Diagnostics, for use with the **BD Totalys** MultiProcessor.
- The default specimen transfer volume setting for the cytology process on the **BD Totalys** MultiProcessor is 8 mL. Alternate cytology process settings (e.g., 6 mL specimen transfer volume) can only be activated by authorized BD personnel in those markets for which regulatory requirements have been fulfilled.
- The **BD Totalys** MultiProcessor can be programmed to transfer an aliquot from the **BD SurePath** Collection Vial ranging in volume from 0.25 mL to 1.5 mL in 0.25 mL increments. Actual specimen transfer volumes are limited by the amount of fluid remaining in the **BD SurePath** Collection Vial.
- Removal of an aliquot prior to performing the **BD SurePath** test reduces the likelihood that the quantity of material remaining in the vial will be sufficient to support additional post-cytology testing of that specimen (i.e., reflex testing).
- Specimens with excessive solid materials may not be successfully processed using the MultiProcessor; such specimens should be prepared using the **BD PrepMate**™ Automated Accessory.
- All supplies are intended for single use only and cannot be reused.

WARNINGS

Cytologic specimens may contain infectious agents. Wear suitable protective clothing, gloves, and eye/face protection. Follow appropriate biohazard precautions when handling samples.

BD SurePath Preservative Fluid contains an aqueous solution of denatured ethanol. The mixture contains small amounts of methanol and isopropanol. Do not ingest.

Warning

H226 Flammable liquid and vapor.

P210 Keep away from heat, hot surfaces, sparks, open flames and other ignition sources. No smoking. **P233** Keep container tightly closed. **P240** Ground/bond container and receiving equipment. **P241** Use explosion-proof electrical/ventilating/lighting/equipment. **P242** Use only non-sparking tools. **P243** Take precautionary measures against static discharge. **P280** Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. **P303+P361+P353** IF ON SKIN (or hair): Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower. **P370+P378** In case of fire: Use for extinction: CO_2, powder or water spray. **P403+P235** Store in a well-ventilated place. Keep cool. **P501** Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

BD Density Reagent contains sodium azide. Do not ingest.

Warning

H302 Harmful if swallowed.

P264 Wash thoroughly after handling. **P270** Do not eat, drink or smoke when using this product. **P301+P312** IF SWALLOWED: Call a POISON CENTER or doctor/physician if you feel unwell. **P330** Rinse mouth. **P501** Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Tris Buffered Saline

Warning

H315 Causes skin irritation. **H319** Causes serious eye irritation. **P264** Wash thoroughly after handling. **P280** Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. **P305+P351+P338** IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing. **P321** Specific treatment (see on this label). **P332+P313** If skin irritation occurs: Get medical advice/attention. **P337+P313** If eye irritation persists: Get medical advice/attention. **P362+P364** Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

PRECAUTIONS

- For *in vitro* diagnostic use.
- For professional use only.
- Good laboratory practices should be followed and all procedures for use of the **BD Totalys** MultiProcessor should be strictly observed.
- Avoid splashing or generating aerosols. Operators should use appropriate hand, eye and clothing protection.
- **BD SurePath** Preservative Fluid was tested for antimicrobial effectiveness against: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* and *Aspergillus niger* and found to be effective. **BD SurePath** Preservative samples inoculated with 10^6 CFU/mL of each species yielded no growth after 14 days (28 days for *Mycobacterium tuberculosis*) of incubation under standard conditions. However, universal precautions for safe handling of biological fluids should be practiced at all times.
- Agitation of aliquot tubes pre-filled with a surfactant-containing diluent may create bubbles that interfere with the MultiProcessor aliquot transfer volume confirmation.
- Failure to follow recommended procedures as outlined in the **BD Totalys** MultiProcessor User's Manual may compromise performance.

PROCEDURE

The procedures for processing of specimens using the **BD Totalys** MultiProcessor are provided in the **BD Totalys** MultiProcessor User's Manual.

OPTIONAL ALIQUOT REMOVAL

- Sufficient volume is available in the **BD SurePath** Collection Vial to allow removal of up to 0.5 mL of homogeneous mixture of cells and fluid for ancillary testing, prior to the **BD SurePath** test while still allowing sufficient volume for Pap testing.
- While there is no evidence that removal of an aliquot from the **BD SurePath** Collection Vial affects the quality of the specimen for cytology testing, rare instances of misallocation of pertinent diagnostic material may occur during this process. Healthcare providers may need to acquire a new specimen if the results do not correlate with the clinical history of the patient. Furthermore, cytology addresses different clinical questions than sexually transmitted disease (STD) testing; therefore, aliquot removal may not be suitable for all clinical situations. If necessary, a separate specimen may be collected for STD testing rather than taking an aliquot from the **BD SurePath** Collection Vial.
- Aliquot removal from low-cellularity specimens may leave insufficient material in the **BD SurePath** Collection Vial for preparation of a satisfactory **BD SurePath** test.
- Only one aliquot may be removed from the **BD SurePath** Collection Vial prior to performing the **BD SurePath** test, regardless of the volume of the aliquot.

Procedure

1. In order to ensure a homogenous mixture, the **BD SurePath** Collection Vial must be vortexed for 10–20 seconds before processing with the **BD Totalys** MultiProcessor.
2. The **BD Totalys** MultiProcessor may be programmed to transfer an aliquot of up to 0.5 mL from the cytology specimen vial to an aliquot tube when processing the **BD SurePath** Liquid-based Pap test. Consult the **BD Totalys** MultiProcessor User's Manual for detailed instructions.
3. If the aliquot tube is pre-filled with a surfactant-containing diluent, inspect the tube for bubbles above the liquid. Any tube containing bubbles should not be loaded on the MultiProcessor until the bubbles resolve.
4. After removing the aliquot tube from the **BD Totalys** MultiProcessor, invert 3–4 times to ensure that the specimen and diluent are well mixed.
5. For instructions on processing the aliquot for ancillary testing, refer to the assay Package Insert(s) provided by the manufacturer.

REAGENT STORAGE AND DISPOSAL

- The storage condition for **BD SurePath** Collection Vial without cytologic samples is up to 36 months from date of manufacture at room temperature (15 °C to 30 °C).
- The storage limit for **BD SurePath** Collection Vial with cytologic samples is 6 months at refrigerated temperatures (2 °C to 10 °C) or 4 weeks at room temperature (15 °C to 30 °C).
- The **BD** Density Reagent has a shelf life of 24 months from date of manufacture when stored at room temperature (15 °C to 30 °C).
- Expired and used supplies and product should be disposed of properly in accordance with institutional and governmental regulations.

MATERIALS REQUIRED

Refer to the **BD Totalys** MultiProcessor User's Manual for complete information concerning reagents, components and accessories. For a list of materials required for downstream processing on the **BD Totalys** SlidePrep, consult the **BD Totalys** SlidePrep Package Insert.

Materials Provided

REAGENTS

- **BD SurePath** Collection Vials
- **BD** Density Reagent
- Sigma Tris Buffer Packets (to prepare Probe Wash solution)

INSTRUMENTS, EQUIPMENT AND ACCESSORIES

- **BD Totalys** MultiProcessor instrument and accessories
- Multi-Vial Vortexer
- Cervical sampling device(s) with detachable head(s)
- **BD** Centrifuge Tubes
- **BD** Syringing Pipettes
- **BD** aliquot tubes, e.g. **BD Totalys** Aliquot Tubes
- Solid Waste Box and Bag

Materials Required But Not Provided

- Vortex Mixer

DIAGNOSTIC INTERPRETATION AND PREPARATION ADEQUACY

After BD Diagnostics-authorized user training on the **BD Totalys** MultiProcessor, the **BD Totalys** SlidePrep, and **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, the Bethesda System cytologic diagnostic criteria currently utilized in cytology laboratories for conventional Pap smears are applicable to **BD SurePath** slides.[1] Refer to the **BD Totalys** SlidePrep Package Insert for further information.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS: REPORT OF CLINICAL STUDIES

For clinical performance data for the **BD Totalys** SlidePrep system and associated historical clinical study data obtained with the **BD PrepStain** System, refer to the **BD Totalys** SlidePrep Package Insert.

Performance Studies Utilizing BD Totalys Multiprocessor

DUAL COLLECTION STUDY

BD conducted a prospective study to compare the **BD Totalys** MultiProcessor to the **BD PrepMate** Automated Accessory for preparing enriched cell pellets as part of the processing of the **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. The objective of this study was to demonstrate that the slide quality features of Cellularity, Cellular Distribution, Stain Quality and Cellular Preservation of **BD SurePath** slides prepared from specimens processed with the **BD Totalys** MultiProcessor were not clinically or statistically different to that of **BD SurePath** slides prepared from specimens processed with the **BD PrepMate** Automated Accessory. Two cervical specimens were collected from each patient (dual collection) such that the first collection specimens were evenly distributed between the new **BD SurePath** Collection Vial and the original **BD SurePath** Preservative Fluid Vial. Due to the inherent diagnostic variability in a dual collection study design, Bethesda classifications were collected for informational purposes only.

This study was divided into two arms. In the first study arm, specimens collected into the new **BD SurePath** Collection Vial, processed into cell pellets on the **BD Totalys** MultiProcessor, and stained using the **BD Totalys** SlidePrep were compared to specimens collected into the original **BD SurePath** Preservative Fluid Vial, processed into cell pellets using the **BD PrepMate** Automated Accessory/laboratory centrifuge, and stained using the **BD PrepStain** slide processor. In the second study arm, specimens were collected into both the new **BD SurePath** Collection Vial and the original **BD SurePath** Preservative Fluid Vial, but all specimens were processed into cell pellets using the **BD PrepMate** Automated Accessory/laboratory centrifuge, and stained using the **BD PrepStain** slide processor.

All slides from each arm were randomized, masked, and scored by a board certified cytotechnologist using the slide quality measurements and standard Bethesda classification listed in Table 1.

Acceptance criteria

Dual collected specimens were deemed concordant if the cellularity scores for both slides in the matched pair were within 1 grade. Cellular preservation, cellular distribution, stain quality score were considered concordant if both slides in the matched pair scored 1 or 2. Bethesda classifications are presented for informational purposes only.

Table 1 Slide scoring criteria

Cellularity	Cellular Preservation	Cellular Distribution	Stain Quality	Bethesda Classification
Number of cells within the diagnostic area	% of cells displaying sharp nuclear and cytoplasmic features in single cells and clusters	Even cellular distribution area	Stain uniformity, clear nuclear/cytoplasmic contrast. Not excessively light or dark	Diagnosis
1 = >90,000 (181+hp) 2 = >40,000–90,000 (81–180hp) 3 = 5,000–40,000 (10–80hp) 4 = <5,000 (8–10hp)	1 = Optimal: >90% 2 = Acceptable: 75–90% 3 = Sub-optimal <75%	1 = Optimal: >75% 2 = Acceptable: 50–75% 3 = Sub-optimal <50%	1 = Optimal: >90% 2 = Acceptable: 75–90% 3 = Sub-optimal <75%	0 = Unsatisfactory 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Cancer

Study results

Arm 1: The concordance rates for slide quality features are listed in Table 2. The comparison of Bethesda classifications is presented in Table 3.

Table 2 Concordance rate with 95% CI between specimens collected into the new **BD SurePath** Collection Vial, processed into cell pellets on the **BD Totalys** MultiProcessor, and stained using the **BD Totalys** SlidePrep compared with specimens collected into the original **BD SurePath** Preservative Fluid Vial, processed into cell pellets using the **BD PrepMate** Automated Accessory/laboratory centrifuge, and stained using the **BD PrepStain** slide processor.

Slide Quality Features	Concordance Rate	95% CI
Cellularity	100.0% (442/442)	(99.1%, 100.0%)
Cellular Preservation	100.0% (442/442)	(99.1%, 100.0%)
Cellular Distribution	100.0% (442/442)	(99.1%, 100.0%)
Stain Quality	100.0% (442/442)	(99.1%, 100.0%)

Arm 2: The concordance rates for slide quality features are listed in Table 4. The comparison of Bethesda classifications are presented in Table 5.

Table 4 Concordance rate with 95% CI between specimens collected into the new **BD SurePath** Collection Vial compared with specimens collected in the original **BD SurePath** Preservative Fluid Vial. All specimens were processed into cell pellets using the **BD PrepMate** Automated Accessory/laboratory centrifuge and stained using the **BD PrepStain** slide processor.

Slide Quality Features	Concordance Rate	95% CI
Cellularity	99. 8% (431/432)	(98.7%, 100.0%)
Cellular Preservation	100.0% (432/432)	(99.1%, 100.0%)
Cellular Distribution	100.0% (432/432)	(99.1%, 100.0%)
Stain Quality	100.0% (432/432)	(99.1%, 100.0%)

Table 3 Adjudicated Bethesda classification (for informational purposes only) for arm 1 of the dual collection study. Negative for Intraepithelial Lesion and Malignancy (NILM), Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (ASC-US), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), Atypical Squamous Cells High Grade Squamous Epithelial Lesion (ASC-H), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Cancer (HSIL+) and Unsatisfactory.

		Samples collected in the new BD SurePath Collection Vial, processed into cell pellets using the BD Totalys MultiProcessor and stained using the BD Totalys SlidePrep						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Total
Samples collected in the original BD SurePath Preservative Fluid Vial, processed into cell pellets using the BD PrepMate Automated Accessory/ laboratory centrifuge and stained using the BD PrepStain slide processor	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Total	356	28	42	2	13	1	442

Table 5 Adjudicated Bethesda classification (for informational purposes only) for arm 2 of the dual collection study. Negative for Intraepithelial Lesion and Malignancy (NILM), Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (ASC-US), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL), Atypical Squamous Cells High Grade Squamous Epithelial Lesion (ASC-H), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Cancer (HSIL+), and Unsatisfactory.

		Samples collected in the new BD SurePath Collection Vial, processed into cell pellets using the BD PrepMate Automated Accessory/laboratory centrifuge and stained using the BD PrepStain slide processor						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Total
Samples collected in the original BD SurePath Preservative Fluid Vial, processed into cell pellets using the BD PrepMate Automated Accessory/laboratory centrifuge and stained using the BD PrepStain slide processor	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Total	352	22	44	1	13	0	432

REPRODUCIBILITY

The goal of this study was to determine the ability of the **BD Totalys** MultiProcessor to consistently process cervical specimens with reproducible results when compared to the **BD PrepMate** Automated Accessory and stand-alone laboratory centrifuge. All cell pellets were processed onto slides and stained using the **BD Totalys** SlidePrep. Slides were classified according to The Bethesda System. The study was conducted at three laboratory sites, one instrument of each type per site. NILM, LSIL, and HSIL pooled cytology specimens were utilized for this study. Four replicates of each pool were tested two times per day for five non-consecutive days on each instrument type.

Tables 6–8 present the Concordance Rate with 95% CI for NILM, LSIL and HSIL Categories.

PRECISION

The goal of the precision study was to determine the ability of the **BD Totalys** MultiProcessor to consistently process cervical specimens with reproducible results when compared to the **BD PrepMate** Automated Accessory. Cell pellets were then processed onto slides and stained using the **BD Totalys** SlidePrep. Slides for both instruments were classified according to The Bethesda System. The study was conducted at a single laboratory site on one instrument of each type. NILM, LSIL, and HSIL pooled cytology specimens were utilized for this study. Four replicates of each pool were tested two times per day for twelve non-consecutive days on each instrument type.

Table 9 presents the estimated concordance difference between the **BD Totalys** MultiProcessor and **BD PrepMate** systems for all pools as calculated.

Table 6 Concordance Rate with 95% CI for NILM Category

NILM Pool	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Concordance Rate	95% Confidence Interval
BD PrepMate	40	39	40	99.2% (119/120)	95.4%, 99.9%
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99.2% (119/120)	95.4%, 99.9%

Table 7 Concordance Rate with 95% CI for LSIL Category

LSIL Pool	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Concordance Rate	95% Confidence Interval
BD PrepMate	40	40	39	99.2% (119/120)	95.4%, 99.9%
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100.0% (120/120)	96.9%, 100.0%

Table 8 Concordance Rate with 95% CI for HSIL Category

HSIL Pool	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Concordance Rate	95% Confidence Interval
BD PrepMate	36	36	39	92.5% (111/120)	86.4%, 96.0%
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95.8% (115/120)	90.6%, 98.2%

Table 9 Concordance Rate with 95% CI for All Pools Combined

	System		
Panel Member	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Difference with 95% CI (MultiProcessor vs. PrepMate)**
NILM Pool	100.0% (96/96)	100.0% (96/96)	0.0% (-3.9%, 3.9%)
LSIL Pool	99.0% (95/96)	100.0% (96/96)	1.0% (-2.8%, 5.7%)
HSIL Pool	100.0% (96/96)	100.0% (96/96)	0.0% (-3.9%, 3.9%)
All Pools	99.7% (287/288)	100.0% (288/288)	0.3% (-1.0%, 1.9%)

CONTAMINATION – CYTOLOGY

A study was conducted to evaluate the risk of cross contamination (cell carryover) on the **BD Totalys** MultiProcessor. Negative samples were neat **BD SurePath** Preservative Fluid. Positive samples consisted of pooled, pre-qualified NILM **BD SurePath** specimens spiked with SiHa cells. The approximate concentration of SiHa cells to cervical cells was 1000:75000. Two runs of alternating negative and positive samples in a checkerboard layout were processed on the **BD Totalys** MultiProcessor followed by one run of negative samples. All resulting negative specimens were processed into slides by a **BD Totalys** SlidePrep. All residual cell pellets, both the positive and negative specimens, were reprocessed through the **BD Totalys** MultiProcessor, and a second set of slides was generated from all reprocessed negative cell pellets. All slides were then evaluated by a board certified cytotechnologist for the presence of any SiHa cells (i.e. cross contamination or cell carryover event). The cross contamination data for the **BD Totalys** MultiProcessor are summarized in Table 10.

CONTAMINATION – ANCILLARY TESTING

A study was conducted to evaluate the risk of producing a false positive result when the specimen aliquot is transferred to the aliquot tube (m-tube) using the **BD Totalys** MultiProcessor. One “all negative” run (96 samples/run) was performed followed by five runs of alternating negative and positive samples in a checkerboard layout on each of two **BD Totalys** MultiProcessor instruments. The processed m-tube aliquots were transferred to the assay test instrumentation for evaluation. Negative samples consisted of **BD SurePath** Collection Vials containing only **BD SurePath** Preservative Fluid. Positive samples consisted of a representative analyte spiked at a high clinical concentration into **BD SurePath** Collection Vials containing known negative clinical specimens. All **BD Totalys** MultiProcessor runs were conducted in **BD SurePath** plus aliquot mode. Processed m-tubes were evaluated for the presence of the target analyte. The overall rate of contamination (i.e., with an alternating pattern of positive and negative samples and a prevalence of 50%) was 0.29% (2/672). The contamination data are summarized in Table 11 below.

REFERENCES

1. Kurman RJ, Solomon D (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Definitions, Criteria and Explanatory Notes for Terminology and Specimen Adequacy. New York, Springer Verlag, 1994
2. 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
3. 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
4. Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich®: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417–422
5. Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standarization 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
6. Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171–177
7. 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
8. 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
9. 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
10. Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004

Technical Information: In the United States contact BD Technical Service and Support at 1.800.638.8663 or www.bd.com.

Table 10 Contamination Rate with 95% CI for All Categories

Specimen Type	Contamination Events		
	Negative Specimens	Positive Results	Percent Positive
Original specimens	240	0	0.0%
Reprocessed cell pellets	240	0	0.0%

Table 11 Concordance Rate with 95% CI for All Categories

BD Totalys MultiProcessor	Contamination Events		
	Negative Specimens	Positive Results	Percent Positive
1	336	2	0.59% (2/336)
2	336	0	0.0% (0/336)
Overall	672	2	0.29% (2/672)

BD Totalys MultiProcessor

IVD CE

REF **491310** **BD Totalys** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

APPLICATION

Le système **BD Totalys** MultiProcessor est utilisé conjointement au **BD Totalys** SlidePrep pour préparer le **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (test Pap en phase liquide), destiné à remplacer les frottis Pap gynécologiques classiques. Le test **BD SurePath** est conçu pour le dépistage et la détection du cancer du col de l'utérus, des lésions précancéreuses du col de l'utérus, des cellules atypiques et des autres catégories cytologiques définies par le document « Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses ».

Le **BD Totalys** MultiProcessor automatise la préparation d'un culot cellulaire enrichi à partir d'un échantillon cytologique cervical prélevé dans un **BD SurePath** Collection Vial (flacon de prélèvement). Le culot cellulaire produit par le **BD Totalys** MultiProcessor est transféré sur le système **BD Totalys** SlidePrep à des fins de traitement en vue de la préparation d'une lame **BD SurePath**. Le **BD Totalys** MultiProcessor peut être programmé pour réaliser le prélèvement, facultatif, d'une partie aliquote de 0,5 mL dans le **BD SurePath** Collection Vial, avant le processus d'enrichissement cellulaire, à des fins de test complémentaire indiqué avec le **BD Totalys** MultiProcessor.

Si aucune partie aliquote de 0,5 mL n'est prélevée avant le traitement cytologique et la préparation de la lame, le **BD Totalys** MultiProcessor peut transférer une partie aliquote de 0,25 à 1,5 mL de matériau résiduel du **BD SurePath** Collection Vial pour le test complémentaire avec le **BD Totalys** MultiProcessor. Par ailleurs, le **BD Totalys** MultiProcessor peut être utilisé pour réanalyser des échantillons cytologiques **BD SurePath** archivés dans des culots cellulaires.

Le **BD Totalys** MultiProcessor peut fournir des informations sur la chaîne de responsabilité, associant les culots cellulaires et les tubes moléculaires obtenus au **BD SurePath** Collection Vial d'origine.

RÉSUMÉ ET EXPLICATION

Le **BD Totalys** MultiProcessor transforme un échantillon de cellules cervicales prélevé dans le **BD SurePath** Collection Vial en culot cellulaire enrichi, à des fins de traitement par le **BD Totalys** SlidePrep, en une fine couche cellulaire homogène, légèrement colorée, tout en maintenant les amas cellulaires pour le diagnostic.[2-9]

Le processus de production d'un résultat de test **BD SurePath** commence par un prélèvement d'échantillon gynécologique effectué par un personnel médical qualifié, à l'aide d'un dispositif de prélèvement de type balai (par ex., Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss, Pays-Bas) ou d'une combinaison de brosse endocervicale/spatule en plastique (par ex., Cytobrush Plus GT et spatule Pap Perfect, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) à tête(s) amovible(s). La tête de chaque dispositif de prélèvement est détachée du manche, puis placée dans un **BD SurePath** Collection Vial. Le flacon est rebouché, étiqueté et envoyé au laboratoire, avec les documents nécessaires à son traitement. Les têtes des dispositifs de prélèvement ne sont jamais retirées du flacon contenant l'échantillon prélevé.

