

REF **491308 BD Totalys SlidePrep Consumables Kit**  **480**

REF **491313 BD PrepMate Consumables Kit**  **480**

AVSEDD ANVÄNDNING

BD Totalys SlidePrep är ett automatiserat, vätskebaserat prepareringssystem för ett tunt cellager som bereder objektglas med **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (vätskebaserat pap-test), som är avsett att ersätta konventionella gynekologiska cellprovstryk. **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas (före detta AutoCyte PREP-objektglas) är avsedda för användning vid screening och detektion av livmoderhalscancer, lesioner som utgör förstadium till cancer, onormala celler och alla andra cytologiska kategorier som definierats i The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses (Bethesda-systemet för rapportering av cervikala/vaginala cytologiska diagnoser).

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING

BD Totalys SlidePrep omvandlar en vätskesuspension av ett cervikalt cellprov i ett tydligt färgat, homogent, tunt cellager, samtidigt som diagnostiska cellkluster bibehålls.²⁻⁹ Processen består av cellkonservering, randomisering, berikning av det diagnostiska materialet, pipettering, sedimentering, färgning och täckning med täckglas för att skapa ett **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas för användning vid rutinmässig cytologisk screening och kategorisering enligt definitionerna i Bethesda-systemet.¹ **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas ger en välbevarad population färgade celler i en cirkel med 13 mm diameter. Lufttorkningsartefakter, skymmande, överlappande cellulärt material och rester elimineras i hög utsträckning. Antalet vita blodkroppar reduceras signifikant, vilket gör det lättare att visualisera epitelceller, diagnostiskt relevanta celler och infektiösa organismer.

BD SurePath-processen börjar med att kvalificerad medicinsk personal använder en borstliknande provtagningsanordning (t.ex. Rovers Cervex Brush, Rovers Medical Devices B.V., Oss – Nederländerna) eller en endocervikal borste/plastspatelkombination (t.ex. Cytobrush Plus GT och Pap Perfect spatel, CooperSurgical Inc., Trumbull, CT) med löstagbart/löstagbara huvud(en) för gynekologisk provtagning. Istället för att stryka ut cellerna som samlats in med provtagningsenheten på ett objektglas, tas huvudena på provtagningsenheterna loss från handtagen och placeras i en flaska med **BD SurePath** konserveringsvätska. Flaskan förses med lock, märks och skickas med lämpliga dokument till laboratoriet för bearbetning. Huvudena på provtagningsenheterna tas aldrig ut ur konserveringsflaskan med det tagna provet.

I laboratoriet blandas det konserverade provet genom vortexning* och överförs sedan till **BD Density Reagent** (densitetsreagens). Ett anrikningssteg, som består av centrifugsedimentering genom **BD** densitetsreagens, avlägsnar delvis icke-diagnostiska rester och överflödiga inflammatoriska celler från provet. Efter centrifugeringen återsuspenderas cellerna, som nu är i pelletform, blandas och överförs till en **BD Settling Chamber** (stagnationskammare) monterad på ett **BD SurePath PreCoat slide** (förbelagt objektglas). Cellerna sedimenteras genom gravitation och färgas sedan med ett modifierat Papanicolaou-färgningsförfarande. Objektglaset rensas med xilen eller ett xylensubstitut och förses med täckglas. Cellerna, som presenteras inom en cirkel med 13 mm diameter, undersöks under mikroskop av utbildade cytotekniker och patologer med tillgång till annan relevant bakgrundsinformation om patienten.

*Obs! För patientnära testning kan en aliquot på upp till 0,5 mL tas ut efter detta vortexningssteg i **BD SurePath**-processen för Liquid-based Pap Test.

BEGRÄNSNINGAR

- Gynekologiska prover för preparering med **BD Totalys SlidePrep** skall samlas in med en borstliknande provtagningsanordning eller en endocervikal borste/plastspatelkombination med löstagbara huvuden enligt det standardprovtagningsförfarande som tillverkaren tillhandahåller. Träspatlar får inte användas med **BD Totalys SlidePrep**. Endocervikala borst-/plastspatelkombinationer som inte är löstagbara får inte användas med **BD Totalys SlidePrep**.
- Utbildning av auktoriserade personer är ett krav för produktion och utvärdering av **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas. Cytotekniker och patologer utbildas på morfologibedömning på **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas. Denna utbildning innehåller även ett färdighetsprov. Laboratoriekunder får möjlighet att använda träningsobjektglas och testset. BD Life Sciences erbjuder också assistans med beredning av träningsobjektglas från varje kunds egna patientpopulationer.
- För att **BD Totalys SlidePrep** ska fungera korrekt får endast de engångsmaterial som stöds eller rekommenderas av BD Life Sciences användas tillsammans med **BD Totalys SlidePrep**. Använda engångsmaterial och produkter skall kasseras i enlighet med institutionens och myndigheternas bestämmelser.
- Allt material är endast avsett för engångsbruk och får inte återanvändas.

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

Cytologiska prover kan innehålla smittsamma material. Använd lämpliga skyddskläder, skyddshandskar samt skyddsglasögon eller ansiktsskydd. Följ tillämpliga försiktighetsbeaktanden för biofarligt material vid hantering av prover.

BD SurePath Preservative Fluid innehåller en vattenbaserad lösning med denaturerad etanol. Blandningen innehåller små mängder av metanol och isopropanol. Får ej förtäras.

Varning



H226 Brandfarlig vätska och ånga.

P210 Får inte utsättas för värme, heta ytor, gnistor, öppen låga eller andra antändningskällor. Rökning förbjuden. **P241** Använd explosionssäker elektrisk/ventilations-/belysningsutrustning.

P280 Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P240** Jorda/potentialförbind behållare och mottagarutrustning. **P233** Behållaren ska vara väl tillsluten. **P242** Använd endast verktyg som inte ger upphov till gnistor. **P243** Vidta åtgärder mot statisk elektricitet. **P303+P361+P353** VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten/duscha. **P370+P378** Vid brand: Släck med CO₂, pulver eller vatten. **P403+P235** Förvaras på väl ventilerad plats. Förvaras svalt. **P501** Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

BD Density Reagent innehåller natriumazid. Får ej förtäras.

Varning



H302 Skadligt vid förtäring.

P264 Tvätta grundligt efter användning. **P270** Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten. **P301+P312** VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare. **P330** Skölj munnen. **P501** Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

BD EA/OG Combo Stain (EA/OG kombofärgning) innehåller etanol, metanol och ättika. Får ej förtäras.

Fara



H225 Mycket brandfarlig vätska och ånga. **H312+H332** Skadligt vid hudkontakt eller inandning **H370** Orsakar organskador.

P210 Får inte utsättas för värme, heta ytor, gnistor, öppen låga eller andra antändningskällor. Rökning förbjuden. **P241** Använd explosionssäker elektrisk/ventilations-/belysningsutrustning. **P260** Inandas inte damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. **P280** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P240** Jorda/potentialförbind behållare och mottagarutrustning. **P233** Behållaren ska vara väl tillsluten. **P242** Använd endast verktyg som inte ger upphov till gnistor. **P243** Vidta åtgärder mot statisk elektricitet. **P264** Tvätta grundligt efter användning. **P270** Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten. **P271** Används endast utomhus eller i väl ventilerade utrymmen. **P303+P361+P353** VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten/duscha. **P321** Särskild behandling (se på etiketten). **P304+P340** VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. **P312** Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare. **P370+P378** Vid brand: Släck med CO₂, pulver eller vatten. **P362+P364** Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen. **P405** Förvaras inlåst. **P403+P235** Förvaras på väl ventilerad plats. Förvaras svalt. **P501** Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

BD Hematoxylin Stain (hematoxylinfärg) 0,75 innehåller etylenglykol. Får ej förtäras.

Varning



H302 Skadligt vid förtäring. **H315** Irriterar huden. **H319** Orsakar allvarlig ögonirritation. **H335** Kan orsaka irritation i luftvägarna. **P261** Undvik att inandas damm/rök/gaser/dimma/ångor/sprej. **P280** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P264** Tvätta grundligt efter användning. **P270** Ät inte, drick inte och rök inte när du använder produkten. **P271** Används endast utomhus eller i väl ventilerade utrymmen. **P305+P351+P338** VID KONTAKT MED ÖGONEN: Skölj försiktigt med vatten i flera minuter. Ta ur eventuella kontaktlinser om det går lätt. Fortsätt att skölja. **P301+P312** VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare. **P304+P340** VID INANDNING: Flytta personen till frisk luft och se till att andningen underlättas. **P332+P313** Vid hudirritation: Sök läkarhjälp. **P337+P313** Vid bestående ögonirritation: Sök läkarhjälp. **P330** Skölj munnen. **P302+P352** VID HUDKONTAKT: Tvätta med mycket tvål och vatten. **P405** Förvaras inlåst. **P403+P233** Förvaras på väl ventilerad plats. Förpackningen ska förvaras väl tillsluten. **P501** Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

- Avsedd för *in vitro*-diagnostik.
- Endast för professionell användning.
- God laboratoriepraxis bör iaktas och alla förfaranden för användning av **BD Totalys SlidePrep** skall följas noggrant.
- Reagenser skall förvaras i rumstemperatur (15–30 °C) och användas före sina utgångsdatum för att säkerställa korrekt prestanda.
- Undvik stänk och aerosolbildning. Använd lämpliga skyddshandskar, ögonskydd och skyddsrockar.