En laboratoire, l'échantillon conservé est mélangé au vortex, puis transféré dans le **BD Totalys** MultiProcessor. Le MultiProcessor automatise l'enrichissement des cellules diagnostiques présentes dans l'échantillon en procédant comme suit : étalement de l'échantillon sur le BD Density Reagent (réactif de densité), sédimentation par centrifugation réalisée avec le BD Density Reagent, et élimination partielle des débris inutiles au diagnostic et des excès de cellules inflammatoires. Une fois le processus d'enrichissement terminé, les culots cellulaires sont transférés du **BD Totalys** MultiProcessor vers le **BD Totalys** SlidePrep.

Pour plus d'informations sur le **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, consulter la notice du **BD Totalys** SlidePrep.

LIMITES

- La production et l'évaluation des lames **BD SurePath** ne peuvent être effectuées que par du personnel formé par des personnes autorisées. Les cytologistes et les pathologistes seront formés à l'évaluation morphologique sur les lames **BD SurePath**. La formation inclura un examen des compétences. Les clients de laboratoire recevront des jeux de lames et de matériel d'essai à visée pédagogique. BD Diagnostics participera également à la préparation des lames destinées à la formation conçues à partir des populations de patientes propres à chaque client.
- Pour que le **BD Totalys** MultiProcessor offre des performances optimales, il convient d'utiliser uniquement les accessoires pris en charge ou recommandés par BD Diagnostics pour une utilisation avec le **BD Totalys** MultiProcessor.
- Le réglage du volume de transfert par défaut de l'échantillon pour l'analyse cytologique sur le **BD Totalys** MultiProcessor est de 8 mL. Les autres réglages d'analyse cytologique (par ex., volume de transfert de l'échantillon de 6 mL) ne peuvent être activés que par le personnel autorisé de BD, sur les marchés conformes aux exigences réglementaires.
- Le **BD Totalys** MultiProcessor peut être programmé pour transférer une partie aliquote prélevée dans le **BD SurePath** Collection Vial d'un volume compris entre 0,25 mL et 1,5 mL, par incréments de 0,25 mL. Les volumes réels de transfert des échantillons sont limités par la quantité de liquide restant dans le **BD SurePath** Collection Vial.
- Le retrait d'une partie aliquote avant l'exécution du test **BD SurePath** diminue la possibilité de disposer d'une quantité suffisante de matériau restant dans le flacon pour assurer un test post-cytologie supplémentaire de cet échantillon (autrement dit, un test réflexe).
- Les échantillons comportant trop de matériaux solides risquent d'être incorrectement traités avec le MultiProcessor ; ces échantillons doivent être préparés à l'aide du **BD PrepMate** Automated Accessory (accessoire automatisé).
- Toutes les fournitures sont à usage unique et ne peuvent pas être

AVERTISSEMENTS

Les échantillons cytologiques peuvent contenir des agents infectieux. Porter des vêtements, des gants et des lunettes/un masque de protection appropriés. Lors de la manipulation de ces échantillons, respecter les précautions applicables aux substances présentant un risque biologique.

Le **BD SurePath** Preservative Fluid (liquide de conservation) contient une solution aqueuse composée d'éthanol dénaturé. Le mélange contient de petites quantités de méthanol et d'isopropanol. Ne pas ingérer.

Attention

H226 Liquide et vapeurs inflammables.

P210 Tenir à l'écart de la chaleur, des surfaces chaudes, des étincelles, des flammes nues et de toute autre source d'inflammation. Ne pas fumer. **P233** Maintenir le récipient fermé de manière étanche. **P240** Mise à la terre/liaison équipotentielle du récipient et du matériel de réception. **P241** Utiliser du matériel électrique/de ventilation/d'éclairage/antidéflagrant. **P242** Ne pas utiliser d'outils produisant des étincelles. **P243** Prendre des mesures de précaution contre les décharges électrostatiques. **P280** Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. **P303+P361+P353** EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux): Enlever immédiatement tous les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/Se doucher. **P370+P378** En cas d'incendie: pour l'extinction, utiliser un extincteur à CO_2, à poudre ou à eau. **P403+P235** Stocker dans un endroit bien ventilé. Tenir au frais. **P501** Éliminer le contenu/récipient conformément aux règlements locaux/régionaux/nationaux/internationaux.

Le réactif **BD** Density contient de l'azide de sodium. Ne pas ingérer.

Attention

H302 Nocif en cas d'ingestion.

P264 Se laver soigneusement après manipulation. **P270** Ne pas manger, boire ou fumer en manipulant ce produit. **P301+P312** EN CAS D'INGESTION: Appeler un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin en cas de malaise. **P330** Rincer la bouche. **P501** Éliminer le contenu/récipient conformément aux règlements locaux/régionaux/nationaux/internationaux.

Tris Buffered Saline

Attention

H315 Provoque une irritation cutanée. **H319** Provoque une sévère irritation des yeux.

P264 Se laver soigneusement après manipulation. **P280** Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. **P305+P351+P338** EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: rincer avec précaution à l'eau pendant plusieurs minutes. Enlever les lentilles de contact si la victime en porte et si elles peuvent être facilement enlevées. Continuer à rincer. **P321** Traitement spécifique (voir l'étiquette). **P332+P313** En cas d'irritation cutanée: consulter un médecin. **P337+P313** Si l'irritation oculaire persiste: consulter un médecin. **P362+P364** Enlever les vêtements contaminés et les laver avant réutilisation.

PRÉCAUTIONS

- Pour le diagnostic *in vitro*.
- À usage professionnel uniquement.
- Les bonnes pratiques de laboratoire doivent être respectées et toutes les méthodes d'utilisation du **BD Totalys** MultiProcessor doivent être rigoureusement observées.
- Éviter les éclaboussures ou l'émission d'aérosols. Porter des gants, des lunettes et des vêtements de protection appropriés.
- L'efficacité antimicrobienne du **BD SurePath** Preservative Fluid a été testée et validée contre les bactéries suivantes : *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* et *Aspergillus niger*. Les échantillons de **BD SurePath** Preservative inoculés avec 10^6 CFU/mL de chaque espèce ne présentent aucune évolution après 14 jours (28 jours dans le cas du *Mycobacterium tuberculosis*) d'incubation, dans des conditions normales. Il convient toutefois de toujours respecter les précautions universelles de manipulation des liquides biologiques.
- L'agitation de tubes d'aliquotage préremplis d'un diluant contenant un surfactant peut former des bulles qui interfèrent avec la confirmation du volume de transfert de la partie aliquote du MultiProcessor.
- Le non-respect des méthodes recommandées décrites dans le manuel d'utilisation du système **BD Totalys** MultiProcessor peut altérer les performances.

MÉTHODE

Les méthodes de traitement des échantillons utilisant le **BD Totalys** MultiProcessor sont indiquées dans le manuel d'utilisation du **BD Totalys** MultiProcessor.

PRÉLÈVEMENT FACULTATIF D'UNE PARTIE ALIQUOTE

- Le volume présent dans le **BD SurePath** Collection Vial est suffisant pour permettre le prélèvement de 0,5 mL de mélange homogène de cellules et de liquide à des fins de test complémentaire préalable au test **BD SurePath**, tout en laissant un volume suffisant pour un test Pap.
- Même si rien n'indique que l'extraction d'une aliquote sur le **BD SurePath** Collection Vial affecte la qualité de l'échantillon pour l'analyse cytologique, il arrive parfois que le matériau de diagnostic approprié soit égaré au cours du processus. Les personnels soignants doivent alors procéder à l'acquisition d'un nouvel échantillon si les résultats ne viennent pas corréler les antécédents cliniques de la patiente. En outre, la cytologie fournit des informations cliniques différentes de celles des tests des maladies sexuellement transmissibles (MST) ; par conséquent, le prélèvement d'une aliquote peut ne pas être adapté à toutes les situations cliniques. Si nécessaire, un échantillon distinct peut être prélevé à des fins de dépistage des MST, au lieu de prélever une partie aliquote du **BD SurePath** Collection Vial.
- Le prélèvement de l'aliquote sur des échantillons à faible cellularité risque de laisser un matériau biologique insuffisant dans le **BD SurePath** Collection Vial adapté au test **BD SurePath**.
- Une seule partie aliquote peut être prélevée dans le **BD SurePath** Collection Vial avant de réaliser le test **BD SurePath**, quel que soit le volume de la partie aliquote.

Méthode

1. Afin de garantir l'homogénéité du mélange, il convient de mélanger au vortex le **BD SurePath** Collection Vial pendant 10 à 20 secondes avant le traitement avec le **BD Totalys** MultiProcessor.
2. Le **BD Totalys** MultiProcessor peut être programmé pour transférer une partie aliquote de 0,5 mL (maximum) de matériau du flacon d'échantillon cytologique vers un tube d'aliquotage lors de l'analyse par le **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Pour plus de détails, consulter le manuel d'utilisation du **BD Totalys** MultiProcessor.
3. Si le tube d'aliquotage est prérempli d'un diluant contenant un surfactant, inspecter le tube afin de détecter la formation de bulles au-dessus du liquide. Tout tube contenant des bulles ne doit être chargé sur le MultiProcessor qu'après la disparition des bulles.
4. Après le retrait du tube d'aliquotage du **BD Totalys** MultiProcessor, le retourner 3 à 4 fois afin de s'assurer que l'échantillon et le diluant sont bien mélangés.
5. Pour plus d'instructions sur le traitement de la partie aliquote à des fins de test complémentaire, se reporter aux notices livrées par le fabricant du test.

CONSERVATION ET MISE AU REBUT DU RÉACTIF

- Le **BD SurePath** Collection Vial sans échantillon cytologique doit être stocké à température ambiante (15 °C à 30 °C) pendant 36 mois maximum, à compter de la date de fabrication.
- La durée limite de stockage du **BD SurePath** Collection Vial avec des échantillons cytologiques est de 6 mois en réfrigérateur (2 °C à 10 °C) ou 4 semaines à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Le **BD** Density Reagent peut être conservé pendant 24 mois à compter de la date de fabrication, à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Les fournitures et les produits usagés et dont la date de péremption est dépassée doivent être mis au rebut correctement, conformément aux réglementations nationales et gouvernementales en vigueur dans l'établissement.

MATÉRIAUX REQUIS

Pour obtenir des informations complètes sur les réactifs, les composants et les accessoires, se reporter au manuel d'utilisation du **BD Totalys** MultiProcessor. Pour obtenir une liste des matériaux requis pour le traitement en aval sur le **BD Totalys** SlidePrep, consulter la notice du **BD Totalys** SlidePrep.

Matériaux fournis

RÉACTIFS

- **BD SurePath** Collection Vials (flacons de prélèvement)
- **BD** Density Reagent (réactif de densité)
- Boîtes de solution tamponnée Sigma Tris (pour préparer la solution de réactif de lavage des sondes)

INSTRUMENTS, ÉQUIPEMENT ET ACCESSOIRES

- **Instrument et accessoires BD Totalys** MultiProcessor
- Agitateur vortex multi-flacons
- Dispositif(s) de prélèvement d'échantillons cervicaux avec tête(s) amovible(s)
- **BD** Centrifuge Tubes (tubes de centrifugation)
- **BD** Syringing Pipettes (pipettes de prélèvement)
- Tubes d'aliquotage **BD**, par ex. **BD Totalys** Aliquot Tubes (tubes d'aliquotage)
- Boîte et sac de déchets solides

Matériaux requis mais non fournis

- Agitateur vortex

INTERPRÉTATION DIAGNOSTIQUE ET ADÉQUATION DE LA PRÉPARATION

Après la formation agréée BD Diagnostics de l'utilisateur sur le **BD Totalys** MultiProcessor, le **BD Totalys** SlidePrep et le **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, les critères de diagnostic cytologique définis par le système Bethesda actuellement utilisés dans les laboratoires de cytologie pour les frottis Pap classiques sont applicables aux lames **BD SurePath**.[1] Pour plus d'informations, consulter la notice du **BD Totalys** SlidePrep.

CARACTÉRISTIQUES DE PERFORMANCES : RAPPORT D'ÉTUDES CLINIQUES

Pour obtenir des données sur les performances cliniques du système **BD Totalys** SlidePrep, ainsi que les données des études cliniques historiques associées au système **BD PrepStain**, consulter la notice du **BD Totalys** SlidePrep.

Études de performances utilisant BD Totalys MultiProcessor

ÉTUDE À DOUBLE ÉCHANTILLON

BD a réalisé une étude prospective visant à comparer le **BD Totalys** MultiProcessor au **BD PrepMate**Automated Accessory pour la préparation de culots cellulaires enrichis dans le cadre du traitement du **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. L'objectif de cette étude était de démontrer que les caractéristiques de qualité des lames en termes de cellularité, de distribution cellulaire, de qualité de la coloration et de conservation cellulaire des lames **BD SurePath** préparées à partir d'échantillons traités avec le **BD Totalys** MultiProcessor n'étaient pas cliniquement ou statistiquement différentes de celles des lames **BD SurePath** préparées à partir d'échantillons traités avec le **BD PrepMate** Automated Accessory. Deux échantillons cervicaux ont été prélevés sur chaque patiente (échantillon double) de manière à répartir les échantillons du premier prélèvement de façon égale entre le nouveau **BD SurePath** Collection Vial et le **BD SurePath** Preservative Fluid Vial d'origine. En raison de la variabilité diagnostique inhérente au concept même d'étude à double échantillon, les classifications Bethesda ont été recueillies à titre d'information uniquement.

L'étude a été divisée en deux bras. Dans le premier bras de l'étude, les échantillons prélevés dans le nouveau **BD SurePath** Collection Vial, traités en culots cellulaires sur le **BD Totalys** MultiProcessor et colorés à l'aide du système **BD Totalys** SlidePrep, ont été comparés aux échantillons prélevés dans le **BD SurePath** Preservative Fluid Vial d'origine, traités en culots cellulaires à l'aide du **BD PrepMate** Automated Accessory/de la centrifugeuse de laboratoire, et colorés à l'aide de l'appareil de traitement des lames **BD PrepStain**. Dans le second bras de l'étude, les échantillons ont été prélevés dans le nouveau **BD SurePath** Collection Vial et dans le **BD SurePath** Preservative Fluid Vial d'origine. Cependant, tous les échantillons ont été traités en culots cellulaires à l'aide du **BD PrepMate** Automated Accessory/de la centrifugeuse de laboratoire, et colorés à l'aide de l'appareil de traitement des lames **BD PrepStain**.

Toutes les lames de chaque bras ont été randomisées, attribuées en aveugle et notées par un cytologiste qualifié, appliquant les mesures de qualité des lames et les classifications Bethesda standard répertoriées dans le tableau 1.

Critères d'acceptation

Les échantillons prélevés en double ont été estimés concordants lorsque les notes de cellularité des deux lames d'une même paire ne dépassaient pas 1 grade. La conservation cellulaire, la distribution cellulaire, la note de la qualité de la coloration ont été considérées concordantes lorsque les deux lames d'une même paire détenaient une note de 1 ou 2. Les classifications Bethesda sont fournies à titre d'information uniquement.

Tableau 1 Critères de notation des lames

Cellularité	Conservation cellulaire	Distribution cellulaire	Qualité de la coloration	Classification Bethesda
Nombre de cellules dans la zone diagnostique	% de cellules présentant des caractéristiques nucléaires et cytoplasmiques nettes dans des cellules et groupes individuels	Zone de distribution cellulaire homogène	Uniformité de la coloration, contraste nucléaire/ cytoplasmique net. Ni trop claire ni trop foncée	Diagnostic
1 = >90 000 (181+ hp) 2 = >40 000–90 000 (81–180 hp) 3 = 5 000–40 000 (10–80 hp) 4 = <5 000 (8–10 hp)	1 = Optimale : >90 % 2 = Acceptable : 75–90 % 3 = Sous-optimale <75 %	1 = Optimale : >75 % 2 = Acceptable : 50–75 % 3 = Sous-optimale <50 %	1 = Optimale : >90 % 2 = Acceptable : 75–90 % 3 = Sous-optimale <75 %	0 = Insatisfaisante 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Cancer

Résultats de l'étude

Bras 1 : le tableau 2 répertorie les taux de concordance des caractéristiques de qualité des lames. Le tableau 3 établit la comparaison avec les classifications Bethesda.

Tableau 2 Taux de concordance, avec un IC à 95 %, entre les échantillons prélevés dans le nouveau **BD SurePath** Collection Vial, traités en culots cellulaires sur le **BD Totalys** MultiProcessor et colorés à l'aide du système **BD Totalys** SlidePrep, et les échantillons prélevés dans le **BD SurePath** Preservative Fluid Vial d'origine, traités en culots cellulaires à l'aide du **BD PrepMate** Automated Accessory/de la centrifugeuse de laboratoire, et colorés à l'aide de l'appareil de traitement des lames **BD PrepStain**.

Caractéristiques de qualité des lames	Taux de concordance	IC à 95 %
Cellularité	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Conservation cellulaire	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Distribution cellulaire	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Qualité de la coloration	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)

Bras 2 : le tableau 4 répertorie les taux de concordance des caractéristiques de qualité des lames. Le tableau 5 établit la comparaison avec les classifications Bethesda.

Tableau 4 Taux de concordance avec un IC à 95 % entre les échantillons prélevés dans le nouveau **BD SurePath** Collection Vial et ceux prélevés dans le **BD SurePath** Preservative Fluid Vial d'origine. Tous les échantillons ont été traités en culots cellulaires à l'aide du **BD PrepMate** Automated Accessory/de la centrifugeuse de laboratoire et colorés à l'aide de l'appareil de traitement de lames **BD PrepStain**.

Caractéristiques de qualité des lames	Taux de concordance	IC à 95 %
Cellularité	99, 8 % (431/432)	(98,7 %, 100,0 %)
Conservation cellulaire	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)
Distribution cellulaire	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)
Qualité de la coloration	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)

Tableau 3 Classification Bethesda arbitrée (à titre d'information uniquement) pour le bras 1 de l'étude à double échantillon. Négative aux lésions intra-épithéliales et aux malignités (NILM), cellules épithéliales pavimenteuses atypiques, importance non déterminée (ASC-US), lésions intra-épithéliales squameuses de bas grade (LSIL), cellules épithéliales pavimenteuses atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H), lésions intra-épithéliales de haut grade et cancer (HSIL+) et insatisfaisante.

		Échantillons prélevés dans le nouveau BD SurePath Collection Vial, traités en culots cellulaires à l'aide du BD Totalys MultiProcessor et colorés à l'aide du BD Totalys SlidePrep						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Insat	Total
Échantillons prélevés dans le BD SurePath Preservative Fluid Vial d'origine, traités en culots cellulaires à l'aide du BD PrepMate Automated Accessory/ de la centrifugeuse de laboratoire et colorés à l'aide de l'appareil de traitement de lames BD PrepStain	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	Insat	0	0	0	0	0	0	0
	Total	356	28	42	2	13	1	442

Tableau 5 Classification Bethesda arbitrée (à titre d'information uniquement) pour le bras 2 de l'étude à double échantillon. Négative aux lésions intra-épithéliales et aux malignités (NILM), cellules épithéliales pavimenteuses atypiques, importance non déterminée (ASC-US), lésions intra-épithéliales squameuses de bas grade (LSIL), cellules épithéliales pavimenteuses atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade (ASC-H), lésions intra-épithéliales de haut grade et cancer (HSIL+) et insatisfaisante.

		Échantillons prélevés dans le nouveau BD SurePath Collection Vial, traités en culots cellulaires à l'aide du BD PrepMate Automated Accessory/de la centrifugeuse de laboratoire et colorés à l'aide de l'appareil de traitement de lames BD PrepStain						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Insat	Total
Échantillons prélevés dans le BD SurePath Preservative Fluid Vial d'origine, traités en culots cellulaires à l'aide du BD PrepMate Automated Accessory/ de la centrifugeuse de laboratoire et colorés à l'aide de l'appareil de traitement de lames BD PrepStain	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	Insat	0	0	0	0	0	0	0
	Total	352	22	44	1	13	0	432

REPRODUCTIBILITÉ

L'objectif de cette étude était de déterminer la capacité du **BD Totalys** MultiProcessor à traiter de manière cohérente des échantillons cervicaux en générant des résultats reproductibles, par comparaison avec le **BD PrepMate** Automated Accessory et la centrifugeuse de laboratoire autonome. Tous les culots cellulaires ont été traités sur des lames et colorés à l'aide du **BD Totalys** SlidePrep. Les lames ont été classées selon les critères du système Bethesda. L'étude a été menée dans trois sites, avec un instrument de chaque type par site. Des échantillons cytologiques groupés par catégorie NILM, LSIL et HSIL ont été utilisés pour cette étude. Quatre exemplaires de chaque catégorie ont été testés deux fois par jour pendant cinq jours non consécutifs sur chaque type d'instrument.

Les tableaux 6 à 8 présentent les taux de concordance avec un IC à 95 % pour les catégories NILM, LSIL et HSIL.

PRÉCISION

L'objectif de cette étude de précision était de déterminer la capacité du **BD Totalys** MultiProcessor à traiter de manière cohérente des échantillons cervicaux en générant des résultats reproductibles, par comparaison avec le **BD PrepMate** Automated Accessory. Les culots cellulaires ont ensuite été traités sur des lames et colorés à l'aide du **BD Totalys** SlidePrep. Les lames dédiées aux deux systèmes ont été classées selon les critères du système Bethesda. L'étude a été menée dans un seul laboratoire, avec un instrument de chaque type. Des échantillons cytologiques groupés par catégorie NILM, LSIL et HSIL ont été utilisés pour cette étude. Quatre exemplaires de chaque catégorie ont été testés deux fois par jour pendant douze jours non consécutifs sur chaque type d'instrument.

Le tableau 9 indique la différence de concordance estimée entre les systèmes **BD Totalys** MultiProcessor et **BD PrepMate**, pour tous les groupes, conformément aux calculs réalisés.

Tableau 6 Taux de concordance avec un IC à 95 % pour la catégorie NILM

Catégorie NILM	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taux de concordance	95 % Intervalle de confiance
BD PrepMate	40	39	40	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %

Tableau 7 Taux de concordance avec un IC à 95 % pour la catégorie LSIL

Catégorie LSIL	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taux de concordance	95 % Intervalle de confiance
BD PrepMate	40	40	39	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100,0 % (120/120)	96,9 %, 100,0 %

Tableau 8 Taux de concordance avec un IC à 95 % pour la catégorie HSIL

Catégorie HSIL	Site				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taux de concordance	95 % Intervalle de confiance
BD PrepMate	36	36	39	92,5 % (111/120)	86,4 %, 96,0 %
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95,8 % (115/120)	90,6 %, 98,2 %

Tableau 9 Taux de concordance avec un IC à 95 % pour tous les groupes combinés

	Système		
Membre du groupe	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Différence avec un IC à 95 % (MultiProcessor comparé au PrepMate)**
Catégorie NILM	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Catégorie LSIL	99,0 % (95/96)	100,0 % (96/96)	1,0 % (-2,8 %, 5,7 %)
Catégorie HSIL	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Toutes les catégories	99,7 % (287/288)	100,0 % (288/288)	0,3 % (-1,0 %, 1,9 %)

CONTAMINATION – CYTOLOGIE

Une étude a été réalisée afin d'évaluer le risque de contamination croisée (transfert de cellules) sur le **BD Totalys** MultiProcessor. Les échantillons négatifs contenaient du **BD SurePath** Preservative Fluid pur. Les échantillons positifs se composaient d'échantillons regroupés et pré-qualifiés NILM **BD SurePath** mis en évidence avec des cellules SiHa. La concentration approximative des cellules SiHa par rapport aux cellules cervicales était de 1 000:75 000. Deux séries alternées d'échantillons négatifs et positifs disposés en damier ont été analysées sur le **BD Totalys** MultiProcessor, suivies d'une série d'échantillons négatifs. Tous les échantillons négatifs résultants ont été analysés sur des lames par un **BD Totalys** SlidePrep. Tous les culots cellulaires résiduels, les échantillons positifs et négatifs, ont été de nouveau analysés sur le **BD Totalys** MultiProcessor et un second jeu de lames a été généré à partir de l'ensemble des culots cellulaires négatifs réanalysés. Toutes les lames ont ensuite été évaluées par un cytologiste qualifié afin de déceler la présence de cellules SiHa (autrement dit, afin de déceler une contamination croisée ou un transfert de cellules). Le tableau 10 répertorie les données de contamination croisée pour le **BD Totalys** MultiProcessor.

CONTAMINATION – TEST COMPLÉMENTAIRE

Une étude a été réalisée afin d'évaluer le risque de production d'un résultat faussement positif lorsque la partie aliquote est transférée dans le tube d'aliquotage (tube-m) à l'aide du **BD Totalys** MultiProcessor. Une série « intégralement négative » (96 échantillons/série) a été analysée, suivie de cinq séries d'échantillons négatifs et positifs en alternance, disposés en damier, sur deux appareils **BD Totalys** MultiProcessor. Les aliquotes en m-tube traitées étaient transférées à l'instrument de test à des fins d'évaluation. Les échantillons négatifs étaient constitués de **BD SurePath** Collection Vials contenant uniquement du **BD SurePath** Preservative Fluid. Les échantillons positifs étaient constitués d'une analyte représentative mise en évidence à une concentration clinique élevée dans des **BD SurePath** Collection Vials contenant des échantillons cliniques négatifs connus. Toutes les séries **BD Totalys** MultiProcessor ont été analysées dans le système **BD SurePath**, en mode d'aliquotage. Les m-tubes traités ont été évalués afin de détecter la présence de l'analyte cible. Le taux global de contamination (autrement dit, avec un schéma alternant échantillons positifs et négatifs et une prévalence de 50 %) était de 0,29 % (2/672). Le tableau 11 ci-dessous répertorie les données de contamination.

RÉFÉRENCES : voir la rubrique « References » du texte anglais.

Service et assistance technique : contacter votre représentant local de BD ou consulter le site www.bd.com.

Tableau 10 Taux de contamination avec un IC à 95 % pour toutes les catégories

Type d'échantillon	Événements de contamination		
	Échantillons négatifs	Résultats positifs	Pourcentage de positifs
Échantillons d'origine	240	0	0,0 %
Culots cellulaires réanalysés	240	0	0,0 %

Tableau 11 Taux de concordance avec un IC à 95 % pour toutes les catégories

BD Totalys MultiProcessor	Événements de contamination		
	Échantillons négatifs	Résultats positifs	Pourcentage de positifs
1	336	2	0,59 % (2/336)
2	336	0	0,0 % (0/336)
Global	672	2	0,29 % (2/672)

BD Totalys MultiProcessor

IVD CE

REF **491310** **BD Totalys** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

VERWENDUNGSZWECK

Der **BD Totalys** MultiProcessor wird mit dem **BD Totalys** SlidePrep verwendet, um den **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (BD SurePath Pap-Test auf Flüssigkeitsbasis) vorzubereiten, der den herkömmlichen gynäkologischen Pap-Abstrich ersetzt. Der **BD SurePath**-Test wird zum Screening und Nachweisen von Zervikalkarzinomen, präkanzerösen zervikalen Läsionen, atypischen Zellen und allen anderen zytologischen Kategorien verwendet, wie sie durch The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses definiert werden.

Der **BD Totalys** MultiProcessor automatisiert die Präparation von angereicherten Zellpellets aus einer zervikalen Zytologieprobe, die in einem **BD SurePath** Collection Vial (Versandgefäß) enthalten ist. Das mit dem **BD Totalys** MultiProcessor hergestellte Zellpellet wird zur weiteren Verarbeitung an den **BD Totalys** SlidePrep übertragen, um einen **BD SurePath**-Objektträger zu präparieren. **BD Totalys** MultiProcessor kann optional so programmiert werden, dass er vor dem Zellanreicherungsvorgang automatisch 0,5 mL Aliquot aus dem **BD SurePath** Collection Vial für Zusatztests, die für die Anwendung mit dem **BD Totalys** MultiProcessor indiziert sind, entnimmt.

Wenn vor der zytologischen Verarbeitung und Objektträgerpräparation nicht 0,5 mL Aliquot entnommen werden, kann der **BD Totalys** MultiProcessor zwischen 0,25 und 1,5 mL Aliquot des zurückgebliebenen Materials aus dem **BD SurePath** Collection Vial für Zusatztests übertragen, die für die Anwendung mit dem **BD Totalys** MultiProcessor indiziert sind. Außerdem kann der **BD Totalys** MultiProcessor für die erneute Verarbeitung von archivierten **BD SurePath**-Zytologieproben zu Zellpellets verwendet werden.

Der **BD Totalys** MultiProcessor kann Informationen zum korrekten Verarbeitungsablauf bieten, wobei die ausgegebenen Zellpellets und Molekularröhrchen mit dem ursprünglichen **BD SurePath** Collection Vial verbunden werden.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG

Der **BD Totalys** MultiProcessor wandelt eine zervikale Zellprobe, die dem **BD SurePath** Collection Vial entnommen wurde, in ein angereichertes Zellpellet um, so dass dieses mit dem **BD Totalys** SlidePrep unter Erhaltung der diagnostischen Zellgruppen in eine diskret gefärbte, homogene dünne Schicht von Zellen weiterverarbeitet werden kann.[2-9]

Das Verfahren zum Erzielen eines **BD SurePath**-Testergebnisses beginnt damit, dass qualifiziertes medizinisches Personal mit einer Abstrichbürste (z. B. Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Niederlande) oder einer Kombination aus Abstrichbürste/Kunststoffspatel (z. B Cytobrush Plus GT und Pap Perfect Spatula, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) mit abnehmbarem Kopf eine gynäkologische Probe entnimmt. Der Kopf jedes Abstrichgeräts wird vom Griff getrennt und in ein **BD SurePath** Collection Vial gegeben. Die Flasche wird verschlossen, etikettiert und mit den entsprechenden Unterlagen zur Bearbeitung an das Labor versandt. Die Köpfe der Abstrichgeräte werden nie aus der Flasche mit der entnommenen Probe entfernt.

Im Labor wird die konservierte Probe durch Vortexen vermischt und zum **BD Totalys** MultiProcessor transferiert. Der MultiProcessor automatisiert die Anreicherung der für die Diagnose benötigten Zellen in den Proben durch das Ausführen der folgenden Schritte: Auftragen der Probe auf das BD Density Reagent (Dichtereagenz), Zentrifugalsedimentierung mit dem BD Density Reagent und teilweises Entfernen von nicht-diagnostischen Geweberesten und überschüssigen Entzündungszellen aus der Probe. Nach Abschluss des Anreicherungsvorgangs werden die Zellpellets vom **BD Totalys** MultiProcessor an den **BD Totalys** SlidePrep transferiert.

Weitere Informationen zum **BD SurePath** Liquid-based Pap Test finden Sie in der Packungsbeilage von **BD Totalys** SlidePrep.

EINSCHRÄNKUNGEN

- Voraussetzung für die Herstellung und Auswertung der **BD SurePath**-Objektträger ist eine entsprechende Ausbildung durch autorisiertes Personal. Zytotechniker und Pathologen werden speziell für die Begutachtung der Morphologie auf den **BD SurePath**-Objektträgern ausgebildet. Die Ausbildung wird mit einem Leistungstest abgeschlossen. Den labortätigen Kunden werden Schulungsobjektträger und Testaufgaben zur Verfügung gestellt. BD Diagnostics ist den Kunden auch bei der Präparation von Schulungsobjektträgern behilflich, die aus deren eigener Patientenpopulation stammen.
- Damit **BD Totalys** MultiProcessor einwandfrei funktioniert, dürfen nur Verbrauchsmaterialien verwendet werden, die von BD Diagnostics unterstützt oder für die Verwendung mit **BD Totalys** MultiProcessor empfohlen werden.
- Die Standard-Volumeneinstellung der Probenübertragung für die zytologische Verarbeitung auf dem **BD Totalys** MultiProcessor ist 8 mL. Alternative Einstellungen für die zytologische Verarbeitung (z. B. 6 mL Probentransfervolumen) können nur von autorisiertem BD Personal in den Märkten aktiviert werden, in denen die behördlichen Anforderungen erfüllt wurden.
- Der **BD Totalys** MultiProcessor kann so programmiert werden, dass er aus dem **BD SurePath** Collection Vial ein Aliquot mit einem Volumen von 0,25 mL bis 1,5 mL in 0,25-mL-Inkrementen überträgt. Die tatsächlichen Probentransfervolumen sind durch die verbleibende Flüssigkeitsmenge im **BD SurePath** Collection Vial eingeschränkt.
- Das Entfernen eines Aliquots vor der Durchführung des **BD SurePath**-Tests reduziert die Wahrscheinlichkeit, dass die verbleibende Materialmenge im Gefäß für zusätzliche post-zytologische Tests (d. h. Reflex-Tests) dieser Probe ausreicht.
- Proben mit übermäßig festen Materialien können mit dem MultiProcessor nicht erfolgreich bearbeitet werden. Solche Proben sollten mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory (Automatisiertes Zusatzgerät) verarbeitet werden.
- Alle Verbrauchsmaterialien sind für den Einmalgebrauch gedacht und dürfen nicht wiederverwendet werden.

WARNHINWEISE

Zytologische Proben können infektiöses Material enthalten. Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen. Bei der Handhabung der Proben die entsprechenden Sicherheitshinweise für biologische Risiken befolgen.

BD SurePath Preservative Fluid (Konservierungsflüssigkeit) enthält eine wässrige Lösung aus denaturiertem Ethanol. Die Mischung enthält geringe Mengen Methanol und Isopropanol. Nicht einnehmen.

Achtung

H226 Flüssigkeit und Dampf entzündbar.

P210 Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen sowie anderen Zündquellenarten fernhalten. Nicht rauchen. **P233** Behälter dicht verschlossen halten. **P240** Behälter und zu befüllende Anlage erden. **P241** Explosionsgeschützte elektrische Betriebsmittel/Lüftungsanlagen/Beleuchtung/verwenden. **P242** Nur funkenfreies Werkzeug verwenden. **P243** Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen. **P280** Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. **P303+P361+P353** BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen. **P370+P378** Im Brandfall: Löschen mit CO_2, Pulver oder Sprühwasser. **P403+P235** Kühl an einem gut belüfteten Ort aufgewahren. **P501** Inhalt/Behälter gemäß den örtlichen/regionalen/nationalen/internationalen Bestimmungen entsorgen.

BD Density Reagent enthält Natriumazid. Nicht einnehmen.

Achtung

H302 Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.

P264 Nach Gebrauch gründlich waschen. **P270** Bei Gebrauch nicht essen, trinken oder rauchen. **P301+P312** BEI VERSCHLUCKEN: Bei Unwohlsein GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. **P330** Mund ausspülen. **P501** Inhalt/Behälter gemäß den örtlichen/regionalen/nationalen/internationalen Bestimmungen entsorgen.

Tris Buffered Saline

Achtung

H315 Verursacht Hautreizungen. **H319** Verursacht schwere Augenreizung.

P264 Nach Gebrauch gründlich waschen. **P280** Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. **P305+P351+P338** BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Einige Minuten lang behutsam mit Wasser spülen. Vorhandene Kontaktlinsen nach Möglichkeit entfernen. Weiter spülen. **P321** Besondere Behandlung (siehe auf diesem Kennzeichnungsetikett). **P332+P313** Bei Hautreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. **P337+P313** Bei anhaltender Augenreizung: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. **P362+P364** Kontaminierte Kleidung ausziehen und vor erneutem Tragen waschen.

SICHERHEITSHINWEISE

- *In-vitro*-Diagnostikum.
- Nur zur professionellen Verwendung.
- Es müssen gute Laborpraktiken eingehalten und alle Verfahren für die Anwendung von **BD Totalys** MultiProcessor strikt befolgt werden.
- Spritzer und Aerosolbildung sind zu vermeiden. Es ist ein entsprechender Hand-, Augen- und Kleiderschutz zu tragen.
- **BD SurePath** Preservative Fluid ist bakterientötend und wurde gegen die folgenden Erreger erfolgreich getestet: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* und *Aspergillus niger*. **BD SurePath**-Konservierungsproben, die mit 10^6 KBE/mL jeder Spezies inokuliert wurden, zeigten nach 14 Tagen Inkubation (28 Tage für *Mycobacterium tuberculosis*) unter Standardbedingungen kein Wachstum. Die allgemeinen Sicherheitshinweise für einen sicheren Umgang mit biologischen Flüssigkeiten sind dennoch jederzeit einzuhalten.
- Die Agitation von Aliquotröhrchen, die mit einem Verdünnungsmittel vorgefüllt sind, das Surfactant enthält, könnte zu Bläschenbildung führen, was die Bestätigung des MultiProcessor-Aliquot-Transfervolumens beeinträchtigt.
- Ein Nichtbeachten der empfohlenen Verfahren, wie sie im Benutzerhandbuch für **BD Totalys** MultiProcessor beschrieben sind, kann die Leistung beeinträchtigen.

VERFAHREN

Die Verfahren zur Verarbeitung von Proben unter Verwendung des **BD Totalys** MultiProcessors sind im **BD Totalys** MultiProcessor Benutzerhandbuch angegeben.

OPTIONALE ALIQUOT-ENTNAHME

- Das Volumen des **BD SurePath** Collection Vial reicht aus, um bis zu 0,5 mL einer homogenen Zell-/Flüssigkeitsmischung für Zusatztests entnehmen zu können, bevor der **BD SurePath**-Test durchgeführt wird, sodass für Pap-Tests immer noch genügend Volumen zur Verfügung steht.
- Obwohl es keine Anzeichen dafür gibt, dass das Entnehmen eines Aliquots aus dem **BD SurePath** Collection Vial die Probenqualität für Zytologie-Tests beeinträchtigt, kann bei diesem Verfahren in seltenen Fällen eine Fehlallokation von relevantem Probenmaterial entstehen. Der Mediziner muss möglicherweise eine neue Probe entnehmen, wenn die Ergebnisse nicht mit der Krankengeschichte der Patientin übereinstimmen. Des Weiteren werden im Rahmen der Zytologie Tests hinsichtlich unterschiedlicher klinischer Aspekte durchgeführt, nicht nur Tests auf sexuell übertragene Krankheiten (sexually transmitted disease, STD), deshalb ist die Aliquot-Entnahme nicht unbedingt für alle klinischen Situationen geeignet. Bei Bedarf sollte eine separate Probe für STD-Tests und kein Aliquot aus dem **BD SurePath** Collection Vial entnommen werden.
- Die Aliquot-Entnahme von Proben mit niedriger Zellularität kann dazu führen, dass nur noch unzureichendes Material im **BD SurePath** Collection Vial vorhanden und somit die Präparation eines zufriedenstellenden **BD SurePath**-Tests nicht möglich ist.
- Vor Durchführung des **BD SurePath**-Tests darf unabhängig vom Volumen des Aliquots nur ein Aliquot aus dem **BD SurePath** Collection Vial entnommen werden.

Verfahren

1. Um eine homogene Mischung sicherzustellen, muss das **BD SurePath** Collection Vial 10–20 Sekunden lang vortexiert werden, bevor es mit dem **BD Totalys** MultiProcessor verarbeitet wird.
2. Der **BD Totalys** MultiProcessor kann zur Durchführung eines **BD SurePath** Liquid-based Pap Test für den Transfer eines Aliquots von bis zu 0,5 mL des Zytologieprobenröhrchens zu einem Aliquotröhrchen programmiert werden. Detaillierte Anweisungen finden Sie im **BD Totalys** MultiProcessor Benutzerhandbuch.
3. Wenn das Aliquotröhrchen mit einem Verdünnungsmittel vorgefüllt ist, das Surfactant enthält, das Röhrchen auf Bläschenbildung über der Flüssigkeit untersuchen. Jedes Röhrchen, das Luftbläschen enthält, sollte nicht auf den MultiProcessor geladen werden, bevor sich die Bläschen aufgelöst haben.
4. Nach dem Herausnehmen des Aliquotröhrchens aus dem **BD Totalys** MultiProcessor das Röhrchen 3–4 Mal umkehren, um eine gute Durchmischung der Probe und des Verdünnungsmittels zu gewährleisten.

5. Anweisungen zum Verarbeiten des Aliquots für zusätzliche Tests sind in den vom Hersteller bereitgestellten Packungsbeilagen der Assays enthalten.

LAGERUNG UND ENTSORGUNG DER REAGENZIEN

- Das **BD SurePath** Collection Vial ohne zytologische Proben kann bis zu 36 Monate nach dem Herstellungsdatum bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) gelagert werden.
- Das **BD SurePath** Collection Vial mit zytologischen Proben ist im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2 °C bis 10 °C 6 Monate oder bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) 4 Wochen lagerfähig.
- Das **BD** Density Reagent kann bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C) bis zu 24 Monate nach dem Herstellungsdatum gelagert werden.
- Abgelaufene und gebrauchte Verbrauchsmaterialien und Produkte sind vorschriftsgemäß zu entsorgen.

ERFORDERLICHE MATERIALIEN

Vollständige Angaben über die Reagenzien, Bestandteile und Zubehörteile finden Sie im **BD Totalys** MultiProcessor Benutzerhandbuch. Eine Liste der Materialien, die für die nachfolgende Verarbeitung mit dem **BD Totalys** SlidePrep notwendig sind, ist in der Packungsbeilage des **BD Totalys** SlidePrep enthalten.

Mitgeliefertes Arbeitsmaterial

REAGENZIEN

- **BD SurePath** Collection Vials
- **BD** Density Reagent
- Sigma Tris Buffer Packets (Pakete mit TRIS-Puffer) (zur Herstellung von Sondenspülungslösung)

INSTRUMENTE, GERÄT UND ZUBEHÖR

- **BD Totalys** MultiProcessor-Gerät und Zubehör
- Multi-Vial Vortexer
- Abstrichgerät(e) mit abnehmbarem Kopf
- **BD** Centrifuge Tubes
- **BD** Syringing Pipettes
- **BD** Aliquotröhrchen, z. B. **BD Totalys** Aliquot Tubes
- Feststoffabfallbehälter und Beutel

Benötigtes, jedoch nicht mitgeliefertes Arbeitsmaterial

- Vortex-Mixer

DIAGNOSTISCHE INTERPRETATION UND ADÄQUATHEIT DER PRÄPARATION

Nach der durch BD Diagnostics autorisierten Benutzerschulung für den **BD Totalys** MultiProcessor, **BD Totalys** SlidePrep und **BD SurePath** Liquid-based Pap Test werden auf **BD SurePath**-Objektträger die zytologischen diagnostischen Kriterien des Bethesda-Systems angewendet, wie sie gegenwärtig in zytologischen Labors für herkömmliche Pap-Abstriche verwendet werden.[1] Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage des **BD Totalys** SlidePrep.

LEISTUNGSMERKMALE: BERICHT ÜBER KLINISCHE STUDIEN

Klinische Daten hinsichtlich der Leistung des **BD Totalys** SlidePrep Systems sowie dazugehörige Daten aus vorhandenen klinischen Studien, die mit dem **BD PrepStain** System ermittelt wurden, finden Sie in der Packungsbeilage des **BD Totalys** SlidePrep.

Leistungsstudien mit BD Totalys Multiprocessor

STUDIE MIT DOPPELTER PROBENENTNAHME

BD hat eine prospektive Studie durchgeführt, um zu vergleichen, wie **BD Totalys** MultiProcessor und **BD PrepMate** Automated Accessory angereicherte Zellpellets als Teil der Verarbeitung des **BD SurePath** Liquid-based Pap Test präparieren. Das Ziel dieser Studie bestand darin, aufzuzeigen, dass Merkmale der Objektträgerqualität wie Zellularität, Zellverteilung, Färbequalität und Zellerhaltung der **BD SurePath**-Objektträger, die aus mit dem **BD Totalys** MultiProcessor verarbeiteten Proben präpariert wurden, weder klinische noch statistische Unterschiede im Vergleich zu denen von **BD SurePath**-Objektträgern aufweisen, die aus mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory verarbeiteten Proben präpariert wurden. Jeder Patientin wurden zwei Zervikalproben entnommen (doppelte Entnahme). Dabei wurden die Proben der ersten Entnahme gleichmäßig zwischen dem neuen **BD SurePath** Collection Vial und dem ursprünglichen **BD SurePath** Preservative Fluid Vial (Gefäß für Konservierungslösung) verteilt. Aufgrund der inhärenten diagnostischen Schwankungen im Aufbau von Studien mit doppelter Probenentnahme wurden die Bethesda-Klassifizierungen nur für Informationszwecke gesammelt.

Die Studie war in zwei Arme unterteilt. Im ersten Studienarm wurden Proben, die im neuen **BD SurePath** Collection Vial enthalten waren, mit dem **BD Totalys** MultiProcessor zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD Totalys** SlidePrep gefärbt wurden, mit Proben verglichen, die im ursprünglichen **BD SurePath** Preservative Fluid Vial enthalten waren, mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory/der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD PrepStain** Slide Processor (Objektträger-Prozessor) gefärbt wurden. Im zweiten Studienarm wurden Proben sowohl im neuen **BD SurePath** Collection Vial als auch im ursprünglichen **BD SurePath** Preservative Fluid Vial gesammelt, doch alle Proben wurden mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory/der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD PrepStain** Slide Processor gefärbt.