- **BD SurePath** -konserveringsvätskan har testats för antimikrobiell effektivitet mot: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Mycobacterium tuberculosis* samt *Aspergillus niger* och har visat sig vara effektiv. **BD SurePath**-prover i konserveringsvätska, som ympats med 10⁶ CFU/mL av varje art, uppvisade ingen tillväxt efter 14 dagars (28 dagars för *Mycobacterium tuberculosis*) inkubation under standardförhållanden. Allmänna försiktighetsåtgärder för säker hantering av biologiska vätskor ska emellertid alltid vidtas.
- Om rekommenderade förfaranden i bruksanvisningen till **BD Totalys SlidePrep** inte följs kan prestandan påverkas negativt.

FÖRFARANDE

Fullständiga förfaranden för preparering av **BD SurePath Liquid-based Pap Test**-objektglas beskrivs i bruksanvisningen till **BD Totalys SlidePrep**.

ALTERNATIVT ALIKVOTUTTAG

- **BD SurePath** Collection Vial (provtagningsflaska) innehåller tillräckligt stor volym för att medge att upp till 0,5 mL av en homogen blandning av celler och vätska tas ut för patientnära testning före **BD SurePath Liquid-based Pap Test** och tillräcklig volym ändå finns kvar för pap-testningen.
- Det finns inga bevis för att uttagande av en delvolym från **BD SurePath**-provtagningsflaskan påverkar provets kvalitet för cytologitestning, men i ovanliga fall kan felfördelning av relevant diagnostiskt material ske under denna process. Vårdpersonalen kan behöva ta ett nytt prov om resultaten inte korrelerar med patientens anamnes. Cytologi riktar dessutom in sig på andra kliniska frågor än testning för sexuellt överförbara sjukdomar (STD). Därför kanske det inte är lämpligt att ta ut en aliquot i alla kliniska situationer. Om det behövs kan ett separat prov tas för STD-testning, hellre än att en delvolym tas ut från **BD SurePath**-provtagningsflaskan.
- En aliquot från prover med låg cellularitet kan ge en otillräcklig mängd material i **BD SurePath** Collection Vial för att kunna preparera ett tillfredsställande **BD SurePath Liquid-based Pap Test**.
- Alikvoten måste tas ut innan **BD SurePath Liquid-based Pap Test** utförs. Endast en aliquot kan tas ut från **BD SurePath** Collection Vial innan pap-testet utförs, oavsett aliquotens volym.

Förfarande

1. För att säkerställa att blandningen är homogen måste **BD SurePath** Collection Vial vortexas i 10–20 sekunder. Alikvoten på 0,5 mL måste tas ut inom en minut efter vortexningen.
2. Alikvoten måste tas ut med en pipettspets med polypropylenaerosolbarriär av lämplig storlek för den aktuella volymen. *Obs!* Serologipipetter ska inte användas. God laboratoriepraxis måste följas för att undvika att kontaminanter förs in i **BD SurePath** Collection Vial eller i aliquoten. Alikvoten ska tas ut på en lämplig plats utanför områden där amplifiering utförs.
3. Kontrollera aliquotmaterialet i pipetten visuellt med avseende på stora, grova partiklar eller halvfast material. Om sådant material hittas när aliquoten tas ut ska allt material genast föras tillbaka till provtagningsflaskan igen och provet diskvalificeras från patientnära testning innan pap-testet utförs.

FÖRVARING

Förvaringsförhållandena för **BD SurePath** konserveringsvätska utan cytologiska prover är upp till 36 månader från tillverkningsdatum i rumstemperatur (15–30 °C).

Förvaringstiden för **BD SurePath** konserveringsvätska med cytologiska prover är 6 månader i kylskåp (2–10 °C) eller 4 veckor i rumstemperatur (15–30 °C).

MATERIAL SOM BEHÖVS

Inte alla material som anges nedan krävs för manuell preparering av **BD SurePath Liquid-based Pap Test** (utan att använda **BD Totalys SlidePrep**). En komplett förteckning över material finns i bruksanvisningen till **BD Totalys SlidePrep**.

TILLHANDAHÅLLET MATERIAL

- **BD Totalys** SlidePrep och tillbehör
- **BD SurePath** Collection Vials (innehåller **BD SurePath**-konserveringsvätska)
- En eller flera cervikala provtagningsenheter med löstagbara huvuden
- **BD Density Reagent** (densitetsreagens)
- **BD Cytology Stain Kit** (cytologisk färgningssats)
- **BD Settling Chambers** (stagnationskammare)
- **BD SurePath** PreCoat Slides
- **BD Totalys** Transfer Tips (överföringsspetsar)
- **BD Centrifuge Tubes** (centrifugrör)
- **BD Syringing Pipettes** (sprutpipetter)
- **BD Aspirator Tips** (aspiratorspetsar)

MATERIAL SOM KRÄVS MEN EJ MEDFÖLJER

- **BD PrepMate** Automated Accessory (automatiserat tillbehör)
- Easy Aspirator
- Centrifug och tillbehör
- 4 mL dispenserare för densitetsreagens
- Contrad 70
- Vortexblandare
- Avjoniserat vatten (pH 7,5 till 8,5)
- Förpackningar med Tris-buffrad koksaltlösning
- **BD Alcohol Blend Rinse** (sköljning med alkoholblandning) eller isopropanol och reagensalkohol
- **BD SurePath** Preservative Fluid (konserveringsvätska)
- Klargöringsmedel, monteringsmedel och täckglas

TILLBEHÖRSSTÄLLET INNEHÅLL

BD Totalys SlidePrep Consumables Kit (sats med förbrukningsartiklar)

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

BD PrepMate Consumables Kit (sats med förbrukningsartiklar)

- 4 – **BD Density Reagent** (densitetsreagens), 480 mL
- 480 – **BD Centrifuge Tubes** (centrifugrör)
- 2 x 240 – **BD Syringing Pipettes** (sprutpipetter)
- 5 x 96 – **BD Aspirator Tips** (aspiratorspetsar)

DIAGNOSTISK TOLKNING OCH BEREDNINGENS LÄMPLIGHET

Rekommenderade riktlinjer i rapporteringssystemet i Bethesda 2001 handlar om vätskebaserade preparat och definition av hur adekvat cellulär specificitet fastställs för sådana preparat.

I frånvaro av onormala celler anses ett preparat vara otillfredsställande om en eller flera av följande förutsättningar föreligger:

- (1) Otillräckligt antal diagnostiska celler (färre än 5 000 skvamösa epitelceller per preparat). Följande förfaranden rekommenderas för att uppskatta antalet välbevarade skvamösa epitelceller på **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas:
 - Undersök tillverkarens manual för varje mikroskopmodell som används vid screeningen eller kontakta tillverkaren av mikroskopet för att fastställa arean på bildfältet som används med rekommenderat okular och 40x objektiv. Alternativt kan bildfältet beräknas med en hemocytometer eller liknande mikroskopisk skjutmåttsskala (fältarea = πr^2 där r är fältets radie).

- Minsta genomsnittliga antal celler per 40x objektivfält skall fastställas genom division av den ungefärliga cellavlagringsarean på 130 mm² på **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas med fältarean för mikroskopet ifråga. Det resulterande antalet delas sedan in i minimiantalet om 5 000 celler. Det resulterande antalet är det rekommenderade minsta genomsnittliga adekvata antalet epitelceller i ett 40x objektivs bildfält. Notera detta antal och spara det som rutinreferens för cytoteknikern. Riktlinjerna i Bethesda 2001 anger det ungefärliga antalet celler per fält för ett 13 mm preparat.
- Minst tio fält skall räknas horisontellt eller vertikalt längs diametern på preparatets mitt.
- Ett praktiskt hjälpmedel för att bedöma cellulariteten är att använda makroskopisk utvärdering av visuell densitet på det färgade preparatet för att kontrollera hur adekvata preparatets produktionskörningar är. Det finns emellertid inget substitut för primär utvärdering i mikroskop av cytoteknikern under screeningprocessen.

- (2) 75 % eller fler av de cellulära komponenterna skymms av inflammation, blod, bakterier, slemhinna eller artefakter som utesluter cytologisk tolkning av objektglaset.

Alla onormala eller tveksamma observationer vid screeningen skall remitteras till en patolog för granskning och diagnos. Patologen skall notera eventuella diagnostiskt signifikanta cellulära morfologiska förändringar.

PRESTANDASTUDIER DÄR BD TOTALYS SLIDEPREP ANVÄNDS

BD SUREPATH JÄMFÖRANDE STUDIE MED DELADE PROVER

En retrospektiv klinisk jämförelseundersökning med delade prover och matchade par på flera kliniker genomfördes för att jämföra det diagnostiska resultatet av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas, som tagits fram av **BD Totalys** SlidePrep med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som tagits fram av **BD PrepStain** Slide Processor (objektglasinstrument). Syftet med denna studie var att demonstrera att morfologitolkningen från **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som tagits fram av **BD Totalys** SlidePrep inte skilde sig vare sig kliniskt eller statistiskt från den från **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som tagits fram av **BD PrepStain** Slide Processor.