Alle Objektträger aus jedem Arm wurden randomisiert, maskiert und durch einen zertifizierten Zytotechniker unter Verwendung der in Tabelle 1 angegebenen Objektträgerqualität-Messungen und Standard-Bethesda-Klassifikation bewertet.

Abnahmekriterien

Doppelt entnommene Proben wurden als konkordant erachtet, wenn sich die Bewertung der Zellularität für beide Objektträger der gepaarten Proben innerhalb des Bereichs 1 befand. Die Bewertung von Zellerhaltung, Zellverteilung und Färbequalität wurden als konkordant angesehen, wenn beide Objektträger der gepaarten Proben die Bewertung 1 oder 2 erhielten. Bethesda-Klassifikationen werden nur für Informationszwecke angegeben.

Tabelle 1 Kriterien für die Objektträger-Bewertung

Zellularität	Zellerhaltung	Zellverteilung	Färbequalität	Bethesda-Klassifizierung
Anzahl der Zellen im Diagnosebereich	Prozentsatz der Zellen, die klare nukleäre oder zytoplasmatische Merkmale aufweisen	Bereich der gleichmäßigen Zellverteilung	Gleichmäßigkeit der Färbung, klarer nukleärer/zytoplasmatischer Kontrast. Nicht übermäßig hell oder dunkel	Diagnose
1 = > 90.000 (181+hp) 2 = > 40.000–90.000 (81 – 180hp) 3 = 5.000 – 40.000 (10 – 80hp) 4 = < 5.000 (8 – 10hp)	1 = Optimal: > 90 % 2 = Akzeptabel: 75–90 % 3 = Suboptimal < 75 %	1 = Optimal: > 75 % 2 = Akzeptabel: 50–75 % 3 = Suboptimal < 50 %	1 = Optimal: > 90 % 2 = Akzeptabel: 75–90 % 3 = Suboptimal < 75 %	0 = Unzureichend 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Krebs

Studienergebnisse

Studienarm 1: Die Konkordanzraten der Merkmale für die Objektträgerqualität sind in Tabelle 2 angegeben. Der Vergleich der Bethesda-Klassifikationen ist in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 2 Konkordanzrate mit 95 % KI zwischen Proben, die im neuen **BD SurePath** Collection Vial enthalten waren, mit dem **BD Totalys** MultiProcessor zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD Totalys** SlidePrep gefärbt wurden im Vergleich zu Proben, die im ursprünglichen **BD SurePath** Preservative Fluid Vial enthalten waren, mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory/der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD PrepStain** Slide Processor gefärbt wurden.

Merkmale der Objektträgerqualität	Konkordanzrate	95 % KI
Zellularität	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Zellerhaltung	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Zellverteilung	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)
Färbequalität	100,0 % (442/442)	(99,1 %, 100,0 %)

Studienarm 2: Die Konkordanzraten der Merkmale für die Objektträgerqualität sind in Tabelle 4 angegeben. Der Vergleich der Bethesda-Klassifikationen ist in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 4 Konkordanzrate mit 95 % KI zwischen Proben, die im neuen **BD SurePath** Collection Vial enthalten waren, im Vergleich zu Proben, die im ursprünglichen **BD SurePath** Preservative Fluid Vial enthalten waren. Alle Proben wurden mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory/ der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem **BD PrepStain** Slide Processor gefärbt.

Merkmale der Objektträgerqualität	Konkordanzrate	95 % KI
Zellularität	99, 8 % (431/432)	(98,7 %, 100,0 %)
Zellerhaltung	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)
Zellverteilung	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)
Färbequalität	100,0 % (432/432)	(99,1 %, 100,0 %)

Tabelle 3 Zuerkannte Bethesda-Klassifikation (nur für Informationszwecke) für Studienarm 1 der Studie mit doppelter Probenentnahme. Negative for Intraepithelial Lesion and Malignancy (NILM: Negativ für eine intraepitheliale maligne Läsion), Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (ASC-US: Atypische squamöse Zellen von unbestimmter Signifikanz), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL: Niedriggradige squamöse intraepitheliale Läsionen), Atypical Squamous Cells High Grade Squamous Epithelial Lesion (ASC-H: Atypische squamöse Zellen – hochgradige Plattenepithelläsionen), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Cancer (HSIL+: Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen und Krebs) und Unzureichend.

		Proben, die im neuen BD SurePath Collection Vial enthalten waren, mit dem BD Totalys MultiProcessor zu Zellpellets verarbeitet und mit dem BD Totalys SlidePrep gefärbt wurden						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Insgesamt
Proben, die im ursprünglichen BD SurePath Preservative Fluid Vial enthalten waren, mit dem BD PrepMate Automated Accessory/ der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem BD PrepStain Slide Processor gefärbt wurden	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Insgesamt	356	28	42	2	13	1	442

Tabelle 5 Zuerkannte Bethesda-Klassifikation (nur für Informationszwecke) für Studienarm 2 der Studie mit doppelter Probenentnahme. Negative for Intraepithelial Lesion and Malignancy (NILM: Negativ für eine intraepitheliale maligne Läsion), Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (ASC-US: Atypische squamöse Zellen von unbestimmter Signifikanz), Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL: Niedriggradige squamöse intraepitheliale Läsionen), Atypical Squamous Cells High Grade Squamous Epithelial Lesion (ASC-H: Atypische squamöse Zellen – hochgradige Plattenepithelläsionen), High-grade Squamous Intraepithelial Lesion and Cancer (HSIL+: Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen und Krebs) und Unzureichend.

		Proben, die im neuen BD SurePath Collection Vial enthalten waren, mit dem BD PrepMate Automated Accessory/ der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem BD PrepStain Slide Processor gefärbt wurden						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Insgesamt
Proben, die im ursprünglichen BD SurePath Preservative Fluid Vial enthalten waren, mit dem BD PrepMate Automated Accessory/ der Laborzentrifuge zu Zellpellets verarbeitet und mit dem BD PrepStain Slide Processor gefärbt wurden	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Insgesamt	352	22	44	1	13	0	432

REPRODUZIERBARKEIT

Das Ziel dieser Studie bestand darin, die Fähigkeit von **BD Totalys** MultiProcessor zu bestimmen, Zervikalproben konsistent mit reproduzierbaren Ergebnissen im Vergleich mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory und der allein stehenden Zentrifuge zu verarbeiten. Alle Zellpellets wurden auf Objektträger übertragen und mit dem **BD Totalys** SlidePrep gefärbt. Die Objektträger wurden entsprechend dem Bethesda-System klassifiziert. Die Studie wurde in drei Laboren und mit je einem Gerätetyp pro Laborzentrum durchgeführt. Für diese Studie wurden gepoolte NILM-, LSIL- und HSIL-Zytologieproben verwendet. Vier Replikate jedes Pools wurden zweimal pro Tag an fünf nicht aufeinander folgenden Tagen auf jedem Gerätetyp getestet.

Tabellen 6 bis 8 zeigen die Konkordanzrate mit 95 % KI für NILM-, LSIL- und HSIL-Kategorien.

PRÄZISION

Das Ziel der Präzisionsstudie bestand darin, die Fähigkeit von **BD Totalys** MultiProcessor zu bestimmen, Zervikalproben konsistent mit reproduzierbaren Ergebnissen im Vergleich mit dem **BD PrepMate** Automated Accessory zu verarbeiten. Zellpellets wurden anschließend auf Objektträger übertragen und mit dem **BD Totalys** SlidePrep gefärbt. Die Objektträger wurden für beide Geräte entsprechend dem Bethesda-System klassifiziert. Die Studie wurde in einem Labor und mit je einem Gerätetyp durchgeführt. Für diese Studie wurden gepoolte NILM-, LSIL- und HSIL-Zytologieproben verwendet. Vier Replikate jedes Pools wurden zweimal pro Tag an zwölf nicht aufeinander folgenden Tagen auf jedem Gerätetyp getestet.

Tabelle 9 zeigt den geschätzten Konkordanzunterschied zwischen dem **BD Totalys** MultiProcessor und dem **BD PrepMate**-System für alle berechneten Pools.

Tabelle 6 Konkordanzrate mit 95 % KI für die NILM-Kategorie

NILM-Pool	Zentrum				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Konkordanz Rate	95 % Konfidenzintervall
BD PrepMate	40	39	40	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %

Tabelle 7 Konkordanzrate mit 95 % KI für die LSIL-Kategorie

LSIL-Pool	Zentrum				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Konkordanz Rate	95 % Konfidenzintervall
BD PrepMate	40	40	39	99,2 % (119/120)	95,4 %, 99,9 %
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100,0 % (120/120)	96,9 %, 100,0 %

Tabelle 8 Konkordanzrate mit 95 % KI für die HSIL-Kategorie

HSIL-Pool	Zentrum				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Konkordanz Rate	95 % Konfidenzintervall
BD PrepMate	36	36	39	92,5 % (111/120)	86,4 %, 96,0 %
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95,8 % (115/120)	90,6 %, 98,2 %

Tabelle 9 Konkordanzrate mit 95 % KI für alle Pools zusammengefasst

	System		
Panel-Element	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Unterschied mit 95 % KI (MultiProcessor vs. PrepMate)**
NILM-Pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
LSIL-Pool	99,0 % (95/96)	100,0 % (96/96)	1,0 % (-2,8 %, 5,7 %)
HSIL-Pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Alle Pools	99,7 % (287/288)	100,0 % (288/288)	0,3 % (-1,0 %, 1,9 %)

KONTAMINATION – ZYTOLOGIE

Es wurde eine Studie zur Bewertung des Risikos einer Kreuzkontamination (Zellübertragung) auf dem **BD Totalys** MultiProcessor durchgeführt. Negative Proben waren unverdünntes **BD SurePath** Preservative Fluid. Positive Proben bestanden aus gepoolten, vorqualifizierten NILM-**BD SurePath**-Proben, die SiHa-Zellen enthielten. Das durchschnittliche Konzentrationsverhältnis zwischen den SiHa-Zellen und Zervikalzellen betrug 1000:75000. Es wurden zwei Durchläufe mit wechselnden negativen und positive Proben in einem Schachbrettmuster auf dem **BD Totalys** MultiProcessor verarbeitet, gefolgt von einem Durchlauf mit negativen Proben. Alle erhaltenen negativen Proben wurden mit einem **BD Totalys** SlidePrep auf Objektträger übertragen. Alle restlichen Zellpellets – sowohl positive als auch negative Proben – wurden mit dem **BD Totalys** MultiProcessor erneut verarbeitet, und ein zweiter Satz Objektträger wurde aus allen erneut verarbeiteten Zellpellets erstellt. Alle Objektträger wurden anschließend von einem zertifizierten Zytotechniker auf Vorhandensein von SiHa-Zellen (d. h. Ereignisse einer Kreuzkontamination oder Zellübertragung) untersucht. Die Daten zur Kreuzkontamination für den **BD Totalys** MultiProcessor sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

KONTAMINATION – ZUSATZTESTS

Es wurde eine Studie durchgeführt, die das Risiko der Produktion eines falsch positiven Ergebnisses bewerten soll, wenn das Proben-Aliquot unter Verwendung des **BD Totalys** MultiProcessors in das Aliquotröhrchen (M-Röhrchen) übertragen wird. Ein Durchlauf mit ausschließlich negativen Proben (96 Proben pro Durchlauf) wurde verarbeitet, gefolgt von fünf Durchläufen mit wechselnden negativen und positiven Proben in einem Schachbrettmuster auf jedem der beiden **BD Totalys** MultiProcessor-Geräte. Die verarbeiteten M-Röhrchen-Aliquots wurden zur Bewertung an das Testinstrument übertragen. Negative Proben bestanden aus **BD SurePath** Collection Vials, die ausschließlich **BD SurePath** Preservative Fluid enthielten. Positive Proben bestanden aus einem repräsentativen Analyt in hoher klinischer Konzentration, der in die **BD SurePath** Collection Vials mit bekannten, klinischen, negativen Proben gegeben wurde. Alle **BD Totalys** MultiProcessor-Durchläufe wurden im Modus **BD SurePath** plus Aliquot durchgeführt. Verarbeitet M-Röhrchen wurden auf das Vorhandensein des Zielanalyts evaluiert. Die Gesamtrate der Kontamination (d. h. mit einem wechselnden Muster positiver und negativer Proben und einer Häufigkeit von 50 %) betrug 0,29 % (2/672). Die Daten zur Kontamination sind in Tabelle 11 unten zusammengefasst.

LITERATUR: S. „References“ im englischen Text.

Technischer Kundendienst: setzen Sie sich mit Ihrer zuständigen BD-Vertretung in Verbindung oder besuchen Sie www.bd.com.

Tabelle 10 Kontaminationsrate mit 95 % KI für alle Kategorien

Probenmaterial	Kontaminationsereignisse		
	Negative Proben	Positive Ergebnisse	Prozentsatz positiv
Ursprüngliche Proben	240	0	0,0 %
Erneut verarbeitete Zellpellets	240	0	0,0 %

Tabelle 11 Die Konkordanzrate mit 95 % CI für alle Kategorien

BD Totalys MultiProcessor	Kontaminationsereignisse		
	Negative Proben	Positive Ergebnisse	Prozentsatz positiv
1	336	2	0,59 % (2/336)
2	336	0	0,0 % (0/336)
Gesamt	672	2	0,29 % (2/672)

BD Totalys MultiProcessor

IVD CE

REF **491310** **BD Totalys** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

USO PREVISTO

BD Totalys MultiProcessor viene utilizzato insieme a **BD Totalys** SlidePrep per preparare il test **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (Pap test a base liquida), impiegabile in sostituzione dei Pap test ginecologici convenzionali. Il test **BD SurePath** viene usato nello screening e nell'individuazione di carcinoma cervicale, lesioni precancerose, cellule atipiche e di tutte le altre categorie definite dal sistema Bethesda per la classificazione delle diagnosi citologiche cervico-vaginali.

BD Totalys MultiProcessor automatizza la preparazione di un precipitato cellulare arricchito proveniente da un campione citologico cervicale raccolto in una **BD SurePath** Collection Vial (fiala di raccolta). Il precipitato cellulare prodotto da **BD Totalys** MultiProcessor viene trasferito al **BD Totalys** SlidePrep per un'ulteriore elaborazione in modo da produrre un vetrino **BD SurePath**. È possibile programmare **BD Totalys** MultiProcessor affinché esegua il prelievo opzionale di un'aliquota di 0,5 mL dalla **BD SurePath** Collection Vial prima del processo di arricchimento cellulare, utilizzabile per test molecolari ausiliari indicati per l'uso con **BD Totalys** MultiProcessor.

Se non viene prelevata un'aliquota di 0,5 mL prima dell'elaborazione citologica e della preparazione del vetrino, **BD Totalys** MultiProcessor può trasferire un'aliquota da 0,25 a 1,5 mL di materiale residuo dalla **BD SurePath** Collection Vial per test molecolari ausiliari indicati per l'uso in **BD Totalys** MultiProcessor. Inoltre, **BD Totalys** MultiProcessor può essere impiegato per la rielaborazione di campioni citologici **BD SurePath** archiviati in precipitati cellulari.

BD Totalys MultiProcessor può fornire le informazioni della catena di custodia, collegando i precipitati cellulari estratti e le provette molecolari alla **BD SurePath** Collection Vial di origine.

SOMMARIO E SPIEGAZIONE

BD Totalys MultiProcessor trasforma un campione di cellule cervicali raccolto in una **BD SurePath** Collection Vial in un precipitato cellulare arricchito per poi elaborarlo ancora, mediante **BD Totalys** SlidePrep, in uno strato sottile omogeneo di cellule di colorazione discreta mantenendo al contempo i gruppi di cellule diagnostici.[2–9]

Il processo che consente di ottenere un risultato del test **BD SurePath** ha inizio quando il personale medico qualificato utilizza un dispositivo di prelievo di tipo cervex brush (ad esempio Rovers Cervex Brush di Rovers Medical Devices B.V., Oss, Paesi Bassi) o dispositivi endocervicali combinati del tipo brush/spatola in plastica (ad esempio la spatola Cytobrush Plus GT e Pap Perfect di CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) con teste smontabili per raccogliere campioni ginecologici. La testa di ciascun dispositivo di prelievo dei campioni è staccata dall'impugnatura e collocata in una **BD SurePath** Collection Vial. La fiala viene chiusa con un tappo, etichettata e inviata con la dovuta documentazione allegata al laboratorio di analisi. Le teste dei dispositivi di prelievo dei campioni non vengono mai rimosse dalla fiala di conservazione contenente il campione raccolto.

In laboratorio, il campione conservato viene miscelato mediante vortex e trasferito a **BD Totalys** MultiProcessor. Il MultiProcessor automatizza l'arricchimento delle cellule diagnostiche nel campione eseguendo le seguenti operazioni: stratificazione del campione all'interno di BD Density Reagent (reagente di densità), sedimentazione centrifuga mediante BD Density Reagent e rimozione parziale dal campione di residui non rilevanti ai fini diagnostici e di cellule infiammatorie in eccesso. Una volta completato il processo di arricchimento, i precipitati cellulari vengono trasferiti da **BD Totalys** MultiProcessor a **BD Totalys** SlidePrep.

Fare riferimento al foglietto illustrativo di **BD Totalys** SlidePrep per ulteriori informazioni relative a **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

LIMITAZIONI

- Un addestramento adeguato sotto la guida di persone autorizzate è un requisito fondamentale per poter preparare ed esaminare i vetrini **BD SurePath**. Citotecnici e patologi devono essere addestrati per la valutazione della morfologia sui vetrini **BD SurePath**. Il corso di formazione prevede un esame di valutazione delle competenze. Alle clienti del laboratorio vengono forniti set informativi sui vetrini e sul test. BD Diagnostics fornisce inoltre supporto nella preparazione di vetrini per il corso di formazione ottenuti dalle specifiche popolazioni di pazienti.
- Il corretto funzionamento di **BD Totalys** MultiProcessor richiede l'uso esclusivo dei materiali di consumo forniti o raccomandati da BD Diagnostics, da utilizzare con **BD Totalys** MultiProcessor.
- Il volume di trasferimento dei campioni predefinito per l'elaborazione citologica su **BD Totalys** MultiProcessor è di 8 mL. Impostazioni alternative di elaborazione citologica (ad esempio, 6 mL di volume di trasferimento dei campioni) possono essere attivate solamente da personale BD autorizzato nei mercati per i quali sono stati soddisfatti i requisiti normativi.
- È possibile programmare **BD Totalys** MultiProcessor affinché trasferisca un'aliquota di volume compreso tra 0,25 mL e 1,5 mL dalla **BD SurePath** Collection Vial in incrementi da 0,25 mL. I volumi reali di trasferimento di campioni sono limitati dalla quantità di fluido rimanente nella **BD SurePath** Collection Vial.
- La rimozione di un'aliquota prima dell'esecuzione del test **BD SurePath** riduce la probabilità che la quantità di materiale rimanente nella fiala sia sufficiente per supportare ulteriori test post-citologici su quel campione (ovvero test di riflesso).
- I campioni con materiali solidi eccessivi potrebbero non essere elaborati correttamente con il MultiProcessor e vanno pertanto preparati utilizzando **BD PrepMate** Automated Accessory (accessorio automatico).
- Tutti i materiali di consumo sono monouso e non sono riutilizzabili.

AVVERTENZE

I campioni citologici possono contenere agenti infettivi. Indossare indumenti e guanti protettivi adatti e protezioni per occhi e viso. Durante la manipolazione dei campioni, seguire le precauzioni relative ai materiali a rischio biologico.

BD SurePath Preservative Fluid contiene una soluzione acquosa a base di etanolo denaturato. La miscela contiene piccole quantità di metanolo e isopropanolo. Non ingerire.

Attenzione

H226 Liquido e vapori infiammabili.

P210 Tenere lontano da fonti di calore, superfici calde, scintille, fiamme libere o altre fonti di accensione. Non fumare. **P233** Tenere il recipiente ben chiuso. **P240** Mettere a terra/massa il contenitore e il dispositivo ricevente. **P241** Utilizzare impianti elettrici/di ventilazione/d'illuminazione/a prova di esplosione. **P242** Utilizzare solo utensili antiscintillamento. **P243** Prendere precauzioni contro le scariche elettrostatiche. **P280** Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. **P303+P361+P353** IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliere immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle/fare una doccia. **P370+P378** In caso d'incendio: estinguere con CO_2, polvere o acqua nebulizzata. **P403+P235** Conservare in luogo fresco e ben ventilato. **P501** Smaltire il prodotto/recipiente in conformità alle normative locali/regionali/nazionali/internazionali.

BD Density Reagent contiene azoturo di sodio. Non ingerire.

Attenzione

H302 Nocivo se ingerito.

P264 Lavarsi accuratamente dopo l'uso. **P270** Non mangiare, né bere, né fumare durante l'uso. **P301+P312** IN CASO DI INGESTIONE: In caso di malessere, contattare un CENTRO ANTIVELENI o un medico. **P330** Sciacquare la bocca. **P501** Smaltire il prodotto/recipiente in conformità alle normative locali/regionali/nazionali/internazionali.

Tris Buffered Saline

Attenzione

H315 Provoca irritazione cutanea. **H319** Provoca grave irritazione oculare.

P264 Lavarsi accuratamente dopo l'uso. **P280** Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. **P305+P351+P338** IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: sciacquare accuratamente per parecchi minuti. Togliere le eventuali lenti a contatto se è agevole farlo. Continuare a sciacquare. **P321** Trattamento specifico (vedere l'etichetta). **P332+P313** In caso di irritazione della pelle: consultare un medico. **P337+P313** Se l'irritazione degli occhi persiste, consultare un medico. **P362+P364** Togliere tutti gli indumenti contaminati e lavarli prima di indossarli nuovamente.