Studien utvärderade 1 005 fall i en randomiserad och maskerad jämförelse med användning av Bethesda >System som primärt effektmått och poängsättning av objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellularitet, cellbevarande och färgningskvalitet) som sekundärt effektmått.

Varje klinik fick en kohort delade residualprover, där ett prov bearbetades på **BD Totalys** SlidePrep och det andra på **BD PrepStain** Slide Processor. De resulterande **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen randomiserades och maskades, och skickades till ett oberoende laboratorium för utvärdering. Objektglasen fördelades jämnt mellan tre nämndcertifierade cytotekniker på det oberoende laboratoriet och poängsattes manuellt enligt Bethesda-systemet samt för objektglasens kvalitetsegenskaper. Dessutom utvärderades alla objektglas enligt Bethesda-systemet av en cytologisk bedömningskommitté (CAC) bestående av upp till tre cytopatologer.

Vad gäller bedömning av resultaten så krävdes ingen ytterligare bedömning om resultaten från cytopatolog 1 och 2 överensstämde. När resultaten mellan cytopatolog 1 och 2 skiljde sig från varandra fick cytopatolog 3 granska objektglaset, och om dessa resultat överensstämde med antingen cytopatolog 1 eller 2, var ingen ytterligare bedömning nödvändig. Om inga av de tre cytopatologerna var överens fick en hel panel (bestående av alla tre cytopatologerna tillsammans) granska objektglaset, och resultatet av denna panelgranskning betraktades som det slutgiltiga bedömningsresultatet. Den allvarligaste diagnosen för ett objektglaspar som ställdes av CAC användes som "cytologisk sanning" (slutlig bedömd referens) för analys.

RESULTAT AV DEN JÄMFÖRANDE STUDIEN

I tabell 1 presenteras den direkta jämförelsen av de kumulativa bedömda resultaten för alla kliniker för **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas, som tagits fram av **BD Totalys** SlidePrep och **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som tagits fram av **BD PrepStain** Slide Processor för följande kategorier av diagnostiska behandlingar: NILM, ASC-US/AGUS, LSIL, ASC-H och HSIL/cancer. Antalet observerade UNSAT-resultat noterades också.

Tabell 1 BD SurePath studie med delade prover: Jämförelse av kumulativa CAC-resultat

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

Den positiva överensstämmelsen i procent (PPA) beräknades med användning av den bedömda Bethesda-klassificeringen och den slutliga bedömda referensen. För att undvika partikshet beräknades den negativa överensstämmelsen i procent (NPA) beräknades med användning av den icke bedömda cytoteknikerns Bethesda-klassificering och den slutliga bedömda referensen.

I tabell 2 visas PPA-jämförelsen med 95 % konfidensintervall (CI) för ASC-US+, LSIL+ och HSIL+. I tabell 3 visas NPA-jämförelsen med 95 % konfidensintervall (CI) för NILM, <LSIL+ och <HSIL. I tabell 4 visas jämförelsen av acceptansfrekvenserna för objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellbevarande samt färgningskvalitet). I tabell 5 visas överensstämmelsefrekvensen för cellularitet.

Tabell 2 PPA-jämförelse med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** enligt Bethesda-klassificering (CAC)

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

Tabell 3 NPA-jämförelse med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** enligt Bethesda-klassificering

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

Tabell 4 Jämförelse av acceptansfrekvenser med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** enligt objektglasens kvalitetsegenskaper

Objektglasens kvalitetsegenskaper	Acceptansfrekvenser – samtliga kliniker i kombination	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Celldistribution	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Cellbevarande	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)
Färgningskvalitet	99,9 % (1 004/1 005) (99,4 %, 100,0 %)	100,0 % (1 004/1 004) (99,6 %, 100,0 %)

Tabell 5 Överensstämmelsefrekvens med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** för cellularitet

Objektglasets kvalitetsegenskaper	Överensstämmelsefrekvens – samtliga kliniker i kombination
Cellularitet	100,0 % (1 005/1 005) (99,6 %, 100,0 %)

REPRODUCERBARHET

Syftet med denna studie var att fastställa förmågan hos **BD Totalys** SlidePrep att konsekvent generera **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas med reproducerbara resultat vid jämförelse med **BD PrepStain** Slide Processor (objektglasinstrument). Studien genomfördes vid tre laboratoriekliniker, ett instrument av respektive typ per klinik. NILM-, LSIL- och HSIL-poolade cytologiprover användes i denna studie. Fyra replikat från respektive pool testades två gånger per dag i fem utspridda dagar på respektive instrumenttyp. Beredningsordningen för objektglasen med de poolade panelproverna randomiserades.

De resulterande **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen randomiserades och maskades, och skickades till ett oberoende laboratorium för utvärdering. Objektglasen fördelades mellan tre nämndcertifierade cytotekniker på det oberoende laboratoriet och poängsattes manuellt enligt Bethesda-systemet som primärt effektmått och efter objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellularitet, cellulärt konservering och färgningskvalitet) som sekundärt effektmått.

REPRODUCERBARHETSRESULTAT

I tabellerna 6–8 presenteras överensstämmelsekvoterna med 95 % CI för NILM-, LSIL- och HSIL-kategorier per klinik samt för samtliga kliniker tillsammans. I tabell 9 visas en jämförelse av överensstämmelsefrekvenserna med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** Slide Processor för Bethesda-klassificering för samtliga kliniker i kombination. I tabell 10 visas jämförelsen av acceptansfrekvenserna för objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellbevarande samt färgningskvalitet) för kategorierna NILM, LSIL och HSIL.

Tabell 6: Reproducerbarhet – överensstämmelsefrekvenser med 95 % CI för kategorin NILM efter klinik samt för samtliga kliniker i kombination

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

Tabell 7 Reproducerbarhet – överensstämmelsefrekvenser med 95 % CI för kategorin LSIL efter klinik samt för samtliga kliniker i kombination

LSIL-pool	System	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Klinik 1	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Klinik 2	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Klinik 3	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)	100,0 % (40/40) (91,2 %, 100,0 %)
Alla kliniker i kombination	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)

Tabell 8 Reproducerbarhet – överensstämmelsefrekvenser med 95 % CI för kategorin HSIL efter klinik samt för samtliga kliniker i kombination

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

* Ett HSIL-objektglas som beretts på klinik 2 betraktades som otillfredsställande och därför inte acceptabelt för granskning.

Tabell 9 Reproducerbarhet – jämförelse av överensstämmelsefrekvenser med 95 % CI mellan BD Totalys SlidePrep och BD PrepStain Slide Processor för Bethesda-klassificering för samtliga kliniker i kombination.

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

Tabell 10: Reproducerbarhet – Jämförelse av acceptansfrekvenser med 95 % CI mellan BD Totalys SlidePrep och BD PrepStain enligt objektglasens kvalitetsegenskaper

Objektglasens kvalitetsegenskaper	Acceptansfrekvenser NILM		Acceptansfrekvenser LSIL		Acceptansfrekvenser HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Celldistribution	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)
Cellularitet	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	97,5 % (117/120) (92,9 %, 99,1 %)
Cellbevarande	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)
Färgningskvalitet	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)	100,0 % (120/120) (96,9 %, 100,0 %)

PRECISION

Syftet med denna studie var att fastställa förmågan hos **BD Totalys** SlidePrep att konsekvent generera **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas med reproducerbara resultat vid jämförelse med **BD PrepStain** Slide Processor (objektglasinstrument). Studien genomfördes vid en laboratorieklinik på ett instrument av respektive typ. NILM-, LSIL- och HSIL-poolade cytologi prover användes i denna studie. Fyra replikat från respektive pool testades två gånger per dag i tolv spridda dagar på respektive instrumenttyp. Beredningsordningen för objektglasen med de poolade panelproverna randomiserades. De **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen randomiserades och maskades, och utvärderades av en nämndcertifierad cytotekniker. Objektglasen poängsattes manuellt enligt Bethesda-systemet som primärt effektmått och enligt objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellularitet, cellbevarande och färgningskvalitet) som sekundärt effektmått.

PRECISIONSRESULTAT

I tabell 11 visas en jämförelse av överensstämmelsefrekvenserna med 95 % CI mellan **BD Totalys** SlidePrep och **BD PrepStain** Slide Processor för Bethesda-klassificering. I tabell 12 visas jämförelsen av acceptansfrekvenserna för objektglasens kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellbevarande samt färgningskvalitet) för kategorierna NILM, LSIL och HSIL.