PRECAUZIONI

- Per uso diagnostico *in vitro*.
- Esclusivamente per uso professionale.
- È necessario seguire le corrette pratiche di laboratorio e osservare scrupolosamente tutte le procedure per l'uso di **BD Totalys** MultiProcessor.
- Evitare schizzi o la generazione di aerosol. Utilizzare mezzi di protezione adeguati per le mani, gli occhi e gli indumenti.
- **BD SurePath** Preservative Fluid ha dimostrato efficacia antimicrobica in test eseguiti su *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* e *Aspergillus niger*. I campioni **BD SurePath** Preservative Fluid inoculati con 10^6 UFC/mL di ciascuna specie non hanno evidenziato alcuna crescita dopo 14 giorni (28 giorni per il *Mycobacterium tuberculosis*) di incubazione in condizioni standard. Tuttavia, è opportuno adottare sempre le precauzioni standard per la manipolazione sicura dei liquidi biologici.
- Agitando le provette di aliquota preriempite con un diluente contenente surfattante si possono creare bolle che interferiscono con la conferma dell'aliquota di volume trasferito dal MultiProcessor.
- La mancata osservanza delle procedure raccomandate descritte nel Manuale dell'utente del sistema **BD Totalys** MultiProcessor può comprometterne le prestazioni.

PROCEDURA

Le procedure per l'elaborazione dei vetrini con **BD Totalys** MultiProcessor sono fornite nel Manuale dell'utente di **BD Totalys** MultiProcessor.

PRELIEVO OPZIONALE DI UN'ALIQUOTA

- **BD SurePath** Collection Vial contiene un volume di campione sufficiente a consentire il prelievo di un massimo di 0,5 mL di miscela omogenea di cellule e liquido per i test ausiliari prima dell'esecuzione del test **BD SurePath** conservando ancora volume sufficiente per questo test.
- Sebbene non esistano prove che il prelievo di un'aliquota di campione dalla **BD SurePath** Collection Vial influenzi la qualità del campione per il test citologico, durante il processo possono verificarsi rari casi di errata collocazione del materiale diagnostico pertinente. Se i risultati non sono coerenti con l'anamnesi clinica della paziente, può essere necessario il prelievo di un altro campione da parte degli operatori sanitari. Inoltre, poiché la citologia si occupa di problemi clinici diversi dai test sulle malattie sessualmente trasmissibili (STD), il prelievo dell'aliquota potrebbe non essere indicato in tutte le situazioni cliniche. Se necessario, è possibile prelevare un altro campione per il test delle STD anziché prelevare un'aliquota dalla **BD SurePath** Collection Vial.
- Il prelievo di un'aliquota da campioni a bassa cellularità può lasciare nella **BD SurePath** Collection Vial materiale insufficiente per la preparazione di un **BD SurePath** test soddisfacente.
- È possibile prelevare una sola aliquota da **BD SurePath** Collection Vial prima dell'esecuzione del test **BD SurePath**, indipendentemente dal volume della stessa.

Procedura

1. Per garantire una miscela omogenea, **BD SurePath** Collection Vial deve essere agitata in vortex per 10–20 secondi prima dell'elaborazione con **BD Totalys** MultiProcessor.
2. È possibile programmare **BD Totalys** MultiProcessor affinché trasferisca un'aliquota fino a 0,5 mL dalla fiale di campione citologico a una provetta di aliquota durante l'esecuzione di **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Per istruzioni dettagliate, consultare il manuale dell'utente di **BD Totalys** MultiProcessor.
3. Nel caso in cui la provetta di aliquota sia preriempita con un diluente contenente surfattante, controllare che non siano presenti bolle sulla superficie del liquido. Le provette contenenti bolle non devo essere caricate sul MultiProcessor finché queste non si dissolvono.
4. Dopo averla rimossa da **BD Totalys** MultiProcessor, capovolgere la provetta di aliquota 3–4 volte per garantire che il campione e il diluente siano ben miscelati.
5. Per istruzioni sull'elaborazione dell'aliquota per test ausiliari, fare riferimento al foglietto illustrativo del saggio fornito dal produttore.

CONSERVAZIONE E SMALTIMENTO DEI REAGENTI

- Le condizioni di conservazione di **BD SurePath** Collection Vial senza campioni citologici sono fino a 36 mesi dalla data di fabbricazione a temperatura ambiente (15–30 °C).
- La durata massima di conservazione di **BD SurePath** Collection Vial contenente campioni citologici è di 6 mesi a temperatura refrigerata (2–10 °C) o di 4 settimane a temperatura ambiente (15–30 °C).
- **BD** Density Reagent ha una durata di 24 mesi dalla data di fabbricazione se conservato a temperatura ambiente (15–30 °C).
- I materiali e i prodotti scaduti e usati devono essere smaltiti in modo appropriato, in conformità alle norme istituzionali e governative locali.

MATERIALI NECESSARI

Consultare il manuale dell'utente di **BD Totalys** MultiProcessor per informazioni dettagliate riguardanti i reagenti, i componenti e gli accessori. Per un elenco dei materiali necessari per l'elaborazione a valle su **BD Totalys** SlidePrep, fare riferimento al foglietto illustrativo di **BD Totalys** SlidePrep.

Materiali forniti

REAGENTI

- **BD SurePath** Collection Vials
- **BD** Density Reagent (reagente di densità)
- Confezioni di tampone Tris Sigma (per preparare la soluzione del liquido di lavaggio della sonda)

STRUMENTI, APPARECCHIATURE E ACCESSORI

- **Strumenti e accessori di BD Totalys** MultiProcessor
- Vortex multifiala
- Uno o più dispositivi di prelievo cervicale con una o più teste staccabili
- **BD** Centrifuge Tubes (provette per centrifuga)
- **BD** Syringing Pipettes (pipette di erogazione)
- Provette di aliquota **BD**, ad esempio **BD Totalys** Aliquot Tubes
- Contenitori per rifiuti solidi

Materiali necessari ma non forniti

- Miscelatore vortex

INTERPRETAZIONE DIAGNOSTICA E ADEGUATEZZA DI PREPARAZIONE

Dopo la formazione dell'utente autorizzata da BD Diagnostics per l'uso di **BD Totalys** MultiProcessor, di **BD Totalys** SlidePrep e di **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, ai vetrini **BD SurePath** vengono applicati i criteri diagnostici di citologia del sistema Bethesda attualmente in uso nel laboratori citologici per i Pap test convenzionali.[1] Consultare il foglietto illustrativo di **BD Totalys** SlidePrep per ulteriori informazioni.

CARATTERISTICHE PRESTAZIONALI: REPORT DI STUDI CLINICI

Per i dati clinici sulle prestazioni per il sistema **BD Totalys** SlidePrep e i relativi dati sulla storia degli studi clinici ottenuti con il sistema **BD PrepStain**, consultare il foglietto illustrativo di **BD Totalys** SlidePrep.

Studi prestazionali mediante l'utilizzo di BD Totalys Multiprocessor

STUDIO CON RACCOLTA DUALE

BD ha condotto uno studio prospettico al fine di mettere a confronto **BD Totalys** MultiProcessor con **BD PrepMate** Automated Accessory nella preparazione di precipitati cellulari arricchiti all'interno dell'elaborazione di **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare che per cellularità, distribuzione delle cellule, qualità della colorazione e conservazione cellulare la qualità dei vetrini **BD SurePath** preparati da campioni processati con **BD Totalys** MultiProcessor non era clinicamente o statisticamente diversa da quella dei vetrini **BD SurePath** preparati da campioni processati con **BD PrepMate** Automated Accessory. Sono stati raccolti due campioni cervicali per ciascuna paziente (raccolta duale), in modo da distribuire in maniera uniforme i campioni della prima raccolta tra la nuova **BD SurePath** Collection Vial e la **BD SurePath** Preservative Fluid Vial di origine. Data la variabilità diagnostica insita in un disegno di studio con raccolta duale, le classificazioni Bethesda sono state raccolte esclusivamente a scopo informativo.

Lo studio è stato diviso in due bracci. Nel primo braccio dello studio, i campioni raccolti con la nuova **BD SurePath** Collection Vial, processati in precipitati cellulari su **BD Totalys** MultiProcessor e sottoposti a colorazione mediante **BD Totalys** SlidePrep sono stati confrontati con i campioni raccolti nella **BD SurePath** Preservative Fluid Vial di origine, processati in precipitati cellulari con **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante **BD PrepStain** Slide Processor (processore per vetrini). Nel secondo braccio dello studio, una parte dei campioni è stata raccolta nella nuova **BD SurePath** Collection Vial e un'altra nella **BD SurePath** Preservative Fluid Vial di origine, ma tutti i campioni sono stati processati in precipitati cellulari con **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante **BD PrepStain** Slide Processor.

Tutti i vetrini di ciascun braccio sono stati sottoposti a studio randomizzato in cieco e indicati con un punteggio da un citotecnico autorizzato mediante le misurazioni di qualità dei vetrini e la classificazione Bethesda standard, come elencato nella Tabella 1.

Criteri di accettabilità

I campioni con raccolta duale sono stati ritenuti concordanti laddove i punteggi di cellularità per entrambi i vetrini della coppia corrispondente si attestavano entro 1 grado. I punteggi di conservazione cellulare, distribuzione delle cellule e qualità della colorazione sono stati considerati concordanti laddove entrambi i vetrini della coppia corrispondente ottenevano un punteggio pari a 1 o 2. Le classificazioni Bethesda sono state presentate esclusivamente a scopo informativo.

Tabella 1 Criteri di punteggio dei vetrini

Cellularità	Conservazione cellulare	Distribuzione delle cellule	Qualità della colorazione	Classificazione Bethesda
Numero di cellule nella regione diagnostica	% di cellule che presentano caratteristiche nucleari e citoplasmatiche accentuate, in cellule singole o gruppi	Regione di distribuzione delle cellule	Colorazione uniforme, netto contrasto nucleare/citoplasmatico. Non eccessivamente chiara o scura	Diagnosi
1 = >90.000 (181+hp) 2 = >40.000–90.000 (81–180hp) 3 = 5.000–40.000 (10–80hp) 4 = <5.000 (8–10hp)	1 = Ottimale: >90% 2 = Accettabile: 75–90% 3 = Sub-ottimale <75%	1 = Ottimale: >75% 2 = Accettabile: 50–75% 3 = Sub-ottimale <50%	1 = Ottimale: >90% 2 = Accettabile: 75–90% 3 = Sub-ottimale <75%	0 = Inadeguato 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Cancro

Risultati dello studio

Braccio 1: i tassi di conformità alle caratteristiche qualitative dei vetrini sono elencati nella Tabella 2. Il confronto delle classificazioni Bethesda è riportato nella Tabella 3.

Tabella 2 Tasso di conformità con IC 95% tra i campioni raccolti con la nuova **BD SurePath** Collection Vial, processati in precipitati cellulari su **BD Totalys** MultiProcessor e sottoposti a colorazione mediante **BD Totalys** SlidePrep e i campioni raccolti nella **BD SurePath** Preservative Fluid Vial di origine, processati in precipitati cellulari con **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante **BD PrepStain** slide processor (processore per vetrini).

Caratteristiche qualitative dei vetrini	Tasso di conformità	IC 95%
Cellularità	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Conservazione cellulare	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Distribuzione delle cellule	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Qualità della colorazione	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)

Braccio 2: i tassi di conformità alle caratteristiche qualitative dei vetrini sono elencati nella Tabella 4. Il confronto delle classificazioni Bethesda è riportato nella Tabella 5.

Tabella 4 Tasso di conformità con IC 95% tra i campioni raccolti nella nuova **BD SurePath** Collection Vial e quelli raccolti nella **BD SurePath** Preservative Fluid Vial (Fiala di fluido conservativo) di origine. Tutti i campioni sono stati processati in precipitati cellulari con **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante **BD PrepStain** Slide Processor.

Caratteristiche qualitative dei vetrini	Tasso di conformità	IC 95%
Cellularità	99, 8% (431/432)	(98,7%, 100,0%)
Conservazione cellulare	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Distribuzione delle cellule	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Qualità della colorazione	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)

Tabella 3 Classificazione Bethesda valutata (esclusivamente a scopo informativo) per il braccio 1 dello studio con raccolta duale. Negativo per NILM (lesione intraepiteliale e malignità), ASC-US (cellule squamose atipiche di significato non determinato), LSIL (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado), ASC-H (cellule squamose atipiche, non si esclude una lesione intraepiteliale di alto grado), HSIL+ (lesione intraepiteliale squamosa di alto grado e cancro) e non soddisfacente.

		Campioni raccolti nella nuova BD SurePath Collection Vial, processati in precipitati cellulari con BD Totalys MultiProcessor e sottoposti a colorazione mediante BD Totalys SlidePrep.						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Totale
Campioni raccolti nella BD SurePath Preservative Fluid Vial di origine, processati in precipitati cellulari con BD PrepMate Automated Accessory/ centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante BD PrepStain Slide Processor	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Totale	356	28	42	2	13	1	442

Tabella 5 Classificazione Bethesda valutata (esclusivamente a scopo informativo) per il braccio 2 dello studio con raccolta duale. Negativo per NILM (lesione intraepiteliale e malignità), ASC-US (cellule squamose atipiche di significato non determinato), LSIL (lesione intraepiteliale squamosa di basso grado), ASC-H (cellule squamose atipiche, non si esclude una lesione intraepiteliale di alto grado), HSIL+ (lesione intraepiteliale squamosa di alto grado e cancro) e non soddisfacente.

		Campioni raccolti nella nuova BD SurePath Collection Vial, processati in precipitati cellulari con BD PrepMate Automated Accessory/centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante BD PrepStain Slide Processor						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	UnSat	Totale
Campioni raccolti nella BD SurePath Preservative Fluid Vial di origine, processati in precipitati cellulari con BD PrepMate Automated Accessory/ centrifuga da laboratorio e sottoposti a colorazione mediante BD PrepStain Slide Processor	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	UnSat	0	0	0	0	0	0	0
	Totale	352	22	44	1	13	0	432

RIPRODUCIBILITÀ

L'obiettivo del presente studio era di stabilire la capacità di **BD Totalys** MultiProcessor di elaborare campioni cervicali in modo coerente con risultati riproducibili rispetto a **BD PrepMate** Automated Accessory e una centrifuga da laboratorio indipendente. Tutti i precipitati cellulari sono stati elaborati nei vetrini e sottoposti a colorazione mediante **BD Totalys** SlidePrep. I vetrini sono stati classificati secondo il sistema Bethesda. Lo studio è stato condotto da tre laboratori con uno strumento per ogni tipo di sito. Per questo studio sono stati utilizzati pool di campioni citologici NILM, LSIL e HSIL. Sono state analizzate quattro repliche di ogni pool due volte al giorno per cinque giorni non consecutivi su ogni tipo di strumento.

Le tabelle 6–8 presentano il tasso di conformità con IC 95% per le categorie NILM, LSIL e HSIL.

PRECISIONE

L'obiettivo dello studio di precisione era di stabilire la capacità di **BD Totalys** MultiProcessor di elaborare campioni cervicali in modo coerente con risultati riproducibili rispetto a **BD PrepMate** Automated Accessory. I precipitati cellulari sono stati quindi elaborati nei vetrini e sottoposti a colorazione mediante **BD Totalys** SlidePrep. I vetrini di entrambi gli strumenti sono stati classificati secondo il sistema Bethesda. Lo studio è stato condotto da un unico laboratorio su uno strumento per ogni tipo. Per questo studio sono stati utilizzati pool di campioni citologici NILM, LSIL e HSIL. Sono state analizzate quattro repliche di ogni pool due volte al giorno per dodici giorni non consecutivi su ogni tipo di strumento.

La Tabella 9 mostra la differenza di conformità stimata tra i sistemi **BD Totalys** MultiProcessor e **BD PrepMate** per tutti i pool come da punteggio.

Tabella 6 Tasso di conformità con IC 95% per la categoria NILM

Pool NILM	Sito				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Conformità Tasso	95% Intervallo di confidenza
BD PrepMate	40	39	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%

Tabella 7 Tasso di conformità con IC 95% per la categoria LSIL

Pool LSIL	Sito				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Conformità Tasso	95% Intervallo di confidenza
BD PrepMate	40	40	39	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100,0% (120/120)	96,9%, 100,0%

Tabella 8 Tasso di conformità con IC 95% per la categoria HSIL

Pool HSIL	Sito				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Conformità Tasso	95% Intervallo di confidenza
BD PrepMate	36	36	39	92,5% (111/120)	86,4%, 96,0%
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95,8% (115/120)	90,6%, 98,2%

Tabella 9 Tasso di conformità con IC 95% per tutti i pool combinati

	Sistema		
Membro del pannello	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Differenza con IC 95% (MultiProcessor vs PrepMate)**
Pool NILM	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Pool LSIL	99,0% (95/96)	100,0% (96/96)	1,0% (-2,8%, 5,7%)
Pool HSIL	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Tutti i pool	99,7% (287/288)	100,0% (288/288)	0,3% (-1,0%, 1,9%)

CONTAMINAZIONE – CITOLOGIA

È stato condotto uno studio per valutare il rischio di contaminazioni (migrazione cellulare) su **BD Totalys** MultiProcessor. I campioni negativi consistevano in un **BD SurePath** Preservative Fluid incolore. I campioni positivi erano pool di campioni **BD SurePath** NILM pre-qualificati, alterati con cellule SiHa. Approssimativamente, la concentrazione di cellule SiHa rispetto alle cellule cervicali era di 1.000:75.000. Su **BD Totalys** MultiProcessor sono stati elaborati due cicli di campioni alternativamente negativi e positivi in un layout a scacchiera, quindi successivamente un unico ciclo di campioni negativi. Tutti i campioni negativi risultanti sono stati elaborati nei vetrini con **BD Totalys** SlidePrep. Tutti gli altri precipitati cellulari, da campioni sia positivi sia negativi, sono stati rielaborati con **BD Totalys** MultiProcessor; poi da tutti i precipitati cellulari negativi rielaborati è stato generato un secondo set di vetrini. Quindi, tutti i vetrini sono stati valutati da un citotecnico autorizzato per stabilire la presenza di eventuali cellule SiHa (ossia, il verificarsi di un evento di contaminazione o migrazione cellulare). Nella Tabella 10 sono riepilogati i dati relativi alla contaminazione per **BD Totalys** MultiProcessor.

CONTAMINAZIONE – TEST AUSILIARI

È stato condotto uno studio per valutare il rischio di risultati falso-positivi quando l'aliquota del campione viene trasferita nella provetta di aliquota (provetta m) con **BD Totalys** MultiProcessor. È stato eseguito un ciclo "interamente negativo" (96 campioni/ciclo) e successivamente cinque cicli di campioni alternativamente negativi e positivi in un layout a scacchiera su ciascuno dei due strumenti **BD Totalys** MultiProcessor. L'aliquota della provetta m processata è stata trasferita allo strumento che esegue il test, per la valutazione. I campioni negativi erano **BD SurePath** Collection Vial contenenti esclusivamente **BD SurePath** Preservative Fluid. I campioni positivi erano costituiti da un analita rappresentativo aggiunto, ad alta concentrazione clinica, a **BD SurePath** Collection Vials contenenti campioni clinici noti come negativi. Tutti i cicli di **BD Totalys** MultiProcessor sono stati eseguiti in **BD SurePath** in modalità di aliquota. Nelle provette m processate è stata valutata la presenza dell'analita bersaglio. Il tasso di contaminazione complessivo (ossia, con pattern di campioni alternativamente positivi e negativi e una prevalenza del 50%) era dello 0,29% (2/672). Nella Tabella 11 sottostante sono riepilogati i dati relativi alla contaminazione.

BIBLIOGRAFIA: Vedere "References" nel testo inglese.

Assistenza e supporto tecnico: rivolgersi al rappresentante locale BD o visitare il sito www.bd.com.

Tabella 10 Tasso di contaminazione con IC 95% per tutte le categorie

Tipo di campioni	Eventi di contaminazione		
	Campioni negativi	Risultati positivi	Percentuale di positività
Campioni originali	240	0	0,0%
Precipitati cellulari rielaborati	240	0	0,0%

Tabella 11 Tasso di contaminazione con IC 95% per tutte le categorie

BD Totalys MultiProcessor	Eventi di contaminazione		
	Campioni negativi	Risultati positivi	Percentuale di positività
1	336	2	0,59% (2/336)
2	336	0	0,0% (0/336)
Complessivo	672	2	0,29% (2/672)

BD Totalys MultiProcessor

IVD CE

REF **491310** **BD Totalys** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

USO PREVISTO

El **BD Totalys** MultiProcessor (multiprocesador) se utiliza junto con el **BD Totalys** SlidePrep para preparar la **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (citología vaginal en base líquida), que se utiliza en sustitución de la citología ginecológica de Papanicolaou convencional. La prueba **BD SurePath** se utiliza en el cribado y la detección de cáncer de cuello uterino, lesiones cervicales precursoras, células atípicas y todas las demás categorías citológicas definidas por The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses.

El **BD Totalys** MultiProcessor automatiza la preparación de un pellet celular enriquecido a partir de una muestra de citología cervical recogida en un **BD SurePath** Collection Vial (vial de recogida). El pellet celular producido por el **BD Totalys** MultiProcessor se transfiere al **BD Totalys** SlidePrep para su posterior procesamiento para preparar un **BD SurePath** slide (portaobjetos). El **BD Totalys** MultiProcessor puede programarse para realizar la extracción opcional de una alícuota de 0,5 mL del **BD SurePath** Collection Vial, antes del proceso de enriquecimiento celular, para realizar pruebas complementarias indicadas para su uso con el **BD Totalys** MultiProcessor.

Si no se extrae una alícuota de 0,5 mL antes del procesamiento citológico y la preparación del portaobjetos, el **BD Totalys** MultiProcessor puede transferir una alícuota de 0,25 a 1,5 mL del material residual del **BD SurePath** Collection Vial para realizar pruebas complementarias indicadas para su uso con el **BD Totalys** MultiProcessor. Además, el **BD Totalys** MultiProcessor puede utilizarse para reprocesar muestras de citología de **BD SurePath** archivadas en pellets celulares.

El **BD Totalys** MultiProcessor puede proporcionar una información de cadena de custodia que vincula los pellets celulares y los tubos moleculares resultantes con el **BD SurePath** Collection Vial de origen.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN

El **BD Totalys** MultiProcessor convierte una muestra de células cervicales recogida en el **BD SurePath** Collection Vial en un pellet celular enriquecido para su posterior procesamiento, por parte del **BD Totalys** SlidePrep, en una fina capa homogénea y ligeramente teñida de células, conservando al mismo tiempo agrupamientos de células de diagnóstico[2-9].

El proceso para producir un resultado de prueba **BD SurePath** comienza con la recogida de una muestra ginecológica por parte de personal médico cualificado con la ayuda de un dispositivo de muestreo de tipo escobilla (p. ej., Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss, Países Bajos) o una combinación de espátula de plástico/cepillo endocervical (p. ej., Cytobrush Plus GT y espátula Pap Perfect, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT, EE. UU.) con cabezal desmontable. El cabezal de cada dispositivo de muestreo se retira del asa y se coloca en un **BD SurePath** Collection Vial. El vial se tapa, se etiqueta y se envía, junto con la documentación correspondiente, al laboratorio para su procesamiento. Los cabezales de los dispositivos de muestreo nunca se retiran del vial que contiene la muestra recogida.