Tabell 11 Precision – jämförelse av överensstämmelsefrekvenser med 95 % CI mellan BD Totalys SlidePrep och BD PrepStain Slide Processor för Bethesda-klassificering

Panelmedlem	System		Skillnad med 95 % CI (BD Totalys SlidePrep kontra BD PrepStain)
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	
NILM-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
LSIL-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
HSIL-pool	100,0 % (96/96)	100,0 % (96/96)	0,0 % (-3,9 %, 3,9 %)
Alla pooler	100,0 % (288/288)	100,0 % (288/288)	0,0 % (-1,3 %, 1,3 %)

Tabell 12 Precision – Jämförelse av acceptansfrekvenser med 95 % CI mellan BD Totalys SlidePrep och BD PrepStain enligt objektglasens kvalitetsegenskaper

Objektglasens kvalitetsegenskaper	Acceptansfrekvenser NILM		Acceptansfrekvenser LSIL		Acceptansfrekvenser HSIL	
	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain	BD Totalys SlidePrep	BD PrepStain
Celldistribution	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Cellularitet	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Cellbevarande	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)
Färgningskvalitet	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)	100,0 % (96/96) (96,2 %, 100,0 %)

KORSKONTAMINATION

En studie utfördes för att fastställa risken för korskontamination på **BD Totalys** SlidePrep jämfört med **BD PrepStain** Slide Processor. Negativa/blanka prover bestod enbart av **BD SurePath**-konserveringsvätska. Positiva prover bestod av en poolade cervikala NILM-prover spetsade med SiHa-celler. Sammanlagt åtta körningar utfördes på varje system. Två "helt negativa" körningar (48 prover/körning) utfördes först som baslinjekontroll. Fem körningar med omväxlande negativa och positiva prover (24 positiva och 24 negativa) i schackrutsmönster bearbetades, följt av en sista körning med 48 negativa prover. Alla negativa objektglas (168/instrumenttyp) utvärderades av en nämndcertifierad cytotekniker för närvaro av eventuella SiHa-celler (d.v.s. fall av korskontamination).

Inga SiHa-celler observerades på något av de negativa/blanka proverna från **BD Totalys** SlidePrep eller **BD PrepStain** Slide Processor.

INTERFERERANDE ÄMNEN

Analytiska studier genomfördes för att fastställa om förekomsten av exogena och endogena substanser påverkar eller stör prestandan hos **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas vid genomförande på **BD Totalys** SlidePrep. Till de exogena interfererande ämnena hörde vanliga receptfria och receptbelagda läkemedel och till de endogena interfererande ämnena hörde humant blod och humant slem. Interfererande ämnen tillsattes i varje provflaska före bearbetning. För varje typ av interfererande ämne som testades bearbetades totalt åtta **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas från två pooler (4 NILM, 4 HSIL). Objektglasen utvärderades manuellt och poängsattes enligt Bethesda-klassificering och objektglasens

kvalitetsegenskaper (cellulär fördelning, cellularitet, cellbevarande och färgningskvalitet) av en nämndcertifierad cytotekniker. Vid de koncentrationer som testades observerades inte någon interferens med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test. I tabell 13 identifieras koncentrationen av de ämnen som testades som inte interfererade med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test.

Tabell 13 Koncentration av potentiellt interfererande ämnen som testades som inte interfererade med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test

Produktkategori	Produktens märke eller typ	Koncentrationer som testades som inte interfererade med BD SurePath
Preventivmedel	VCF preventivskum	0,66 volymprocent faktisk interferent
	VCF preventivfilm	0,66 volymprocent faktisk interferent
	Conceptrol preventivgel	0,66 volymprocent faktisk interferent
Antisvamp/antivaginos	Klotrimazol 3	0,50 volymprocent faktisk interferent
	Gyne-Lotrimin 3	0,50 volymprocent faktisk interferent
	Monistat 3	0,50 volymprocent faktisk interferent
	Tiokonazol 1	0,50 volymprocent faktisk interferent
Receptfritt läkemedel/glidmedel	Vagisil kräm mot klåda	0,66 volymprocent faktisk interferent
	E-Z glidgel	0,66 volymprocent faktisk interferent
	Surgilube – kirurgiskt glidmedel	0,66 volymprocent faktisk interferent
Receptbelagt läkemedel	Antivirus (Zovirax-Acyklovir)	0,66 volymprocent faktisk interferent
	Antiprotosoal (Metronidazol)	0,66 volymprocent faktisk interferent
	2 % klindamycinfosfat	0,66 volymprocent faktisk interferent
Humant helblod	Ej tillgängligt	2,0 volymprocent faktisk interferent
Humant slem	Ej tillgängligt	2,0 volymprocent faktisk interferent

KLINISKA PRESTANDA: RAPPORT OM KLINISKA STUDIER

Historiska kliniska studier som utförts med **BD PrepStain**-systemet

BD Totalys SlidePrep-instrumentet utgör en modifikation av **BD PrepStain** Slide Processor, en del av **BD PrepStain**-systemet. Kliniska originalstudier utfördes med hjälp av **BD PrepStain** Slide Processor och de resulterande kliniska data är även tillämpliga på **BD Totalys** SlidePrep. En sammanfattning av dessa kliniska studier ges nedan.

Första studien med delat prov

En prospektiv, maskerad, klinisk undersökning med delade prover och matchade par genomfördes på flera kliniker, för att jämföra det diagnostiska resultatet av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas, som tagits fram med **BD PrepStain**-systemet och konventionellt preparerade cellutstryk. Syftet med studien var att bedöma **BD SurePath** prestanda jämfört med konventionella cellutstryk för detektion av livmoderhalscancer, lesioner som utgör ett förstadium till cancer och onormala celler i olika patientpopulationer och laboratoriemiljöer. Dessutom bedömdes hur adekvata de båda preparaten var.

Enligt rekommendationerna i FDA:s dokument "Points to Consider" (Att tänka på) för cervikala cytologiska anordningar¹⁰, preparerades först de konventionella cellutstryken, och därefter placerades kvarvarande prov på den borstliknande provtagningsanordningen i en **BD SurePath** Collection Vial.

Efter transport till laboratoriet bearbetades varje konserverad cellsuspension enligt protokollet i **BD PrepStain**-systemet. Resulterande **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas och matchande konventionellt objektglas med cellutstryk screenades manuellt och diagnostiserades oberoende av varandra med diagnostiska kategorier enligt Bethesda-systemet. På varje klinik utvärderade en patolog alla onormala objektglas.

I enlighet med den metod som beskrivits av Shatzkin¹¹ användes vid denna studie en oberoende referenspatolog på en särskild remissklinik, som granskade alla onormala och avvikande fall, reparationsfall och 5 % av de normala fallen från samtliga kliniker på ett maskerat sätt för att få fram en diagnostisk "sanning" för varje fall.

Patientegenskaper

Kvinnorna i studien var mellan 16 och 87 år, och 772 hade passerat klimakteriet. Av de 8 807 patienterna som ingick i studien hade 1 059 haft onormala cellutstryk tidigare. Hela den studerade patientpopulationen bestod av följande rasgrupper: vita (44 %), svarta (30 %), asiatiska (12 %), latinska (10 %), indianska (3 %) samt övriga (1 %).

Prover med felaktig dokumentation, patienter under 16 år, patienter med hysterektomier samt cytologiskt otillfredsställande och otillräckliga prover uteslöts. Man försökte få med så många fall av livmoderhalscancer och föregångssjukdomar till cancer som möjlighet genom att ta med högriskpatienter, sällan screenade och remitterade patienter.

Av totalt 10 335 fall accepterades 9 046 som utvärderades på åtta olika studiekliniker. Av dessa 9 046 uppfyllde 8 807 kraven i Bethesda-systemet på adekvat preparering och var tillgängliga för komplett diagnos av båda preparaten.

Studiens resultat

Målet med den kliniska prövningen var att jämföra prestandan på **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som producerats med **BD PrepStain**-systemet med konventionellt preparerade cellutstryk. Objektglas av båda preparattyperna klassificerades enligt kriterierna i Bethesda-systemet. Studieprotokollet innebar fördelar för konventionella cellutstryk eftersom de konventionella cellutstryken alltid preparerades först, vilket därmed begränsade **BD SurePath**-objektglasen till det restmaterial som fanns kvar på den borstliknande anordningen (den del av provet som normalt skulle ha kasserats).¹² Avsedd användning av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test är applicering direkt i flaskan, där samtliga insamlade celler är tillgängliga för **BD PrepStain**-systemet.

För att jämföra känsligheten på **BD SurePath** objektglas och objektglas med konventionella cellutstryk vid manuell avläsning fastställdes nivån av abnormitet i fallen av referenspatologen och jämfördes med de diagnoser som ställts på studieklinikerna. Referensdiagnosen baserades på de mest onormala diagnoserna för varje objektglaspreparering av den oberoende referenspatologen. Detta resultat användes som "sann" diagnos och som referensvärde för jämförelsen mellan klinikernas resultat med **BD PrepStain**-systemets preparering av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas och konventionella cellutstrykspreparat. Nollhypotesen om att känsligheten på de båda metoderna för preparering av objektglas var likvärdig, testades med McNemar chi-kvadrattest för parvisa data.¹³ I detta statistiska test jämfördes avvikande resultat från de båda prepareringsmetoderna.