En el laboratorio, la muestra conservada se mezcla con vórtex y se transfiere al **BD Totalys** MultiProcessor. El multiprocesador automatiza el enriquecimiento de las células de diagnóstico en la muestra realizando los siguientes pasos: disposición de la muestra en el BD Density Reagent (reactivo de densidad), sedimentación centrífuga a través del BD Density Reagent y eliminación parcial de los residuos no diagnósticos y del exceso de células inflamatorias de la muestra. Una vez finalizado el proceso de enriquecimiento, los pellets celulares se transfieren del **BD Totalys** MultiProcessor al **BD Totalys** SlidePrep.

Consulte el folleto de la caja de **BD Totalys** SlidePrep para obtener más información sobre la **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

LIMITACIONES

- La formación impartida por personal autorizado constituye un requisito previo para la producción y evaluación de los **BD SurePath** Slides. Los citotécnicos y patólogos habrán sido instruidos en la evaluación morfológica con los **BD SurePath** Slides. La formación incluirá un examen de aptitud. Los laboratorios cliente recibirán juegos de pruebas y portaobjetos para su formación. BD Diagnostics también ofrecerá ayuda para la preparación de portaobjetos de formación con las poblaciones de pacientes de cada cliente.
- Para que el **BD Totalys** MultiProcessor funcione correctamente, solo se deben utilizar con **BD Totalys** MultiProcessor los productos admitidos o recomendados por BD Diagnostics.
- El ajuste predeterminado del volumen de transferencia de muestras para el proceso citológico en el **BD Totalys** MultiProcessor es de 8 mL. Los ajustes alternativos para el proceso citológico (p. ej., volumen de transferencia de muestras de 6 mL) solo los puede activar el personal autorizado de BD en aquellos mercados en los que se han cumplido los requisitos reglamentarios.
- El **BD Totalys** MultiProcessor puede programarse para transferir una alícuota del **BD SurePath** Collection Vial de un volumen entre 0,25 y 1,5 mL en incrementos de 0,25 mL. Los volúmenes de transferencia de muestras reales están limitados por la cantidad de líquido que quede en el **BD SurePath** Collection Vial.
- La extracción de una alícuota antes de la realización de la prueba **BD SurePath** reduce la probabilidad de que la cantidad de material que quede en el vial sea suficiente para que pueda realizarse una prueba adicional posterior a la citología en esa muestra (por ejemplo, una prueba de reflejo).
- Es posible que las muestras con materiales sólidos en exceso no puedan procesarse correctamente con el MultiProcessor; estas muestras deben prepararse con el **BD PrepMate** Automated Accessory (accesorio automatizado).
- Todos los productos son de un solo uso y no se pueden reutilizar.

ADVERTENCIAS

Las muestras citológicas pueden contener agentes infecciosos. Utilice gafas, máscara, ropa y guantes de protección adecuados. Adopte las precauciones adecuadas para evitar peligros biológicos al manipular las muestras.

BD SurePath Preservative Fluid (líquido conservante) contiene una solución acuosa de etanol desnaturalizado. La mezcla contiene pequeñas cantidades de metanol e isopropanol. No ingerir.

Atención

H226 Líquidos y vapores inflamables.

P210 Mantener alejado del calor, de superficies calientes, de chispas, de llamas abiertas y de cualquier otra fuente de ignición. No fumar. **P233** Mantener el recipiente herméticamente cerrado. **P240** Conectar a tierra/enlace equipotencial del recipiente y del equipo de recepción. **P241** Utilizar un material eléctrico, de ventilación o de iluminación/ antideflagrante. **P242** Utilizar únicamente herramientas que no produzcan chispas. **P243** Tomar medidas de precaución contra descargas electrostáticas. **P280** Llevar guantes/prendas/gafas/ máscara de protección. **P303+P361+P353** EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL (o el pelo): Quitar inmediatamente todas las prendas contaminadas. Aclararse la piel con agua/ducharse. **P370+P378** En caso de incendio: para la extinción utilizar CO_2, polvo o agua pulverizada. **P403+P235** Almacenar en un lugar bien ventilado. Mantener en lugar fresco. **P501** Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

BD Density Reagent contiene azida sódica. No ingerir.

Atención

H302 Nocivo en caso de ingestión.

P264 Lavarse concienzudamente tras la manipulación. **P270** No comer, beber ni fumar durante su utilización. **P301+P312** EN CASO DE INGESTIÓN: Llamar a un CENTRO DE INFORMACION TOXICOLOGICA o a un médico en caso de malestar. **P330** Enjuagarse la boca. **P501** Eliminar el contenido/el recipiente de conformidad con las normativas locales, regionales, nacionales e internacionales.

Tris Buffered Saline

Atención

H315 Provoca irritación cutánea. **H319** Provoca irritación ocular grave.

P264 Lavarse concienzudamente tras la manipulación. **P280** Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. **P305+P351+P338** EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Aclarar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir aclarando. **P321** Se necesita un tratamiento específico (ver en esta etiqueta). **P332+P313** En caso de irritación cutánea: Consultar a un médico. **P337+P313** Si persiste la irritación ocular: Consultar a un médico. **P362+P364** Quitar las prendas contaminadas y lavarlas antes de volver a usarlas.

PRECAUCIONES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Solo para uso profesional.
- Deberán seguirse las prácticas de laboratorio recomendadas y cumplirse estrictamente todos los procedimientos de uso del **BD Totalys** MultiProcessor.
- Evitar las salpicaduras o la formación de aerosoles. Los usuarios deben utilizar una protección adecuada para las manos, los ojos y la ropa.
- El poder bactericida del **BD SurePath** Preservative Fluid ha sido probado contra: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* y *Aspergillus niger*, y su eficacia ha quedado demostrada. Las muestras tratadas con **BD SurePath** Preservative Fluid e inoculadas con 10^6 CFU/mL de cada especie no presentaron ningún crecimiento después de 14 días (28 días en el caso de *Mycobacterium tuberculosis*) de incubación en condiciones estándar. No obstante, deberán adoptarse en todo momento las precauciones universales para la manipulación segura de fluidos biológicos.
- La agitación de los tubos de alícuota llenados previamente con un diluyente con surfactante puede crear burbujas que interferirán en la función de confirmación del volumen de transferencia de alícuotas del MultiProcessor.
- Si no se siguen los procedimientos recomendados descritos en el Manual del usuario de **BD Totalys** MultiProcessor, el rendimiento podría verse afectado.

PROCEDIMIENTO

En el Manual del usuario de **BD Totalys** MultiProcessor se ofrecen los procedimientos para el procesamiento de muestras con el **BD Totalys** MultiProcessor.

RETIRADA OPCIONAL DE ALÍCUOTA

- Se dispone de volumen suficiente en el **BD SurePath** Collection Vial (vial de recogida) para retirar hasta 0,5 mL de mezcla homogénea de células y fluido para las pruebas complementarias antes de realizar la prueba **BD SurePath**, y quedará suficiente volumen para realizar la citología.
- Aunque no existen pruebas de que la retirada de una alícuota del **BD SurePath** Collection Vial afecte a la calidad de la muestra para la prueba citológica, en raras ocasiones pueden producirse casos de asignaciones erróneas del material de diagnóstico pertinente durante este proceso. Puede que sea necesario que el personal médico obtenga una nueva muestra si los resultados no son coherentes con el historial clínico de la paciente. Además, la citología aborda aspectos clínicos diferentes a las pruebas de las enfermedades de transmisión sexual (ETS); por lo tanto, la extracción de una alícuota podría no estar indicada para todas las situaciones clínicas. Si fuera necesario, puede recogerse una muestra diferente para la prueba de ETS en lugar de tomar una alícuota del **BD SurePath** Collection Vial.
- La retirada de una alícuota de muestras con bajo nivel de celularidad puede dejar material insuficiente en el **BD SurePath** Collection Vial para la preparación de prueba **BD SurePath** satisfactoria.
- Solo se puede retirar una alícuota del **BD SurePath** Collection Vial antes de realizar la prueba **BD SurePath**, con independencia del volumen de la alícuota.

Procedimiento

1. Para garantizar una mezcla homogénea, el **BD SurePath** Collection Vial se debe mezclar con vórtex durante 10–20 segundos antes del procesamiento con el **BD Totalys** MultiProcessor.
2. El **BD Totalys** MultiProcessor puede programarse para transferir una alícuota de hasta 0,5 mL del vial de la muestra de citología a un tubo de alícuota durante el procesamiento de la **BD SurePath** Liquid-based Pap test. Consulte el Manual del usuario de **BD Totalys** MultiProcessor para obtener instrucciones detalladas.
3. Si el tubo de alícuota se ha llenado previamente con un diluyente con surfactante, examine el tubo para confirmar que no hay burbujas en la superficie del líquido. En caso de que un tubo tenga burbujas, no se debe cargar en el MultiProcessor hasta haberlas eliminado.

4. Después de retirar el tubo de alícuota del **BD Totalys** MultiProcessor, inviértalo 3 o 4 veces para asegurarse de que la muestra y el diluyente están bien mezclados.
5. Para obtener instrucciones sobre el procesamiento de la alícuota para la prueba complementaria, consulte los folletos de la caja suministrados por el fabricante.

ALMACENAMIENTO Y ELIMINACIÓN DE REACTIVOS

- El límite de conservación del **BD SurePath** Collection Vial sin muestras citológicas es de 36 meses desde la fecha de fabricación a temperatura ambiente (15–30 °C).
- El límite de almacenamiento del **BD SurePath** Collection Vial con muestras citológicas es de 6 meses a temperaturas de refrigeración (2–10 °C) o de 4 semanas a temperatura ambiente (15–30 °C).
- El **BD** Density Reagent tiene una caducidad de 24 meses desde la fecha de fabricación si se conserva a temperatura ambiente (15–30 °C).
- Los productos caducados y utilizados se deben desechar correctamente de acuerdo con las normativas institucionales y gubernamentales.

MATERIALES NECESARIOS

Consulte el Manual del usuario de **BD Totalys** MultiProcessor para obtener más información sobre los reactivos, los componentes y los accesorios. Para obtener una lista de los materiales necesarios para los procesos posteriores en el **BD Totalys** SlidePrep, consulte el folleto de la caja de **BD Totalys** SlidePrep.

Materiales suministrados

REACTIVOS

- **BD SurePath** Collection Vials
- **BD** Density Reagent
- Sigma Tris Buffer Packets (para preparar solución jabonosa para sondas)

INSTRUMENTOS, EQUIPO Y ACCESORIOS

- **BD Totalys** MultiProcessor, instrumento y accesorios
- Multi-Vial Vortexer
- Dispositivo(s) de muestreo cervical con cabezal(es) desmontable(s)
- **BD** Centrifuge Tubes
- **BD** Syringing Pipettes
- Tubos de alícuota **BD**, p. ej. **BD Totalys** Aliquot Tubes
- Caja y bolsa de residuos sólidos

Materiales necesarios pero no suministrados

- Mezclador vórtex

INTERPRETACIÓN DEL DIAGNÓSTICO E IDONEIDAD DE LA PREPARACIÓN

Una vez finalizada la formación del usuario autorizado por BD Diagnostics sobre el uso de **BD Totalys** MultiProcessor, **BD Totalys** SlidePrep y **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, deberán aplicarse a los **BD SurePath** Slides los criterios de diagnóstico citológico de The Bethesda System actualmente utilizados en laboratorios citológicos para citologías vaginales convencionales[1]. Consulte el folleto de la caja de **BD Totalys** para obtener más información.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO: INFORME DE ESTUDIOS CLÍNICOS

Para obtener datos sobre el rendimiento clínico del sistema **BD Totalys** SlidePrep y datos de estudios clínicos históricos asociados obtenidos con el sistema **BD PrepStain**, consulte el folleto de la caja de **BD Totalys**.

Estudios de rendimiento con BD Totalys MultiProcessor

ESTUDIO DE RECOGIDA DOBLE

BD llevó a cabo un estudio prospectivo para comparar el **BD Totalys** MultiProcessor con el accesorio automatizado **BD PrepMate** Automated Accessory en la preparación de pellets celulares enriquecidos como parte del procesamiento de la **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. El objetivo de este estudio consistía en demostrar que las características de calidad de celularidad, distribución celular, calidad de la tinción y conservación celular de los **BD SurePath** Slides preparados a partir de muestras procesadas con el **BD Totalys** MultiProcessor no eran diferentes clínica ni estadísticamente a las de los **BD SurePath** Slides preparados a partir de muestras procesadas con el **BD PrepMate** Automated Accessory. Se recogieron dos muestras cervicales de cada paciente (recogida doble) de tal forma que las muestras de la primera recogida fueron distribuidas de forma uniforme entre el nuevo **BD SurePath** Collection Vial y el **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original. Debido a la variabilidad diagnóstica propia de un diseño de estudio de recogida doble, las clasificaciones Bethesda se recogieron únicamente con fines informativos.

Este estudio se estructuró en dos grupos. En el primer grupo del estudio, las muestras recogidas en el nuevo **BD SurePath** Collection Vial, procesadas en pellets celulares en el **BD Totalys** MultiProcessor y teñidas con el **BD Totalys** SlidePrep se compararon con las muestras recogidas en el **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, procesadas en pellets celulares con el **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos **BD PrepStain**. En el segundo grupo del estudio, las muestras se recogieron tanto en el nuevo **BD SurePath** como en el **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, pero todas las muestras fueron procesadas en pellets celulares con el **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos **BD PrepStain**.

Todos los portaobjetos de cada grupo fueron aleatorizados, enmascarados y evaluados por un citotécnico cualificado mediante el uso de las medidas de calidad de portaobjetos y la clasificación Bethesda estándar que figuran en la tabla 1.

Criterios de aceptación

Las muestras de recogida doble se consideraban coincidentes si las puntuaciones de celularidad de ambos portaobjetos en las muestras emparejadas se situaban en el grado 1. Las puntuaciones de conservación celular, distribución celular y calidad de tinción se consideraban coincidentes si ambos portaobjetos en las muestras emparejadas se situaban en el grado 1 o 2. Las clasificaciones Bethesda se presentaron únicamente con fines informativos.

Tabla 1 Criterios de evaluación de portaobjetos

Celularidad	Conservación celular	Distribución celular	Calidad de tinción	Bethesda Clasificación
Número de células en el área de diagnóstico	% de células que muestran características nítidas de núcleo y citoplasma en células individuales y agrupamientos de células	Área de distribución celular uniforme	Uniformidad de tinción, claro contraste de núcleo/citoplasma. No excesivamente claro ni oscuro	Diagnóstico
1 = >90.000 (181+ hp) 2 = >40.000 – 90.000 (81 – 180 hp) 3 = 5.000–40.000 (10 – 80 hp) 4 = <5.000 (8 – 10 hp)	1 = Óptimo: >90% 2 = Aceptable: 75–90% 3 = Subóptimo <75%	1 = Óptimo: >75% 2 = Aceptable: 50–75% 3 = Subóptimo <50%	1 = Óptimo: >90% 2 = Aceptable: 75–90% 3 = Subóptimo <75%	0 = No satisfactorio 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Cáncer

Resultados del estudio

Grupo 1: Los índices de coincidencia de las características de calidad de los portaobjetos se muestran en la tabla 2. La comparación de las clasificaciones Bethesda se presenta en la tabla 3.

Tabla 2 Índice de coincidencia con IC del 95% entre muestras recogidas en el nuevo **BD SurePath** Collection Vial, procesadas en pellets celulares en el **BD Totalys** MultiProcessor y teñidas con el **BD Totalys** SlidePrep, y muestras recogidas en el **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, procesadas en pellets celulares con el **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos **BD PrepStain**.

Características de calidad de portaobjetos	Índice de coincidencia	IC del 95%
Celularidad	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Conservación celular	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Distribución celular	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Calidad de tinción	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)

Grupo 2: Los índices de coincidencia de las características de calidad de los portaobjetos se muestran en la tabla 4. La comparación de las clasificaciones Bethesda se presenta en la tabla 5.

Tabla 4 Índice de coincidencia con IC del 95% entre muestras recogidas en el nuevo **BD SurePath** Collection Vial y muestras recogidas en el **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original. Todas las muestras fueron procesadas en pellets celulares con el **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos **BD PrepStain**.

Características de calidad de portaobjetos	Índice de coincidencia	IC del 95%
Celularidad	99, 8% (431/432)	(98,7%, 100,0%)
Conservación celular	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Distribución celular	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Calidad de tinción	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)

Tabla 3 Clasificación Bethesda adjudicada (solo con fines informativos) para el grupo 1 del estudio de recogida doble. Negativo para lesión intraepitelial y tumor maligno (NILM), células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASC-US), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), lesión epitelial escamosa de alto grado de células escamosas atípicas (ASC-H), lesión intraepitelial escamosa de alto grado y cáncer (HSIL+) y No satisfactorio (NS).

		Muestras recogidas en el nuevo BD SurePath Collection Vial, procesadas en pellets celulares con el BD Totalys MultiProcessor y teñidas con el BD Totalys SlidePrep						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	NS	Total
Muestras recogidas en el BD SurePath Preservative Fluid Vial original, procesadas en pellets celulares con el BD PrepMate Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos BD PrepStain	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	NS	0	0	0	0	0	0	0
	Total	356	28	42	2	13	1	442

Tabla 5 Clasificación Bethesda adjudicada (solo con fines informativos) para el grupo 2 del estudio de recogida doble. Negativo para lesión intraepitelial y tumor maligno (NILM), células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASC-US), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), lesión epitelial escamosa de alto grado de células escamosas atípicas (ASC-H), lesión intraepitelial escamosa de alto grado y cáncer (HSIL+) y No satisfactorio (NS).

		Muestras recogidas en el nuevo BD SurePath Collection Vial, procesadas en pellets celulares con el BD PrepMate Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos BD PrepStain						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	NS	Total
Muestras recogidas en el BD SurePath Preservative Fluid Vial original, procesadas en pellets celulares con el BD PrepMate Automated Accessory/centrifugadora de laboratorio y teñidas con el procesador de portaobjetos BD PrepStain	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	NS	0	0	0	0	0	0	0
	Total	352	22	44	1	13	0	432

REPRODUCIBILIDAD

El objetivo de este estudio era determinar la capacidad del **BD Totalys** para procesar de forma uniforme muestras cervicales con resultados reproducibles en comparación con el **BD PrepMate** y la centrifugadora de laboratorio independiente. Todos los pellets celulares fueron procesados en portaobjetos y teñidos con el **BD Totalys** SlidePrep. Los portaobjetos se clasificaron según The Bethesda System. El estudio se realizó en tres laboratorios, con un instrumento de cada tipo por centro. Para este estudio se utilizaron muestras de citología reunidas de NILM, LSIL y HSIL. Se analizaron cuatro duplicados de cada conjunto dos veces al día durante cinco días no consecutivos con cada tipo de instrumento.

En las tablas 6–8, se muestra el índice de coincidencia con IC del 95% para las categorías NILM, LSIL y HSIL.

PRECISIÓN

El objetivo de este estudio de precisión era determinar la capacidad del **BD Totalys** MultiProcessor para procesar de forma uniforme muestras cervicales con resultados reproducibles en comparación con el **BD PrepMate** Automated Accessory. Los pellets celulares fueron procesados en portaobjetos y teñidos con el **BD Totalys** SlidePrep. Los portaobjetos de ambos instrumentos se clasificaron según The Bethesda System. El estudio se realizó en un único laboratorio con un instrumento de cada tipo. Para este estudio se utilizaron muestras de citología reunidas de NILM, LSIL y HSIL. Se analizaron cuatro duplicados de cada conjunto dos veces al día durante doce días no consecutivos con cada tipo de instrumento.

La tabla 9 presenta la diferencia de coincidencia estimada entre los sistemas **BD Totalys** MultiProcessor y **BD PrepMate** para todos los conjuntos, según lo calculado.

Tabla 6 Índice de coincidencia con IC del 95% para la categoría NILM

Conjunto NILM	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Índice de coincidencia	95% Intervalo de confianza
BD PrepMate	40	39	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%

Tabla 7 Índice de coincidencia con IC del 95% para la categoría LSIL

Conjunto LSIL	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Índice de coincidencia	95% Intervalo de confianza
BD PrepMate	40	40	39	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100,0% (120/120)	96,9%, 100,0%

Tabla 8 Índice de coincidencia con IC del 95% para la categoría HSIL

Conjunto HSIL	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Índice de coincidencia	95% Intervalo de confianza
BD PrepMate	36	36	39	92,5% (111/120)	86,4%, 96,0%
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95,8% (115/120)	90,6%, 98,2%

Tabla 9 Índice de coincidencia con IC del 95% para todos los conjuntos combinados

	Sistema		
Miembro del panel	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Diferencia con IC del 95% (MultiProcessor frente a PrepMate)**
Conjunto NILM	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Conjunto LSIL	99,0% (95/96)	100,0% (96/96)	1,0% (-2,8%, 5,7%)
Conjunto HSIL	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Todos los conjuntos	99,7% (287/288)	100,0% (288/288)	0,3% (-1,0%, 1,9%)

CONTAMINACIÓN – CITOLOGÍA

Se realizó un estudio para evaluar el riesgo de contaminación cruzada (traspaso de células) en el **BD Totalys** MultiProcessor. Las muestras negativas eran **BD SurePath** Preservative Fluid sin diluir. Las muestras positivas estaban constituidas por muestras agrupadas de **BD SurePath** precalificadas NILM a las que se añadieron células SiHa. La relación aproximada entre células SiHa y células cervicales era de 1.000:75.000. Se procesaron dos ciclos de muestras negativas y positivas alternas en un diseño cuadriculado en el **BD Totalys** MultiProcessor, seguidos de un ciclo de muestras negativas. Todas las muestras negativas resultantes fueron procesadas en portaobjetos por un **BD Totalys** SlidePrep. Todos los pellets celulares residuales, de muestras tanto positivas como negativas, fueron reprocesados en el **BD Totalys** MultiProcessor y se generó un segundo conjunto de portaobjetos a partir de todos los pellets celulares negativos reprocesados. Todos los portaobjetos fueron evaluados posteriormente por un citotécnico cualificado para comprobar la presencia de alguna célula SiHa (es decir, evento de contaminación cruzada o traspaso de células). Los datos de contaminación cruzada correspondientes al **BD Totalys** MultiProcessor se resumen en la tabla 10.