I tabell 14 visas en direkt jämförelse av alla klinikers resultat för **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas jämfört med konventionella objektglas för de diagnostiska behandlingskategorierna Inom normala gränser (within Normal Limits, WNL), atypiska skvamösa celler av icke fastställd signifikans/atypiska körtelceller av icke fastställd signifikans (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/ Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance, ASCUS/AGUS), låggradig skvamös intraepitelial lesion (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL), höggradig skvamös intraepitelial lesion (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL) samt cancer (CA).

Tabell 14 Första studien med delat prov: 8 807 Matchade prover - Jämförelse av klinikresultat - Ingen referenspatolog

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

SP = **BD SurePath**

KN = Konventionellt

I tabell 15 visas en direkt jämförelse av alla klinikresultat för **BD SurePath**-prepareringsmetoden jämfört med konventionella cellutstryksprepareringar för samtliga diagnostiska behandlingskategorier.

Tabell 15 Första studien med delat prov: 8 807 Matchade prover - Jämförelse av alla klinikers resultat - Ingen referenspatolog

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

Inget resultat från en oberoende referenspatolog återspeglas i tabell 14 eller 15.

Tabell 16 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om ASCUS/AGUS – avvikande felanalys

Konventionellt preparerat objektglas				
		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	113	205	318
	Fel	180	229	409
		293	434	727

Lyckat = ASCUS/AGUS

Fel = WNL & reaktivt/reparerbart

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

Fel med konventionell metod: 205

Fel med BD SurePath: 180

I tabell 16 visas resultat för fall som av referenspatologen identifierat som ASCUS eller AGUS. Denna utvärdering gör det möjligt att analysera avvikande fel för att bedöma känsligheten på de båda metoderna i studieupplägget med delade prover. Fel inkluderar WNL och reaktivt/reparerbart. Eftersom det p-värde som fastställdes genom McNemar-testet översteg 0,05, var resultaten med **BD SurePath** och konventionella cellutstryk likvärdiga.

Tabell 17 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om LSIL – avvikande felanalys

Konventionellt preparerat objektglas				
		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	140	63	203
	Fel	54	86	140
		194	149	343

Lyckat = LSIL

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart och ASCUS/AGUS

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

Fel med konventionell metod: 63

Fel med BD SurePath: 54

I tabell 17 visas resultat för fall som av referenspatologen identifierats som LSIL. Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart samt ASCUS/AGUS. I likhet med ASCUS/AGUS var känsligheten på de båda metoderna i studien med delade prover statistiskt likvärdiga, med ett p-värde som översteg 0,05.

Tabell 18 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om HSIL+ avvikande felanalys (LSIL är inte ett fel)

Konventionellt preparerat objektglas				
		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	160	28	188
	Fel	36	38	74
		196	66	262

Lyckat = HSIL+

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart och ASCUS/AGUS

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

Fel med konventionell metod: 28

Fel med BD SurePath: 36

I tabell 18 visas resultat för fall som av referenspatologen identifierats som HSIL+. I denna jämförelse ansågs inte LSIL vara ett fel, utan snarare en avvikelse.^{10,14,15} Felen inbegriper WNL, reaktivt/reparerbart samt ASCUS/AGUS. Känslighetsanalysen av avvikande fel visade att de båda metoderna i studieupplägget med delade prover var statistiskt likvärdiga.

Tabell 19 Första studien med delat prov: Avvikande felanalys av cancerfall (HSIL är inte ett fel, LSIL betraktas som ett fel)

Konventionellt preparerat objektglas		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	19	2	21
	Fel	5	1	6
		24	3	27

Lyckat = Cancer

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart ASCUS/AGUS och LSIL

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

Fel med konventionell metod: 2

Fel med BD SurePath: 5

I tabell 19 visas resultat (från samtliga kliniker) för fall som enligt referensmetoden bedömts vara cancer. Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart, ASCUS/AGUS och LSIL. Sensitivitetsanalysen av avvikande fel visade att de båda metoderna var statistiskt likvärdiga. Dessa 27 cancerfall ingick i studien med förnyad utvärdering. Dessa data presenteras i tabell 22.

Tabell 20 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om HSIL+ avvikande felanalys (LSIL betraktades som ett fel i denna analys)

Konventionellt preparerat objektglas		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	94	33	127
	Fel	67	68	135
		161	101	262

Lyckat = (HSIL+)

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart ASCUS/AGUS och LSIL

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

Fel med konventionell metod: 33

Fel med BD SurePath: 67

I tabell 20 visas resultat för fall som av referenspatologen identifierats som HSIL+. Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart, ASCUS/AGUS och LSIL. Även om detta inte ingick i det ursprungliga studieprotokollet, gjordes en statistisk jämförelse av metoderna där LSIL betraktades som ett diagnostiskt fel jämfört med ett fall som fastställdes som HSIL+ av den enda oberoende referenspatologen. I denna statistiska jämförelse av den diagnostiska känsligheten, där LSIL betraktas som ett fel och inte som en mindre avvikelse, skulle BD SurePath Liquid-based Pap Test-objektglas som preparerats av BD PrepStain-systemet inte vara likvärdiga med konventionellt preparerade cellutstryk för detektion av HSIL+-abnormalitet i studien med delade prover.

MASKERAD FÖRNYAD BEDÖMNING AV HSIL+-FALLEN

En ny bedömning gjordes för att avgöra om resultaten påverkades av prepareringens kvalitet eller subjektivitet vid tolkningen. För att bedöma de 262 fall som diagnostiserades som HSIL+ i den ursprungliga studien (tabell 20), utfördes ytterligare en utvärdering efter implementering av ett nytt utbildningsprogram för yrkesverksamma inom cytologi, som var avsett att betona konsekvent tolkning mellan de diagnostiska grupperna i Bethesda-systemet. Dessa HSIL+-fall ommaskerades som del av en förnyad utvärdering bestående av totalt 2 438 prover som preparerades med samma protokoll för delade prover. Studieklinikernas resultat för de båda prepareringarna jämfördes sedan med ett nytt referensvärde som krävde överensstämmelse mellan minst två av tre oberoende referenspatologer avseende den mest onormala cytologiska diagnosen.

I referensprocessen för den förnyade utvärderingen screenades båda objektglasprepareringarna från de avvikande fallen (**BD PrepStain**-preparerade **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas och konventionellt preparerade objektglas) på nytt av ytterligare en cytotekniker, och nyidentifierade abnormiteter lades till dem från den ursprungliga screeningen. Tre referenscytopatologer utvärderade sedan alla avvikande fall med ett maskerat protokoll. Denna mer strikta referensmetod minskade antalet HSIL+-referensfall från 262 i den ursprungliga studien till 209 i den förnyade utvärderingen. Skillnaden på 53 fall kan förklaras på följande sätt: 48 fall diagnostiserades med den mer strikta referensmetoden som LSIL eller mindre allvarliga, 3 fall bedömdes som otillfredsställande adekvata efter förnyad utvärdering och resterande 2 fall var inte tillgängliga för bedömning i den maskerade förnyade utvärderingen.

Tabell 21 Förnyad utvärdering: Avvikande felanalys för 209 ursprungliga HSIL+-fall, som bedömdes på nytt med de mer strikta referenskriterier som krävde tre oberoende referenspatologer

Konventionellt preparerat objektglas		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	153	26	179
	Fel	24	6	30
		177	32	209

Lyckat = HSIL+

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart ASCUS/AGUS och LSIL

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

Fel med konventionell metod: 26

Fel med BD SurePath: 24

I tabell 21 visas resultat för fall som av referenspatologen identifierats som HSIL+. Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart, ASCUS/AGUS och LSIL. I denna jämförelse betraktades LSIL som ett diagnostiskt fel jämfört med ett fall som fastställdes som HSIL+ av den oberoende referenspatologen. Jämförelse av diagnostisk sensitivitet visade statistisk ekvivalens mellan de båda metoderna.

Tabell 22 Förnyad utvärdering: Avvikande felanalys av cancerfall (HSIL är inte ett fel, LSIL betraktas som ett fel)

Konventionellt preparerat objektglas		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	32	3	35
	Fel	3	0	3
		35	3	38

Lyckat = Cancer

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart ASCUS/AGUS och LSIL

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

Fel med konventionell metod: 3

Fel med BD SurePath: 3

I tabell 22 visas resultat för fall som enligt den nya referensmetoden bedömts vara cancer (samtliga kliniker). Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart, ASCUS/AGUS och LSIL. Ett fel berodde på en LSIL-tolkning. Alla övriga fel berodde på tolkning av objektglasen som ASCUS/AGUS eller WNL. Sensitivitetsanalysen av avvikande fel visade att de båda metoderna var statistiskt likvärdiga.

Den maskerade förnyade utvärderingen innehöll 2 097 nya fall som användes för ommaskering av de ursprungliga HSIL+-proverna. Analysen och jämförelsen av prepareringarna av dessa nya fall visas i tabell 23.

Tabell 23 Förnyad utvärdering: 2 097 Direkt jämförelse av klinikresultat – Ingen referenspatolog

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

Av de 2 097 nya fall som beskrivs ovan diagnostiserades 77 som HSIL+ av referenspatologerna. I tabell 24 presenteras sensitivitetsanalysen för dessa 77 HSIL+-fall.

Tabell 24 Förnyad utvärdering: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om HSIL+ avvikande felanalys (LSIL betraktades som ett fel i denna analys)

		Konventionellt preparerat objektglas		
		Lyckat	Fel	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	Lyckat	25	21	46
	Fel	21	10	31
		46	31	77

Lyckat = HSIL+

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart ASCUS/AGUS och LSIL

Resultat av McNemar-test: χ^2 mc = 0,00, p = 1,0000

Fel med konventionell metod: 21

Fel med BD SurePath: 21

Analys av avvikande fel i tabell 24 visade ett lika antal HSIL+-missar för båda prepareringsmetoderna. Fel inkluderar WNL, reaktivt/reparerbart, ASCUS/AGUS och LSIL. Det statistiska testet visade att de båda metoderna var likvärdiga vid uppläggningsmetoden med delade prover, även när LSIL betraktades som ett fel mot ett referensvärde på HSIL+.

I tabell 25 sammanfattas de beskrivande diagnoserna av benigna fynd från samtliga kliniker.

Tabell 25 Första studien med delat prov: Sammanfattning av godartade cellförändringar

Beskrivande diagnos (antal patienter: 8 807)	BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas		Konventionellt preparerat objektglas	
	N	%	N	%
Godartade cellförändringar				
*Infektion:				
Candida-arter	440	5,0	445	5,1
Trichomonas vaginalis	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
Gardnerella	85	1,0	44	0,5
Actinomyces-arter	6	0,1	2	<0,1
Bakterier (andra)	52	0,6	191	2,2
**Reaktiva reparerbara förändringar	424	4,8	319	3,6

* För kategorin Infektion ovan har observationer av smittsamma medel rapporterats. Mer än en klass av organismer kan förekomma i varje fall.

** Reaktiva reparerbara förändringar inbegrep reaktiva förändringar som var förknippade med inflammation, atrofisk vaginit, strålning och användning av IUD samt typiska reparationer såsom skvamösa, skvamösa metaplastiska eller kolumnära epitelceller.

Totalt 8 807 fall innehöll ingen "otillfredsställande" bedömning av någon av provningskliniker eller referenskliniken. Ytterligare 239 bedömdes som "otillfredsställande" av någon eller båda provningskliniker eller referenskliniken för ena eller båda preparaten. Av de 239 otillfredsställande fallen noterades 151 endast på konventionella objektglas, 70 endast på **BD SurePath** objektglas och 18 observerades på både konventionella och **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas. Alla otillfredsställande fall utslöts från diagnostisk jämförelse med kategorierna i Bethesda-systemet, men fördes tillbaka för jämförelse av hur adekvat prepareringen var.

I tabell 26 till 29 visas resultaten för hur adekvata prepareringarna var från samtliga kliniker.

Tabell 26 Första studien med delat prov: Resultat för hur adekvata prepareringarna var

Prepareringens lämplighet (antal patienter: 9 046)	BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas		Konventionellt preparerat objektglas	
	N	%	N	%
Tillfredsställande	7 607	84,1	6 468	71,5
Tillfredsställande, men begränsat av:	1 385	15,3	2 489	27,5
Endocervikal komponent saknades	1 283	14,2	1 118	12,4
Lufttorkningsartefakt	0	0	17	0,2
Tjockt utstryk	1	< 0,1	0	0
Skymmande blod	53	0,6	121	1,3
Skymmande inflammation	102	1,1	310	3,4
Knappt med skvamösa epitelceller	4	< 0,1	7	0,1
Cytolys	10	0,1	11	0,1
Ingen klinisk anamnes	0	0	0	0
Ej specificerat	60	0,7	1 018	11,3
Otillfredsställande för utvärdering:	54	0,6	89	1,0
Endocervikal komponent saknades	42	0,5	42	0,5
Lufttorkningsartefakt	0	0	0	0
Tjockt utstryk	0	0	2	< 0,1
Skymmande blod	7	0,1	6	0,1
Skymmande inflammation	6	0,1	6	0,1
Knappt med skvamösa epitelceller	6	0,1	0	0
Cytolys	0	0	1	< 0,1
Ingen klinisk anamnes	0	0	0	0
Ej specificerat	37	0,4	32	0,5

Obs! Vissa patienter tillhörde mer än en underkategori.

Fler otillfredsställande fall fastställdes av referenspatologen, och det totala antalet otillfredsställande resultat återges i tabell 28. I denna tabell betyder SAT = Satisfactory (tillfredsställande), SBLB = Satisfactory But limited By (tillfredsställande men begränsat av (något angivet tillstånd)) och UNSAT = Unsatisfactory (otillfredsställande).

I tabell 27 visas resultat från en jämförelse av hur adekvata preparaten var för båda prepareringsmetoderna. Det var signifikant färre otillfredsställande och SBLB-fall med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas jämfört med konventionella objektglas.

Tabell 27 Första studien med delat prov: Sammanfattning av resultaten avseende hur adekvata prepareringarna var från samtliga kliniker i den kliniska provningen

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

UNSAT: Resultat av McNemar-test χ^2 mc = 9,33, p = 0,0023

SBLB: Resultat av McNemar-test χ^2 mc = 546,21, p = 0,0000

I tabell 28 visas en jämförelse av tillfredsställande och otillfredsställande preparat från utvärderingarna på både prövningsklinikerna och referenskliniken. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas visar en statistiskt signifikant reduktion av antalet otillfredsställande fall jämfört med konventionella objektglas.

Tabell 28 Första studien med delat prov: Jämförelse av otillfredsställande resultat från de kliniska prövningsklinikerna och referenskliniken

Konventionellt preparerat objektglas		SAT	UNSAT	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath Pap Test-objektglas	SAT	8 807	151	8 958
	UNSAT	70	18	88
		8 877	169	9 046

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

Tabell 29 Resultat avseende hur adekvata preparaten var efter klinik – SBLB-frekvenser vid Ingen endocervikal komponent (ECC)

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

Detektionen av endocervikala celler (tabell 29) varierade på olika prövningskliniker. I allmänhet förelåg 1,8 % skillnad i endocervikal detektion mellan konventionella cellutstryk och **BD SurePath**-metoden, vilket liknar tidigare studier med metoden delade prover.^{16,17}

BD SurePath Liquid-based Pap Test-objektglas, som producerats av **BD PrepStain**-systemet, gav resultat liknande konventionella cellutstryk vid jämförelse av delade prover i ett antal olika patientpopulationer och laboratoriemiljöer. Dessutom var det signifikant färre otillfredsställande fall och SBLB-fall med **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas jämfört med konventionella objektglas. **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas kan därför användas som ersättning för konventionella cellutstryk för detektion av atypiska celler, lesioner som utgör förstadium till cancer, livmoderhalscancer och alla andra cytologiska kategorier som definieras i Bethesda-systemet.

UTVÄRDERING AV BD SUREPATH LIQUID-BASED PAP TEST-OBJEKTGLAS PREPARAT MED ANVÄNDNING AV BD PREPMATE OCH BD SUREPATH MANUELLA METODER

En prospektiv, multicenter klinisk prövning genomfördes för att utvärdera två modifikationer av det förfarande FDA godkänt för preparation av **BD SurePath** objektglas. Modifikationerna av den godkända processen för preparation av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas var följande:

- Tillägg av **BD PrepMate**-tillbehöret (**BD PrepMate**-metoden), som automatiserar de initiala stegen i **BD PrepStain**-laboratorieprocessen. **BD PrepMate** blandar och avlägsnar automatiskt provet från **BD SurePath** Preservative Fluid Vials (konserveringsvätskeflaskor) och lagrar provet i **BD Density** Reagent (densitetsreagens) i ett provrör.
- Tillägg av **BD SurePath** manuell metod, vid vilken man istället för att använda **BD PrepStain** Slide Processor för cellsuspension och färgning av objektglasen, lagrar cellsuspensionen manuellt på objektglaset som färgas av laboratorietekniker.

Denna studie utvärderade över 400 fall i en maskerad jämförelse av de två alternativa metoderna till det för närvarande godkända förfarandet för att preparera **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas. Jämförelsen var baserad på morfologiska och kvalitetskriterier som applicerats på objektglasen, vilka preparerats med respektive metod.

Studiens primära mål var att:

- Utvärdera de morfologiska och kvalitetsmässiga aspekterna av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som preparerats med **BD PrepMate**-metoden jämfört med objektglas som preparerats med den godkända metoden med användning av **BD PrepStain**-systemet (kallas härnäst för **BD PrepStain**-metoden).
- Utvärdera de morfologiska och kvalitetsmässiga aspekterna av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som preparerats med **BD SurePath** manuell metod jämfört med objektglas som preparerats med den godkända **BD PrepStain**-metoden.