CONTAMINACIÓN – PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Se realizó un estudio para evaluar el riesgo de producir un resultado falso positivo cuando la alícuota de muestra se transfiere al tubo de alícuota (tubo m) con el **BD Totalys** MultiProcessor. Se realizó un ciclo “todo negativo” (96 muestras/ciclo) seguido de cinco ciclos de muestras negativas y positivas alternas en un diseño cuadriculado en cada uno de dos instrumentos **BD Totalys** MultiProcessor. Las alícuotas del tubo m procesadas se transfirieron al instrumento de comprobación de la prueba para su evaluación. Las muestras negativas estaban constituidas por **BD SurePath** Collection Vials que solo contenían **BD SurePath** Preservative Fluid. Las muestras positivas estaban constituidas por un analito representativo añadido en una concentración clínica elevada a los **BD SurePath** Collection Vials con muestras clínicas negativas. Todos los ciclos del **BD Totalys** MultiProcessor fueron realizados en el modo **BD SurePath** plus aliquot (SurePath más alícuota molecular). Los tubos m procesados se evaluaron para determinar la presencia del analito diana. El índice de contaminación global (es decir, con un patrón alterno de muestras positivas y negativas y una prevalencia del 50%) fue del 0,29% (2/672). Los datos de contaminación se resumen en la tabla 11 siguiente.

REFERENCIAS: Ver “References” en el texto en inglés.

Servicio técnico: póngase en contacto con el representante local de BD o visite www.bd.com.

Tabla 10 Índice de contaminación con IC del 95% para todas las categorías

Tipo de muestra	Eventos de contaminación		
	Muestras negativas	Resultados positivos	Porcentaje positivo
Muestras originales	240	0	0,0%
Pellets celulares reprocesados	240	0	0,0%

Tabla 11 Índice de contaminación con IC del 95% para todas las categorías

BD Totalys MultiProcessor	Eventos de contaminación		
	Muestras negativas	Resultados positivos	Porcentaje positivo
1	336	2	0,59% (2/336)
2	336	0	0,0% (0/336)
Global	672	2	0,29% (2/672)

BD Totalys MultiProcessor

IVD CE

REF **491310** **BD Totalys** MultiProcessor Consumables Kit Σ **480**

UTILIZAÇÃO PRETENDIDA

O **BD Totalys** MultiProcessor é utilizado em conjunto com o **BD Totalys** SlidePrep para preparar o **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (teste citológico de base líquida), o qual se destina a substituir os esfregaços citológicos de ginecologia convencionais. O teste **BD SurePath** destina-se a ser utilizado no rastreio e deteção de cancro do colo do útero, lesões pré-cancerosas do colo do útero, células atípicas e todas as outras categorias citológicas definidas pelo Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses (sistema para notificação de diagnóstico citológico de alterações cervicovaginais).

O **BD Totalys** MultiProcessor automatiza a preparação de um aglomerado de células enriquecido a partir de uma amostra de citologia cervical colhida num **BD SurePath** Collection Vial (frasco de colheita). O aglomerado de células produzido pelo **BD Totalys** MultiProcessor é transferido para o **BD Totalys** SlidePrep para processamento adicional e preparação de uma lâmina **BD SurePath**. O **BD Totalys** MultiProcessor pode ser programado para efetuar a recolha opcional de uma alíquota de 0,5 mL do **BD SurePath** Collection Vial, antes do processo de enriquecimento celular, a fim de realizar testes auxiliares indicados para a utilização com o **BD Totalys** MultiProcessor.

Se não for recolhida uma alíquota de 0,5 mL antes do processamento de citologia e da preparação da lâmina, o **BD Totalys** MultiProcessor pode transferir uma alíquota de 0,25 a 1,5 mL do material residual do **BD SurePath** Collection Vial, a fim de realizar testes auxiliares indicados para a utilização com o **BD Totalys** MultiProcessor. Adicionalmente, o **BD Totalys** MultiProcessor pode ser utilizado para reprocessar amostras guardadas de citologia **BD SurePath** em aglomerados de células.

O **BD Totalys** MultiProcessor pode fornecer informações da cadeia de responsabilidade, associado os aglomerados de células e tubos moleculares produzidos ao **BD SurePath** Collection Vial de origem.

RESUMO E EXPLICAÇÃO

O **BD Totalys** MultiProcessor converte uma amostra de células cervicais colhida no **BD SurePath** Collection Vial num aglomerado de células enriquecido, o qual é processado pelo **BD Totalys** SlidePrep para obter uma fina camada de células homogéneas com coloração discreta, mantendo os grupos de células de diagnóstico.[2-9]

O processo de produção de um resultado de teste **BD SurePath** inicia-se com a utilização, pelo pessoal médico qualificado, de um dispositivo de amostragem do tipo escova (p. ex., Rovers Cervex-Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss - Países Baixos) ou uma combinação escova/espátula de plástico endocervical (p. ex., Cytobrush Plus GT e espátula Pap Perfect, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) com cabeça(s) amovível(s), para colheita de uma amostra ginecológica. A cabeça de cada dispositivo de amostragem é separada da pega e colocada num **BD SurePath** Collection Vial. O frasco é tapado, etiquetado e enviado com os documentos necessários para processamento no laboratório. As cabeças dos dispositivos de amostragem nunca são removidas do frasco que contém a amostra colhida.

No laboratório, a amostra conservada é homogeneizada por meio de vórtex e, em seguida, transferida para o **BD Totalys** MultiProcessor. O MultiProcessor automatiza o processo de enriquecimento das células de diagnóstico na amostra através dos passos seguintes: disposição da amostra em camadas no BD Density Reagent (reagente de densidade), sedimentação centrífuga através do BD Density Reagent e remoção parcial de resíduos sem valor para o diagnóstico e de células inflamatórias em excesso na amostra. Após a conclusão do processo de enriquecimento, os aglomerados de células são transferidos do **BD Totalys** MultiProcessor para o **BD Totalys** SlidePrep.

Consulte o folheto informativo do **BD Totalys** SlidePrep para obter mais informações acerca do **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

LIMITAÇÕES

- A formação ministrada por pessoal autorizado é essencial para a produção e avaliação de lâminas **BD SurePath**. Os técnicos de citologia e patologistas deverão receber formação em avaliação morfológica nas lâminas **BD SurePath**. A formação deverá incluir um exame de aptidão. Será facultada aos laboratórios clientes a utilização de lâminas e conjuntos de teste para treino. A BD Diagnostics também oferece assistência na preparação de lâminas de treino das populações de pacientes específicas de cada cliente.
- O desempenho adequado do **BD Totalys** MultiProcessor requer a utilização exclusiva de material suportado ou recomendado pela BD Diagnostic para utilização com o **BD Totalys** MultiProcessor.
- A predefinição do volume de transferência de amostra para o processo de citologia no **BD Totalys** MultiProcessor é de 8 mL. Apenas o pessoal autorizado da BD pode ativar outras definições do processo de citologia (p. ex., volume de transferência de amostra de 6 mL) e apenas nos mercados em que os requisitos regulamentares foram cumpridos.
- O **BD Totalys** MultiProcessor pode ser programado para transferir uma alíquota do **BD SurePath** Collection Vial, com volume entre 0,25 mL e 1,5 mL, em incrementos de 0,25 mL. Os volumes reais de transferência da amostra são limitados pela quantidade de líquido restante no **BD SurePath** Collection Vial.
- A remoção de uma alíquota antes da realização do teste **BD SurePath** reduz a probabilidade de a quantidade de material restante no frasco ser insuficiente para suportar testes adicionais pós-citologia dessa amostra (ou seja, teste de reflexo).
- As amostras com presença excessiva de material sólido poderão não ser processadas com êxito pelo MultiProcessor; estas amostras devem ser preparadas com o **BD PrepMate** Automated Accessory (acessório automatizado).
- Todo o material foi concebido para uma única utilização e não pode ser reutilizado.

ADVERTÊNCIAS

As amostras citológicas podem conter agentes infeciosos. Use vestuário de proteção, luvas e equipamento protetor para a vista/rosto adequados. Tome as precauções adequadas contra risco biológico ao manusear as amostras.

O **BD SurePath** Preservative Fluid (líquido conservante) contém uma solução aquosa de etanol desnaturado. A mistura contém pequenas quantidades de metanol e isopropanol. Não ingerir.

Atenção

H226 Líquido e vapor inflamáveis.

P210 Manter afastado do calor, superfícies quentes, faísca, chama aberta e outras fontes de ignição. Não fumar. **P233** Manter o recipiente bem fechado. **P240** Ligação à terra/equipotencial do recipiente e do equipamento receptor. **P241** Utilizar equipamento eléctrico/de ventilação/de iluminação/à prova de explosão. **P242** Utilizar apenas ferramentas antichispa. **P243** Evitar acumulação de cargas electrostáticas. **P280** Usar luvas de protecção/vestuário de protecção/protecção ocular/protecção facial. **P303+P361+P353** SE ENTRAR EM CONTACTO COM A PELE (ou o cabelo): retirar imediatamente toda a roupa contaminada. Enxaguar a pele com água/tomar um duche. **P370+P378** Em caso de incêndio: para extinguir utilizar CO_2, pó ou vaporização de água. **P403+P235** Armazenar em local bem ventilado. Conservar em ambiente fresco. **P501** Eliminar o conteúdo/recipiente de acordo com os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais.

O **BD** Density Reagent contém azida de sódio. Não ingerir.

Atenção

H302 Nocivo por ingestão.

P264 Lavar cuidadosamente após manuseamento. **P270** Não comer, beber ou fumar durante a utilização deste produto. **P301+P312** EM CASO DE INGESTÃO: caso sinta indisposição, contacte um CENTRO DE INFORMAÇÃO ANTIVENENOS ou um médico. **P330** Enxaguar a boca. **P501** Eliminar o conteúdo/recipiente de acordo com os regulamentos locais/regionais/nacionais/internacionais.

Tris Buffered Saline

Atenção

H315 Provoca irritação cutânea. **H319** Provoca irritação ocular grave.

P264 Lavar cuidadosamente após manuseamento. **P280** Usar luvas de protecção/vestuário de protecção/protecção ocular/protecção facial. **P305+P351+P338** SE ENTRAR EM CONTACTO COM OS OLHOS: enxaguar cuidadosamente com água durante vários minutos. Se usar lentes de contacto, retire-as, se tal lhe for possível. Continuar a enxaguar. **P321** Tratamento específico (ver no presente rótulo). **P332+P313** Em caso de irritação cutânea: consulte um médico. **P337+P313** Caso a irritação ocular persista: consulte um médico. **P362+P364** Retirar a roupa contaminada e lavá-la antes de a voltar a usar.

PRECAUÇÕES

- Para uso diagnóstico *in vitro*.
- Apenas para utilização profissional.
- Devem ser adotadas boas práticas laboratoriais e todos os procedimentos para utilização do **BD Totalys** MultiProcessor devem ser rigorosamente respeitados.
- Evite salpicar ou gerar aerossóis. Os operadores devem utilizar equipamento protetor adequado para as mãos, olhos e vestuário.
- O **BD SurePath** Preservative Fluid foi testado a nível da sua eficácia antimicrobiana contra: *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Mycobacterium tuberculosis* e *Aspergillus niger*, revelando ser eficaz contra estes microrganismos. As amostras de **BD SurePath** Preservative inoculadas com 10^6 UFC/mL de cada espécie não demonstraram qualquer crescimento após 14 dias (28 dias no caso de *Mycobacterium tuberculosis*) de incubação em condições padrão. Contudo, devem ser sempre adotadas precauções universais para o manuseamento seguro de fluidos biológicos.
- A agitação de tubos de alíquota previamente cheios com um diluente com surfactante pode criar bolhas que interferem com a confirmação do volume de transferência de alíquota do MultiProcessor.
- O incumprimento dos procedimentos recomendados, tal como descritos no Manual do Utilizador do **BD Totalys** MultiProcessor, pode afetar o desempenho.

PROCEDIMENTO

Os procedimentos de processamento das amostras com o **BD Totalys** MultiProcessor são fornecidos no Manual do Utilizador do **BD Totalys** MultiProcessor.

REMOÇÃO OPCIONAL DE ALÍQUOTAS

- O **BD SurePath** Collection Vial dispõe de um volume suficiente para permitir a remoção de até 0,5 mL de mistura homogénea de células e fluido para testes auxiliares, antes de proceder ao teste **BD SurePath**, deixando um volume restante suficiente para a execução do teste citológico.
- Embora não existam indícios de que a remoção de uma alíquota do frasco **BD SurePath** Collection Vial afete a qualidade da amostra para o teste citológico, poderão ocorrer raros casos de atribuição incorreta de material de diagnóstico pertinente durante este processo. Os prestadores de cuidados de saúde poderão ter de adquirir uma nova amostra se os resultados não estiverem correlacionados com o histórico clínico da paciente. Adicionalmente, a citologia aborda questões clínicas diferentes dos testes a doenças sexualmente transmitidas (DST); assim, a remoção da alíquota pode não ser adequada a todas as situações clínicas. Se necessário, pode ser recolhida uma amostra distinta para testes de DST em vez de retirar uma alíquota do frasco **BD SurePath** Collection Vial.
- A remoção de alíquota de amostras de baixa celularidade poderá deixar material insuficiente no frasco **BD SurePath** Collection Vial para a preparação de um teste **BD SurePath** satisfatório.
- Apenas uma alíquota pode ser removida do **BD SurePath** Collection Vial antes de executar o teste **BD SurePath**, independentemente do volume da alíquota.

Procedimento

1. Para garantir uma mistura homogénea, o frasco **BD SurePath** Collection Vial deve ser homogeneizado por meio de vórtex durante 10–20 segundos antes do processamento no **BD Totalys** MultiProcessor.
2. O **BD Totalys** MultiProcessor pode ser programado para transferir uma alíquota com volume até 0,5 mL do tubo da amostra de citologia para um tubo de alíquota durante o processamento do **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Consulte o Manual do Utilizador do **BD Totalys** MultiProcessor para obter instruções detalhadas.
3. Se o tubo de alíquota tiver sido previamente cheio com um diluente com surfactante, inspecione o tubo para detetar bolhas por cima do líquido. Os tubos que apresentem bolhas não devem ser carregados no MultiProcessor enquanto as bolhas não dissiparem.
4. Depois de remover o tubo de alíquota do **BD Totalys** MultiProcessor, inverta 3 a 4 vezes para assegurar que a amostra e o diluente estão bem homogeneizados.

5. Para obter instruções sobre o processamento da alíquota para testes auxiliares, consulte o(s) folheto(s) informativo(s) fornecidos pelo fabricante.

CONSERVAÇÃO E ELIMINAÇÃO DOS REAGENTES

- A condição de conservação do **BD SurePath** Collection Vial sem amostras citológicas é de 36 meses, a contar da data de fabrico, à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- O limite de conservação do **BD SurePath** Collection Vial com amostras citológicas é de 6 meses refrigerado (2 °C a 10 °C) ou 4 semanas à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- O **BD** Density Reagent tem uma duração de armazenamento de 24 meses a contar da data de fabrico quando conservado à temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).
- O material e produto expirados e utilizados devem ser eliminados corretamente em conformidade com os regulamentos institucionais e governamentais locais.

MATERIAL NECESSÁRIO

Consulte o Manual do Utilizador do **BD Totalys** MultiProcessor para obter as informações completas acerca dos reagentes, componentes e acessórios. Para obter uma lista do material necessário para processamento subsequente no **BD Totalys** SlidePrep, consulte o Folheto Informativo do **BD Totalys** SlidePrep.

Material fornecido

REAGENTES

- **BD SurePath** Collection Vials (frascos de colheita)
- **BD** Density Reagent (reagente de densidade)
- Embalagens de tampão Tris Sigma (para preparar a solução de Lavagem de Sonda)

INSTRUMENTOS, EQUIPAMENTO E ACESSÓRIOS

- **Instrumento BD Totalys** MultiProcessor e acessórios
- Agitador vórtex para vários frascos
- Dispositivo(s) de amostragem cervical com cabeça(s) amovível(s)
- **BD** Centrifuge Tubes (tubos de centrifugação)
- **BD** Syringing Pipettes (pipetas com efeito de seringa)
- Tubos para alíquota da **BD**, p. ex., **BD Totalys** Aliquot Tubes
- Recipiente e bolsa para resíduos sólidos

Material necessário mas não fornecido

- Agitador vórtex

INTERPRETAÇÃO DE DIAGNÓSTICO E ADEQUAÇÃO DA PREPARAÇÃO

Depois de o utilizador receber a formação autorizada pela BD Diagnostics relativamente ao **BD Totalys** MultiProcessor, the **BD Totalys** SlidePrep e **BD SurePath** Liquid-based Pap Test, podem ser aplicados os critérios de diagnóstico citológico do sistema Bethesda, atualmente utilizados nos laboratórios de citologia para esfregaços citológicos convencionais, às lâminas **BD SurePath** slides.[1] Consulte o Folheto Informativo do **BD Totalys** SlidePrep para obter mais informações.

CARACTERÍSTICAS DO DESEMPENHO: RELATÓRIO DE ESTUDOS CLÍNICOS

Para obter os dados do desempenho clínico para o sistema **BD Totalys** SlidePrep e os dados históricos associados de estudos clínicos obtidos com o sistema **BD PrepStain**, consulte o Folheto Informativo do **BD Totalys** SlidePrep.

Estudos do desempenho com o BD Totalys Multiprocessor

ESTUDO DE COLHEITA DUPLA

A BD realizou um estudo prospetivo para comparar o **BD Totalys** MultiProcessor ao **BD PrepMate** Automated Accessory relativamente à preparação de aglomerados de células enriquecidos no âmbito do processamento do **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. Este estudo teve por objetivo demonstrar que as características de qualidade das lâminas – celularidade, distribuição celular, qualidade de coloração e conservação celular das lâminas **BD SurePath** preparadas a partir de amostras processadas com o **BD Totalys** MultiProcessor – não são clinicamente ou estatisticamente diferentes das lâminas **BD SurePath** preparadas a partir de amostras processadas com o **BD PrepMate** Automated Accessory. Foram colhidas duas amostras cervicais de cada paciente (colheita dupla), sendo as amostras da primeira colheita distribuídas igualmente entre o novo frasco **BD SurePath** Collection Vial e o frasco **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original. Devido à variabilidade de diagnóstico inerente no método de estudo de colheita dupla, as classificações Bethesda foram obtidas apenas para fins informativos.

Este estudo foi dividido em dois braços. No primeiro braço de estudo, as amostras colhidas no novo **BD SurePath** Collection Vial, processadas em aglomerados de células no **BD Totalys** MultiProcessor e marcadas com o **BD Totalys** SlidePrep, foram comparadas às amostras colhidas no **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, processadas em aglomerados de células com o **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas **BD PrepStain**. No segundo braço de estudo, as amostras foram colhidas no novo **BD SurePath** Collection Vial e no **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, mas todas as amostras foram processadas em aglomerados de células com o **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas **BD PrepStain**.

Todas as lâminas de cada braço foram aleatorizadas, ocultadas e classificadas por um técnico de citologia certificado de acordo com as medições de qualidade da lâmina e a classificação Bethesda padrão, conforme indicado no Quadro 1.

Critérios de aceitabilidade

As amostras de colheita dupla foram assinaladas como concordantes quando as classificações de celularidade para ambas as lâminas de um par estiveram no intervalo de 1 classificação. As classificações de conservação celular, distribuição celular e qualidade de coloração foram consideradas concordantes quando ambas as lâminas num par apresentaram classificação 1 ou 2. As classificações Bethesda são fornecidas apenas para fins informativos.

Quadro 1 Critérios de classificação das lâminas

Celularidade	Conservação celular	Distribuição celular	Qualidade da coloração	Classificação Bethesda
Número de células na área de diagnóstico	% de células com contornos nucleares e citoplasmáticos bem definidos em células individuais e grupos de células	Área de distribuição celular homogénea	Uniformidade da coloração, contraste nuclear/citoplasmático nítido. Sem coloração excessivamente leve ou escura	Diagnóstico
1 = >90.000 (181+hp) 2 = >40.000–90.000 (81–180hp) 3 = 5.000–40.000 (10–80hp) 4 = <5.000 (8–10hp)	1 = Ótimo: >90% 2 = Aceitável: 75–90% 3 = Subótimo <75%	1 = Ótimo: >75% 2 = Aceitável: 50–75% 3 = Subótimo <50%	1 = Ótimo: >90% 2 = Aceitável: 75–90% 3 = Subótimo <75%	0 = Insatisfatório 1 = NILM 2 = ASC-US/AGUS 3 = LSIL 4 = ASC-H 5 = HSIL 6 = Cancro

Resultados do estudo

Braço 1: As taxas de concordância para as características de qualidade da lâmina são indicadas no Quadro 2. A comparação das classificações Bethesda é apresentada no Quadro 3.

Quadro 2 Taxa de concordância com IC de 95% entre as amostras colhidas no novo **BD SurePath** Collection Vial, processadas em aglomerados de células no **BD Totalys** MultiProcessor e marcadas com o **BD Totalys** SlidePrep, em comparação com as amostras colhidas no **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original, processadas em aglomerados de células com o **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas **BD PrepStain**.

Características de qualidade da lâmina	Taxa de concordância	IC de 95%
Celularidade	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Conservação celular	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Distribuição celular	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)
Qualidade da coloração	100,0% (442/442)	(99,1%, 100,0%)

Braço 2: As taxas de concordância para as características de qualidade da lâmina são indicadas no Quadro 4. A comparação das classificações Bethesda é apresentada no Quadro 5.

Quadro 4 Taxa de concordância com IC de 95% entre as amostras colhidas no novo **BD SurePath** Collection Vial e as amostras colhidas no **BD SurePath** Preservative Fluid Vial original. Todas as amostras foram processadas em aglomerados de células no **BD PrepMate** Automated Accessory/centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas **BD PrepStain**.

Características de qualidade da lâmina	Taxa de concordância	IC de 95%
Celularidade	99, 8% (431/432)	(98,7%, 100,0%)
Conservação celular	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Distribuição celular	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)
Qualidade da coloração	100,0% (432/432)	(99,1%, 100,0%)

Quadro 3 Classificação Bethesda adjudicada (apenas para fins informativos) para o braço 1 do estudo de colheita dupla. Negativo quanto a lesão ou malignidade intraepitelial (NILM), células escamosas atípicas de relevância indeterminada (ASC-US), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), células escamosas atípicas de lesão epitelial escamosa de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de alto grau e cancro (HSIL+) e insatisfatório.