Studiens övriga mål var att:

- Fastställa om graden av överensstämmelse mellan den godkända **BD PrepStain**-metoden och **BD PrepMate**-metoden var större än vad man kunde förvänta sig slumpmässigt.
- Fastställa om graden av överensstämmelse mellan den godkända **BD PrepStain**-metoden och **BD SurePath** manuell metod var större än vad man kunde förvänta sig slumpmässigt.
- Bedöma provernas lämplighet enligt standarderna för **BD PrepStain**-systemet för preparation av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas med **BD PrepMate**-metoden.
- Bedöma provernas lämplighet enligt standarderna för **BD PrepStain**-systemet för preparation av **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas med **BD SurePath** manuell metod.

TILLBEHÖRET BD PREPMATE

BD PrepMate är ett tillbehör till **BD PrepStain**-systemet som automatiserar två manuella steg – provblandning och skiktning – i **BD PrepStain**-laboratorieprocessen. **BD PrepMate** blandar noga och avlägsnar på korrekt sätt provet från **BD SurePath** Preservative Fluid Vials och lagrar provet i **BD Density** Reagent (densitetsreagens) i ett provrör. Ett provrörsställ som i förväg fyllts med provflaskor, sprutpipetter och provrör (innehållande densitetsvätska) placeras på instrumentets bricka. Stället har plats för upp till tolv flaskor, provrör och sprutpipetter som är ordnade i tre rader med fyra i varje. Flaskor, sprutpipetter och provrör är avsedda för engångsbruk. De får endast användas en gång för att utesluta risken för provkontamination.

BD SUREPATH MANUELL METOD

Vid **BD SurePath** manuell metod används ett manuellt förfarande för att skicka cellsuspensionen på objektglasen och färga preparatet. Den gynekologiska provtagningen och bearbetningen är identisk vid både den manuella och den godkända **BD PrepStain**-metoden fram till den punkt där **BD PrepStain**-instrumentet skall användas.

Vid **BD PrepStain**-metoden placeras centrifugerade cellpellets direkt i **BD PrepStain**-instrumentet för automatisk bearbetning för att producera färgade **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas.

Vid **BD SurePath** manuell metod tillsätts avjoniserat vatten till den centrifugerade cellpelleten följt av vortexblandning för att återsuspendera och randomisera provet. Provet överförs till en **BD** stagnationskammare som är monterad på ett **BD SurePath** PreCoat Slide. När provet har placerats på objektglaset färgas det med ett Papanicolaou batchfärgningsförfarande.

OBJEKTGLASENS TILLFÖRLITLIGHET

Tabell 30 visar objektglasens tillförlitlighet när det gäller objektglas i kliniska studier. Det är viktigt att notera att studiesetet bestod av **tre objektglas per fall**.

Tabell 30 Objektglasens tillförlitlighet

	Fall	objektglas
Totalt antal som enrollerats i studien	471	1 413
Totalt antal som utesluts från analys	–68	–204
Ofullständig dokumentation	–39	–117
Felaktigt preparerade objektglas	–24	–72
Andra orsaker till uteslutande *	–5	–15
Totalt antal som ingick i analysen	403	1 209

*Prover som saknas, dubbla patientnummer m. m.

DEMOGRAFISK INFORMATION OM POPULATIONEN

I tabell 31 anges demografiska uppgifter om patienternas ålder för alla fall som ingick i studiepopulationen.

Tabell 31 Demografiska uppgifter om patienterna

Ålder	Antal fall
19 eller yngre	3
20–29	73
30–39	158
40–49	105
50 +	64
Totalt	403

I tabell 32 anges aktuell klinisk information och i tabell 33 klinisk historik för alla fall som ingick i studiepopulationen. Observera att val av fler än en post var tillåtet, så det totala antalet fall kanske inte överensstämmer med det totala antalet fall i studiepopulationen.

Tabell 32 Aktuell klinisk information

Klinisk information	Antal fall
Cyklisk	241
Oregelbunden cykel	69
Hysterektomi	16
Gravid	9
Efter abort	0
Efter förlossning	9
Efter klimakteriet	58
I klimakteriet	1
Nedsatt immunförsvar	0
Onormal gyn-presentation	0
Vaginala flytningar	137
Behandlas med östrogensättning	19
IUD	2
Orala preventivmedel/implantat	20
Inget preventivmedel	181
Information ej tillgänglig	22

Tabell 33 Klinisk anamnes

Historik	Antal fall
Tidigare onormal cytologi	13
Historik med onormala blödningar	36
Biopsi	3
Cancerhistorik	1
Kemoterapi	0
Strålbehandling	0
Kolposkopi	9
HIV/AIDS	0
HPV (värtvirus)	0
Herpes	1
BTL-historik*	1
PID-historik**	57
Inga noteringar	363

* Bilateral tubarligatur

** Pelvic inflammatory disease (inflammatorisk sjukdom i bäckenet)

STUDIENS RESULTAT

Syftet med denna studie var att avgöra om **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas som preparerats med **BD PrepMate**- respektive **BD SurePath** manuell metod stod sig bra i jämförelse med objektglas som preparerats med den godkända **BD PrepStain**-metoden. Kliniska data visar att objektglas som preparerats med **BD PrepMate**- och **BD SurePath** manuell metod är jämförbara vad avser morfologi och kvalitet med objektglas som preparerats med den godkända **BD PrepStain**-metoden.

Kliniska data visar också att den diagnostiska prestandan är densamma för **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod jämfört med den godkända **BD PrepStain**-metoden. Dessutom skiljer sig inte lämpligheten hos objektglas som preparerats med **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod från objektglas som preparerats med den godkända **BD PrepStain**-metoden. Dessa fynd stödjer jämförbarheten mellan **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod med den godkända **BD PrepStain**-metoden.

PROVERNAS MORFOLOGI OCH KVALITET

I tabell 34 visas resultatet för de primära målsättningarna. Accepterbarheten för objektglas som preparerats med de olika metoderna utvärderades enligt de morfologi- och kvalitetskriterier som anges i tabellen. För varje kriterium beräknades andelen acceptabla objektglas tillsammans med motsvarande exakta 95 % konfidensintervall.

Tabell 34 Jämförelse av frekvenser och konfidensintervall (CI) för kriteriet accepterbarhet

		Prepareringsmetod för objektglaset					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePath manuell metod	
		Frekvens (n/N)	Exakt 95 % CI	Frekvens (n/N)	Exakt 95 % CI	Frekvens (n/N)	Exakt 95 % CI
Utvärderingskriterier	Färgning	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973
	Klarhet	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9876 (398/403)	0,9713, 0,9960	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Nukleärt	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999
	Cytologi	0,9950 (401/403)	0,9822, 0,9994	0,9901 (399/403)	0,9748, 0,9973	1,0000 (403/403)	0,9909, 1,0000
	Klusterbildning	0,9926 (400/403)	0,9784, 0,9985	0,9975 (402/403)	0,9863, 0,9999	0,9603 (387/403)	0,9363, 0,9771
	Cellularitet	0,9305 (375/403)	0,9011, 0,9533	0,9454 (381/403)	0,9185, 0,9655	0,9404 (379/403)	0,9127, 0,9615

Accepterbarhetsfrekvenserna för **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod är nästan alltid lika med eller högre än **BD PrepStain**-metoden. Dessutom överlappar i hög utsträckning de 95 % exakta konfidensintervallen för **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod de för den godkända **BD PrepStain**-metoden för varje kriterium. Detta medför att objektglas som preparerats med **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod är jämförbara vad avser morfologi och kvalitet med objektglas som preparerats med den godkända **BD PrepStain**-metoden. Därför är preparatets kvalitet densamma för den godkända metoden och de båda testmetoderna.

DIAGNOSTISK ÖVERENSSTÄMMELSE

Denna analys jämför diagnoserna på objektglas som preparerats med de olika metoderna. Eftersom dessa data deriverats från delade prover är de diagnosmatriser som presenteras i tabell 35 och tabell 36 baserade på parvisa prover med var och en av de olika prepareringsmetoderna för testobjektglasen (**BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod) som jämförs med den godkända **BD PrepStain**-metoden. Idealiskt skulle diagnosen som erhålls från objektglas som preparerats med de båda metoderna vara densamma. Detta representeras av antalet objektglas med identiska diagnoser, som visas på huvuddiagonalen i varje tabell.

Det första måttet på överensstämmelse är andelen objektglas på den huvudsakliga diagonalen och motsvarande exakta 95 % konfidensintervall. Det andra måttet på överensstämmelse erhålls från kappastatistik, som beräknades för varje jämförelse och testades. Testet fastställer om graden av överensstämmelse mellan de båda metoderna är högre än vad man kunde förvänta sig slumpmässigt. Eftersom observationerna är ordnade är det viktigare att ha observationer som ligger på eller nära huvuddiagonalen. Den viktade kappastatistiken lägger mer vikt på observationer som ligger på eller nära huvuddiagonalen i tabellerna.

JÄMFÖRELSE AV GODKÄNDA BD PREPSTAIN- OCH BD PREPMATE-METODEN

I tabell 35 är antalet objektglas på huvuddiagonalen 367 (2+334+8+6+5+11+1) och andelen objektglas på huvuddiagonalen är 0,9107 (367/403) med exakt 95 % konfidsgränser från 0,8785 till 0,9366.

Om otillfredsställande objektglas utesluts från tabellen genom att radera den första raden och första kolumnen kvarstår 397 objektglas. Andelen objektglas på huvuddiagonalen är 0,9194 (365/397) med 95 % konfidsgränser från 0,8881 till 0,9442.

De resultat som visas i tabell 35 tyder på att den godkända **BD PrepStain**-metoden samt **BD PrepMate**-metoden har en hög andel objektglas med diagnostisk överensstämmelse, vilket anges av andelen objektglas på huvuddiagonalen i tabellen. Vidare tyder den viktade kappaanalysen på att överensstämmelsen var mycket högre än vad som kan hänföras till enbart slumpen.

Tabell 35 Korstabulering av diagnoser med **BD PrepStain**- och **BD PrepMate**-metoden

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

JÄMFÖRELSE AV GODKÄNDA BD PREPSTAIN- OCH BD SUREPATH MANUELLA METOD

I tabell 36 är antalet objektglas på huvuddiagonalen 353 (3+315+6+10+7+11+1). Andelen objektglas på huvuddiagonalen är 0,8759 (353/403). De exakta binominella 95 % konfidsgränserna för denna proportion är 0,8397 till 0,9065.

Om otillfredsställande objektglas utesluts från tabellen genom att radera den första raden och första kolumnen kvarstår 398 objektglas. Andelen objektglas på huvuddiagonalen är 0,8794 (350/398) med 95 % konfidsgränser från 0,8433 till 0,9097. De resultat som visas i tabell 36 tyder på att den godkända **BD PrepStain**-metoden samt **BD SurePath** manuell metod har en hög andel objektglas med diagnostisk överensstämmelse, vilket anges av andelen objektglas på huvuddiagonalen i tabellen. Vidare tyder den viktade kappaanalysen på att överensstämmelsen var mycket högre än vad som kan hänföras till enbart slumpen. Därför är den diagnostiska prestandan densamma för den godkända metoden och de båda testmetoderna.

Tabell 36 Korstabulering av diagnoser med **BD PrepStain**-metoden och **BD SurePath** manuell metod

		Diagnoser med BD PrepStain-metoden								
Diagnoser med manuell metod	Unsat	WNL	BCC-RR	Atypi	LSIL	HSIL	DYSPL	AIS	CA	Totalt
	Unsat	3	0	0	0	0	0	0	0	3
	WNL	1	315	1	3	1	0	0	0	321
	BCC-RR	0	19	6	0	0	0	0	0	25
	Atypi	0	12	4	10	0	0	0	0	26
	LSIL	0	1	1	3	7	0	0	0	12
	HSIL	1	1	0	1	11	0	0	0	15
	DYSPL	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	AIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Totalt	5	348	12	17	9	11	0	1	403

OBJEKTGLASENS LÄMPLIGHET

Objektglasens lämplighet bedömdes för var och en av prepareringsmetoderna. Data analyserades med ett tvåsidigt McNemar-test.¹⁸

I tabell 37 visas lämplighetsresultaten vid jämförelse av den godkända **BD PrepStain**-metoden med **BD PrepMate**-metoden.

Tabell 37 Lämplighetsresultat för objektglas från **BD PrepMate**- och **BD PrepStain**-metoderna

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

I tabell 38 visas lämplighetsresultaten vid jämförelse av den godkända **BD PrepStain**-metoden med **BD SurePath** manuell metod.

Tabell 38 Lämplighetsresultat för objektglas med **BD SurePath** manuell metod och **BD PrepStain**-metoden

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

Dessa båda jämförelser visar att **BD PrepMate**-metoden och **BD SurePath** manuell metod inte skiljer sig från den godkända **BD PrepStain**-metoden vad avser objektglasens lämplighet.

STUDIE DIREKT I FLASKAN

Efter det initiala FDA-godkännandet av **BD PrepStain**-systemet genomfördes en stor, multicenterstudie för att utvärdera **BD PrepStain**-systemet vid användning på avsett sätt med prover direkt i flaskan. Vid tidigare kliniska studier användes en metod med delade prover, där provet först användes för att skapa ett konventionellt objektglas med cellutstryk och resterande prov placerades i **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska och bearbetades med **BD PrepStain**-systemet för att skapa ett **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas. Det är fastställt att upplägg med delade prover underskattar den verkliga prestandan på det test som prepareras från rester av cellulärt material.¹²

Studien jämförde prestandan hos **BD SurePath** objektglas som framställdes av prover direkt från flaskan med konventionella cellutstryk. Resultaten som erhöles med **BD SurePath** jämfördes med resultaten som erhöles med en historisk samling konventionella cellutstryk. Denna studie utvärderade specifikt huruvida **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglas förbättrade detektionen av höggradiga skvamösa intraepiteliala lesioner (HSIL), adenocarcinom in situ och cancer (HSIL+). Alla tillgängliga biopsidata samlades in för båda objektglaspopulationerna.

BD SurePath -populationen bestod av 58 580 objektglas som samlats in prospektivt från 57 kliniker, som hade övergått till nästan 100 % från en konventionell cellutstryksprovtagning till **BD SurePath**-provtagning. Proverna som togs på dessa kliniker skickades till tre kliniker för bearbetning.

Den konventionella populationen bestod av 58 988 objektglas från samma kliniker som **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen. Den här historiska populationen samlades in med början i de senaste objektglasen innan kliniker övergick till **BD SurePath** Liquid-based Pap Test och gick sedan bakåt i tiden tills de konventionella och **BD SurePath** objektglaspopulationerna på varje klinik var ungefär lika många till antalet.

Resultaten från studien visade en detektionsfrekvens för HSIL+ på 405/58 580 för **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen jämfört med 248/58 988 för de konventionella objektglasen, vilket innebar detektionsfrekvenser på 0,691 % respektive 0,420 % (se tabell 39). För dessa kliniker och studiepopulationer tyder detta på en 64,4 % ($p < 0,00001$) ökning av detektionen av HSIL+-lesioner för **BD SurePath** Liquid-based Pap Test-objektglasen.

Tabell 39 Jämförelse av detektionsfrekvenser efter klinik
HSIL+

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

LSIL+

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

ASCUS+

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

Otillfredsställande

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

Obs! Variationer i prestandan mellan olika kliniker förväntas.
Varje laboratorium måste noga övervaka kvaliteten på sitt arbete.

REFERENSER

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

Teknisk service: Kontakta närmaste BD-representant eller besök www.bd.com.



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



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



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



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



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



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



Contains sufficient for <n> tests / Съдържанието е достатъчно за <n> теста / Dostatečné množství pro <n> testů / Inneholder 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> teszthoz 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 / Inneholder tilstrekkelig til <n> tester / Zawiera ilość wystarczającą do <n> testów / Conteúdo suficiente para <n> testes / Conținut suficient pentru <n> teste / Достаточно для <n> тестов(a) / Obsah vystačí na <n> testov / Sadržaj dovoljan za <n> testova / Innehåller tillräckligt för <n> analyser / <n> test için yeterli malmaze içerir / Вистачить для 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 / Skaityti naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i bruksanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultați instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se bruksanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання / 请参阅使用说明



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



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



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



For US: "For Investigational Use Only" / Lower limit of temperature / Долен лимит на температурата / Dolní hranice teploty / Nedre temperaturgrænse / Temperaturuntergrenze / Κατώτερο όριο θερμοκρασίας / Limite inferior de temperatura / Alumine 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 temperatuurilimiet / Nedre temperaturgrænse / Dolna granica temperatury / Limite minimo de temperatura / Limită minimă de temperatură / Нижний предел температуры / Spodná hranica teploty / Donja granica temperature / Nedre temperaturgräns / Sicaklık alt sınırı / Мінімальна температура / 温度下限



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



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



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



Method of sterilization: ethylene oxide / Метод на стерилизация: этиленов оксид / Způsob sterilizace: ethylenoxid / Steriliseringmethode: ethylenoxid / Sterilisationsmethode: Ethylenoxid / Μέθοδος αποστείρωσης: αιθυλένοξείδιο / Método de esterilización: óxido de etileno / Steriliseringismethod: 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 ethylenoxide / Steriliseringsmethode: ethylenoxid / Metoda sterylizacji: tlenek etylu / Método de esterilização: óxido de etileno / Metodă de sterilizare: oxid de etilenă / Метод стерилизации: этиленоксид / Metóda sterilizácie: etýlenoxid / Metoda sterilizacije: etilen oksid / Steriliseringsmethod: etenoxid / Sterilizasyon yöntemi: etilen oksit / Метод стерилизації: етиленоксидом / 灭菌方法: 环氧乙烷

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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



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



Fragile, Handle with Care / Чупливо, Работете с необходимото внимание. / Křehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Ευθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Öm, kāsītsege ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomljivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сынғыш, абайлап пайдаланыңыз. / 조심 깨지기 쉬운 처리 / Trapu, elkitės atsargiai. / Trausls; tikoties uzmanīgi / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ømtålig, håndter forsigtig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie com Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Křehké, 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

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

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

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

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