		Amostras colhidas no novo BD SurePath Collection Vial, processadas em aglomerados de células no BD Totalys MultiProcessor e marcadas com o BD Totalys SlidePrep						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Insat.	Total
Amostras colhidas no BD SurePath Preservative Fluid Vial original, processadas em aglomerados de células no BD PrepMate Automated Accessory/ centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas BD PrepStain	NILM	331	15	8	0	1	1	356
	ASC-US/AGUS	10	3	4	0	2	0	19
	LSIL	11	4	30	0	1	0	46
	ASC-H	2	5	0	1	0	0	8
	HSIL+	2	1	0	1	9	0	13
	Insat.	0	0	0	0	0	0	0
	Total	356	28	42	2	13	1	442

Quadro 5 Classificação Bethesda adjudicada (apenas para fins informativos) para o braço 2 do estudo de colheita dupla. Negativo quanto a lesão ou malignidade intraepitelial (NILM), células escamosas atípicas de relevância indeterminada (ASC-US), lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL), células escamosas atípicas de lesão epitelial escamosa de alto grau (ASC-H), lesão intraepitelial escamosa de alto grau e cancro (HSIL+) e insatisfatório.

		Amostras colhidas no novo BD SurePath Collection Vial, processadas em aglomerados de células no BD PrepMate Automated Accessory/centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas BD PrepStain						
		NILM	ASC-US/AGUS	LSIL	ASC-H	HSIL+	Insat.	Total
Amostras colhidas no BD SurePath Preservative Fluid Vial original, processadas em aglomerados de células no BD PrepMate Automated Accessory/ centrifugadora laboratorial e marcadas com o processador de lâminas BD PrepStain	NILM	338	10	13	0	1	0	362
	ASC-US/AGUS	6	7	4	1	0	0	18
	LSIL	6	3	27	0	0	0	36
	ASC-H	2	0	0	0	3	0	5
	HSIL+	0	2	0	0	9	0	11
	Insat.	0	0	0	0	0	0	0
	Total	352	22	44	1	13	0	432

CAPACIDADE DE REPRODUÇÃO

Este estudo teve por objetivo determinar a capacidade do **BD Totalys** MultiProcessor de processar amostras cervicais consistentemente com resultados reprodutíveis, em comparação com o **BD PrepMate** Automated Accessory e centrifugadora laboratorial individual. Todos os aglomerados de células foram processados em lâminas e marcados com o **BD Totalys** SlidePrep. As lâminas foram classificadas de acordo com o sistema Bethesda. O estudo foi realizado em três centros laboratoriais, com um instrumento de cada tipo por centro. Foram utilizadas amostras de citologia agrupadas com classificação NILM, LSIL e HSIL neste estudo. Foram testadas quatro réplicas de cada grupo, duas vezes por dia durante cinco dias não consecutivos em cada tipo de instrumento.

Os Quadros 6 a 8 apresentam a taxa de concordância com IC de 95% para as categorias NILM, LSIL e HSIL.

PRECISÃO

O estudo da precisão teve por objetivo determinar a capacidade do **BD Totalys** MultiProcessor de processar amostras cervicais consistentemente com resultados reprodutíveis, em comparação com o **BD PrepMate** Automated Accessory. Os aglomerados de células foram processados subsequentemente em lâminas e marcados com o **BD Totalys** SlidePrep. As lâminas dos dois instrumentos foram classificadas de acordo com o sistema Bethesda. O estudo foi realizado num único centro laboratorial, com um instrumento de cada tipo. Foram utilizadas amostras de citologia agrupadas com classificação NILM, LSIL e HSIL neste estudo. Foram testadas quatro réplicas de cada grupo, duas vezes por dia durante doze dias não consecutivos em cada tipo de instrumento.

O Quadro 9 apresenta a diferença de concordância calculada entre os sistemas **BD Totalys** MultiProcessor e **BD PrepMate** para todos os grupos.

Quadro 6 Taxa de concordância com IC de 95% para a categoria NILM

Grupo NILM	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taxa de concordância	95% Intervalo de confiança
BD PrepMate	40	39	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	39	40	40	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%

Quadro 7 Taxa de concordância com IC de 95% para a categoria LSIL

Grupo LSIL	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taxa de concordância	95% Intervalo de confiança
BD PrepMate	40	40	39	99,2% (119/120)	95,4%, 99,9%
BD Totalys MultiProcessor	40	40	40	100,0% (120/120)	96,9%, 100,0%

Quadro 8 Taxa de concordância com IC de 95% para a categoria HSIL

Grupo HSIL	Centro				
	1 (n=40)	2 (n=40)	3 (n=40)	Taxa de concordância	95% Intervalo de confiança
BD PrepMate	36	36	39	92,5% (111/120)	86,4%, 96,0%
BD Totalys MultiProcessor	38	38	39	95,8% (115/120)	90,6%, 98,2%

Quadro 9 Taxa de concordância com IC de 95% para todos os grupos

	Sistema		
Membro do painel	**BD PrepMate**	**BD Totalys MultiProcessor**	**Diferença com IC de 95% (MultiProcessor vs. PrepMate)**
Grupo NILM	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Grupo LSIL	99,0% (95/96)	100,0% (96/96)	1,0% (-2,8%, 5,7%)
Grupo HSIL	100,0% (96/96)	100,0% (96/96)	0,0% (-3,9%, 3,9%)
Todos os grupos	99,7% (287/288)	100,0% (288/288)	0,3% (-1,0%, 1,9%)

CONTAMINAÇÃO – CITOLOGIA

Foi realizado um estudo para avaliar o risco de contaminação cruzada (carryover de células) no **BD Totalys** MultiProcessor. As amostras negativas consistiram em **BD SurePath** Preservative Fluid não diluído. As amostras positivas consistiram em amostras **BD SurePath** agrupadas e com pré-qualificação NILM, com adição de células SiHa. A concentração aproximada de células SiHa em relação às células cervicais foi de 1000:75.000. Foram processadas duas séries de amostras negativas e positivas alternadas num padrão de xadrez com o **BD Totalys** MultiProcessor e, em seguida, uma série de amostras negativas. Todas as amostras negativas resultantes foram processadas em lâminas por um **BD Totalys** SlidePrep. Todos os aglomerados de células residuais, tanto de amostras positivas como de negativas, foram reprocessados através do **BD Totalys** MultiProcessor, sendo gerado um segundo conjunto de lâminas a partir de todos os aglomerados de células negativos reprocessados. Em seguida, todas as lâminas foram avaliadas por um técnico de citologia certificado relativamente à presença de células SiHa (ou seja, ocorrência de contaminação cruzada ou carryover de células). Os dados relativamente à contaminação cruzada no **BD Totalys** MultiProcessor estão resumidos no Quadro 10.

CONTAMINAÇÃO – TESTES AUXILIARES

Foi realizado um estudo para avaliar o risco de produção de um resultado falso positivo quando a alíquota da amostra é transferida para o tubo de alíquota (tubo-m) através do **BD Totalys** MultiProcessor. Foi executada uma série “tudo negativo” (96 amostras/série), seguida de cinco séries de amostras negativas e positivas alternadas num padrão de xadrez em cada um de dois instrumentos **BD Totalys** MultiProcessor. As alíquotas de tubos-m processadas foram transferidas para os instrumentos de teste do ensaio para avaliação. As amostras negativas consistiram em frascos **BD SurePath** Collection Vials apenas com **BD SurePath** Preservative Fluid. As amostras positivas consistiram num analito representativo introduzido a uma concentração clínica alta em frascos **BD SurePath** Collection Vials com amostras clínicas negativas conhecidas. Todas as séries do **BD Totalys** MultiProcessor foram processadas no modo de alíquota do **BD SurePath**. Os tubos-m processados foram avaliados relativamente à presença do analito alvo. A taxa de contaminação geral (ou seja, com um padrão alternado de amostras positivas e negativas e uma prevalência de 50%) foi de 0,29% (2/672). Os dados relativamente à contaminação estão resumidos no Quadro 11 abaixo.

BIBLIOGRAFIA: Consulte “References” no texto em Inglês.

Assistência Técnica e Suporte: contacte o representante local da BD ou visite www.bd.com.

Quadro 10 Taxa de contaminação com IC de 95% para todas as categorias

Tipo de amostra	Ocorrências de contaminação		
	Amostras negativas	Resultados positivos	% de positivos
Amostras originais	240	0	0,0%
Aglomerados de células reprocessados	240	0	0,0%

Quadro 11 Taxa de concordância com IC de 95% para todas as categorias

BD Totalys MultiProcessor	Ocorrências de contaminação		
	Amostras negativas	Resultados positivos	% de positivos
1	336	2	0,59% (2/336)
2	336	0	0,0% (0/336)
Geral	672	2	0,29% (2/672)

Manufacturer / Производител / Výrobce / Fabrikant / Hersteller / Κατασκευαστής / Fabricante / Tootja / Fabricant / Proizvođač / Gyártó / Fabbricante / Атқарушы / 제조업체 / Gamintojas / Ražotājs / Tilvirker / Producent / Producător / Производитель / Výrobca / Proizvođač / 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 / Felhasználhatóság dátuma / Usare entro / Дейін пайдалануға / Naudokite iki / Izlietot līdz / Houdbaar tot / Brukes for / Stosować do / Prazo de validade / A se utiliza până la / Использовать до / Použite do / Upotrebiti do / Använd före / Son kullanma tarihi / Використати до\line / 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)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-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 = mėnesio pabaiga)
GGGG-MM-DD/GGGG-MM (MM = mēneša beigas)
JJJJ-MM-DD / JJJJ-MM (MM = einde maand)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutten 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 = sfârşitul lunii)
ГГГГ-ММ-ДД / ГГГГ-ММ (ММ = конец месяца)
RRRR-MM-DD / RRRR-MM (MM = koniec mesiaca)
GGGG-MM-DD / GGGG-MM (MM = kraj meseca)
ÅÅÅÅ-MM-DD / ÅÅÅÅ-MM (MM = slutet av månaden)
YYYY-AA-GG / YYYY-AA (AA = ayın sonu)
PPPP-ММ-ДД / PPPP-ММ (ММ = кінець місяця)
YYYY-MM-DD / YYYY-MM (MM = 月末)

Catalog number / Каталожен номер / Katalogové číslo / Katalognummer / Αριθμός καταλόγου / Número de catálogo / Katalogusnumber / Numéro catalogue / Kataloški broj / Katalógusszám / Numero di catalogo / Каталог нөмірі / 카탈로그 번호 / Katalogo / numeris / Kataloga numurs / Catalogus nummer / Numer katalogowy / Număr de catalog / Номер по каталогу / Katalógové 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 / Autorizuirani predstavnik u Europskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл /유럽 공동체의 위임 대표 / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autorisert 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 / 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 meditsiiniaparatuur / 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 жүргізетін медициналық диагностика аспабы / In Vitro Diagnostic 의료 기기 / In vitro diagnostikos prietaisas / Medicīnas ierīces, ko lieto in vitro diagnostikā / 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 / Medicínska pomôcka na diagnostiku in vitro / Medicinski uređaj za in vitro dijagnostiku / Medicinteknisk produkt för in vitro-diagnostik / İn Vitro Diyagnostik Tıbbi Cihaz / Медичний пристрій для діагностики in vitro / 体外诊断医疗设备

Temperature limitation / Температурни ограничения / Teplotní omezení / Temperaturbegrænsning / Temperaturbegrenzung / Περιορισμοί θερμοκρασίας / Limitación de temperatura / Temperatuuri piirang / Limites de température / Dozvoljena temperatura / Hőmérsékleti határ / Limiti di temperatura / Температураны шектеу /온도 제한 / Laikymo temperatūra / Temperatūras ierobežojumi / Temperatuurlimiet / Temperaturbegrensning / Ograniczenie temperatury / Limites de temperatura / Limite de temperatură / Ограничение температуры / Ohraničenie teploty / Ograničenje temperature / Temperaturgräns / Sıcaklık sınırlaması / Обмеження температури / 温度限制

Batch Code (Lot) / Код на партидата / Kód (číslo) šarže / Batch-kode (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-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 / 批号（亚批）

Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието 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 / 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 / Innholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conţinut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(а) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malzeme içerir / Вистачить для аналізів: <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 / Skaitykite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultaţi instrucţiunile 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 / Egyszer használatos / Non riutilizzare / Пайдаланбаңыз / 재사용 금지 / Tik vienkartiniam naudojimui / Nelietot atkārtoti / Niet opnieuw gebruiken / Kun til engangsbruk / Nie stosować powtórnie / Não reutilize / Nu refolosiţi / 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 / Serienummer / Seriennummer / Σειριακός αριθμός / Nº de serie / Seerianumber / Número de série / Serijski broj / Sorozatszám / Numero di serie / Топтамалық нөмірі / 일련 번호 / Serijos numeris / Sērijas 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 / Réservé 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 / Vienīgi IVD darbības novērtēšanai /Uitsluitend voor doeltreffendheidsonderzoek / Kun for evaluering av IVD-ytelse / Tylko do oceny wydajności IVD / Uso exclusivo para avaliação de IVD / Numai pentru evaluarea performanţei IVD / Только для оценки качества диагностики in vitro / Určené iba na diagnostiku in vitro / Samo za procenu učinka u in vitro dijagnostici / Endast för utvärdering av diagnostisk användning in vitro / Yalnızca IVD Performans değerlendirmesi 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 / Límite inferior de temperatura / Alumine temperatuuripiir / 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 temperaturgrense / Dolna granica temperatury / Limite mínimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sıcaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限

Control / Контролно / Kontrola / Kontrol / Kontrolle / Μάρτυρας / Kontroll / Contrôle / Controllo / Бақылау / 컨트롤 / Kontrolė / Kontrole / Controle / Controlo / Контроль / kontroll / Контроль / 对照

Positive control / Положителен контрол / Pozitivní kontrola / Positiv kontrol / Positive Kontrolle / Θετικός μάρτυρας / Control positivo / Positiivne kontroll / Contrôle positif / Pozitivna kontrola / Pozitív kontroll / Controllo positivo / Оң бақылау / 양성 컨트롤 / Teigiama kontrolė / Pozitīvā kontrole / Positieve controle / Kontrola dodatnia / Controlo positivo / Control pozitiv / Положительный контроль / Pozitif kontrol / Позитивний контроль / 阳性对照试剂

Negative control / Отрицателен контрол / Negativní kontrola / Negativ kontrol / Negative Kontrolle / Αρνητικός μάρτυρας / Control negativo / Negatiivne kontroll / Contrôle négatif / Negativna kontrola / Negatív kontroll / Controllo negativo / Неративтік бақылау / 음성 컨트롤 / Neigiama kontrolė / Negatīvā kontrole / Negatieve controle / Kontrola ujemna / Controlo negativo / Control negativ / Отрицательный контроль / Negatif kontrol / Негативний контроль / 阴性对照试剂

Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: етиленов оксид / Způsob sterilizace: etylenoxid / Steriliseringsmetode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλενοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseerimismeetod: etüleenoksiid / Méthode de stérilisation : oxyde d’éthylène / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Sterilizálás módszere: etilén-oxid / Metodo di sterilizzazione: ossido di etilene / Стерилизация әдісі – этилен тотығы / 소독 방법: 에틸렌옥사이드 / Sterilizavimo būdas: etileno oksidas / Sterilizēšanas metode: etilēnoksīds / Gesteriliseerd met behulp van ethyleenoxide / Steriliseringsmetode: etylenoksid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etylénoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmetod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилізації: етиленоксидом / 灭菌方法：环氧乙烷

STERILE R Method of sterilization: irradiation / Метод на стерилизация: ирадиация / Způsob sterilizace: záření / Steriliseringsmetode: 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 / Steriliseringsmetode: bestråling / Metoda sterylizacji: napromienianie / Método de esterilização: irradiação / Metodă de sterilizare: iradiere / Метод стерилизации: облучение / Metóda sterilizácie: ožiarenie / Metoda sterilizacije: ozračavanje / Steriliseringsmetod: strålning / Sterilizasyon yöntemi: irradyasyon / Метод стерилізації: опроміненням / 灭菌方法：辐射

Biological Risks / Биологични рискове / Biologická rizika / Biologisk fare / Biogefährdung / Βιολογικοί κίνδυνοι / Riesgos biológicos / Bioloogilised riskid / Risques biologiques / Biološki rizik / Biológiailag veszélyes / Rischio biologico / Биологиялық тәуекелдер / 생물학적 위험 / Bioloģiskie riski / Biologisch risico / Biologisk risiko / Zagrożenia biologiczne / Perigo biológico / Riscuri biologice / Биологическая опасность / Biologické riziko / Biološki rizici / Biologisk risk / Biyolojik Riskler / Біологічна небезпека / 生物学风险

Caution, consult accompanying documents / Внимание, направете справка в придружаващите документи / Pozor! Prostudujte si přiloženou 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, koristi prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztatót / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / 주의, 동봉된 설명서 참조 / Dėmesio, žiūrėkite pridedamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenţie, consultaţi documentele însoţitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію / 小心，请参阅附带文档。

Upper limit of temperature / Горен лимит на температурата / Horní hranice teploty / Øvre temperaturgrænse / Temperaturobergrenze / Ανώτερο όριο θερμοκρασίας / Límite superior de temperatura / Ülemine temperatuuripiir / Limite supérieure de température / Gornja dozvoljena temperatura / Felső hőmérsékleti határ / Limite superiore di temperatura / Температураның руқсат 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 / Övre temperaturgräns / Sıcaklık üst sınırı / Максимальна температура / 温度上限

Keep dry / Пазете сухо / Skladujte v suchém prostředí / Opbevares 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 sausai / Uzglabāt sausu / Droog houden / Holdes tørt / Przechowywać w stanie suchym / Manter seco / A se feri de umezeală / Не допускать попадания влаги / Uchovávajte v suchu / Držite na suvom mestu / Förvaras torrt / Kuru bir şekilde muhafaza edin / Берегти від вологи / 请保持干燥

Collection time / Време на събиране / Čas odběru / Opsamlingstidspunkt / Entnahmeuhrzeit / 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 prøvetaking / Godzina pobrania / Hora de colheita / Ora colectării / Время сбора / Doba odberu / Vreme prikupljanja / Uppsamlingstid / Toplama zamanı / Час забору / 采集时间

Peel / Обелете / Otevřete zde / Åbn / Abziehen / Αποκολλήστε / Desprender / Koorida / Décoller / Otvoriti skini / Húzza le / Staccare / Ұстіңгі қабатын алып таста / 벗기기 / Plėšti čia / Atlīmēt / Schillen / Trekk av / Oderwać / Destacar / Se dezlipeşte / Отклеить / Odtrhnite / Oljuštiti / Dra isär / Ayırma / Відклеїти / 撕下

Perforation / Перфорация / Perforace / Perforering / Διάτρηση / Perforación / Perforatsioon / Perforacija / Perforált / Perforazione / Тесік тесу / 절취선 / Perforacija / Perforācija / Perforatie / Perforacja / Perfuração / Perforare / Перфорация / Perforácia / Perforasyon / Перфорація / 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 / Егер пакет бұзылған болса, пайдаланба / 패키지가 손상된 경우 사용 금지 / Jei pakuotė 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 / Nepoužívajte, ak je obal poškodený / Ne koristite ako je pakovanje oštećeno / Använd ej om förpackningen är skadad / Ambalaj hasar görmüşse kullanmayın / Не використовувати за пошкодженої упаковки / 如果包装破损，请勿使用

Keep away from heat / Пазете от топлина / Nevystavujte přílišnému teplu / Må ikke udsættes for varme / Vor Wärme schützen / Κρατήστε το μακριά από τη θερμότητα / Mantener alejado de fuentes de calor / Hoida eemal valgusest / Protéger de la chaleur / Držati dalje od izvora topline / Óvja 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 źródeł ciepła / Manter ao abrigo do calor / A se feri de căldură / Не нагревать / Uchovávajte mimo zdroja tepla / Držite dalje od toplote / Får ej utsättas för värme / Isıdan uzak tutun / Берегти від дії тепла / 请远离热源

Cut / Срежете / Odstřihněte / Klip / Schneiden / Κόψτε / Cortar / Lõigata / Découper / Reži / Vágja ki / Tagliare / Кесіңіз / 잘라내기 / Kirpti / Nogriezt / Knippen / Kutt / Odciąć / Cortar / Decupaţi / Отрезать / Odstrihnite / Iseći / Klipp / Kesme / Розрізати / 剪下

Collection date / Дата на събиране / Datum odběru / Opsamlingsdato / Entnahmedatum / Ημερομηνία συλλογής / Fecha de recogida / Kogumiskuupäev / Date de prélèvement / Dani prikupljanja / Mintavétel dátuma / Data di raccolta / Жинаған тізбекүні / 수집 날짜 / Paėmimo data / Savākšanas datums / Verzameldatum / Dato prøvetaking / Data pobrania / Data de colheita / Data colectării / Дата сбора / Dátum odberu / Datum prikupljanja / Uppsamlingsdatum / Toplama 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/аналіз / 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 valgusest / Conserver à l'abri de la lumière / Držati dalje od svjetla / 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 źródeł światła / Manter ao abrigo da luz / Feriţi de lumină / Хранить в темноте / Uchovávajte mimo dosahu svetla / Držite dalje od svetlosti / Får ej utsättas för ljus / Işıktan uzak tutun / Берегти від дії світла / 请远离光线

Hydrogen gas generated / Образуван е водород газ / Možnost úniku plynného vodíku / Frembringer hydrogengas / Wasserstoffgas erzeugt / Δημιουργία αερίου υδρογόνου / Producción de gas de hidrógeno / Vesinikgaasi tekitatud / Produit de l'hydrogène gazeux / Sadrži hydrogen vodik / Hidrogén gázt fejleszt / Produzione di gas idrogeno / Газтектес сутеги пайда болды / 수소 가스 생성됨 / Išskiria vandenilio dujas / Rodas ūdeņradis / Waterstofgas gegenereerd / Hydrogengass generert / Powoduje powstawanie wodoru / Produção de gás de hidrogénio / Generare gaz de hidrogen / Выделение водорода / Vyrobené použitím vodíka / Oslobađa se vodonik / Genererad vätgas / Açığa çıkan hidrojen gazı / Реакція 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 / Identifikacijski broj pacijenta / Beteg azonosító száma / Numero ID paziente / Пациенттің идентификациялық нөмірі / 환자 ID 번호 / Paciento identifikavimo numeris / Pacienta ID numurs / Identifikationsnummer van de patiënt / Pasientens ID-nummer / Numer ID pacjenta / Número da ID do doente / Număr ID pacient / Идентификационный номер пациента / Identifikačné číslo pacienta / ID broj pacijenta / Patientnummer / Hasta kimlik numarası / Ідентифікатор пацієнта / 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. / Εύθραυστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Õrn, käsitsege 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; rīkoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulaţi cu atenţie. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná 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

EC REP 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

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.