

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

AVSEDD ANVÄNDNING

BD PrepStain System (**BD PrepStain**-systemet, före detta AutoCyte PREP System) är en vätskebaserad tunnslaktspreparering av celler.

BD PrepStain-systemet producerar **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (vätskebaserat pap-test) objektglas som är avsedda att ersätta konventionella gynekologiska cellprovutstryk. **BD SurePath** objektglas (före detta AutoCyte PREP objektglas) är avsedda för användning vid screening och detektion av livmoderhalscancer, lesioner som utgör förstadiet 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).¹

BD SurePath Preservative Fluid (konserveringsvätska) är ett lämpligt insamlings- och transportmedium för gynekologiska prover som testas med **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Q^x and *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x Amplified DNA Assays (DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec Chlamydia trachomatis** (CT) Q^x och *Neisseria gonorrhoeae* (GC) Q^x). Se analysens bipacksedel för anvisningar om användning av **BD SurePath** konserveringsvätska för preparering av prover för användning med dessa tester.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING

BD PrepStain-systemet omvandlar en vätskesuspension av ett cervikalt cellprov i ett tydligt färgat, homogent, tunt cellskikt, samtidigt som diagnostiska cellkluster bibehålls.²⁻⁹ Processen består av cellkonservering, randomisering, anrikning av det diagnostiska materialet, pipettering, sedimentering, färgning och täckning med täckglas för att skapa ett **BD SurePath** objektglas för användning vid rutinmässig cytologisk screening och kategorisering enligt definitionerna i Bethesda-systemet.¹ **BD SurePath** 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 xylen 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 vätskebaserat pap-test.

BEGRÄNSNINGAR

- Gynekologiska prover för preparering med **BD PrepStain**-systemet 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 PrepStain**-systemet. Endocervikala borst/ plastspatelkombinationer som inte är löstagbara får inte användas med **BD PrepStain**-systemet.
- Utbildning av auktoriserade personer är ett krav för produktion och utvärdering av **BD SurePath** objektglas. Cytotekniker och patologer utbildas på morfologibedömning på **BD SurePath** objektglas. Denna utbildning innehåller även ett färdighetsprov. Laboratoriekunder får möjlighet att använda träningsobjektglas och testset. BD Diagnostics erbjuder också assistans med preparering av träningsobjektglas från varje kunds egna patientpopulationer.
- För att **BD PrepStain**-systemet ska fungera korrekt får endast de engångsmaterial som stöds eller rekommenderas av BD Diagnostics användas tillsammans med **BD PrepStain**-systemet. Använda engångsmaterial och produkter skall kasseras i enlighet med institutionens och myndigheternas bestämmelser.
- Allt material är endast avsett för engångsbruk och får inte återanvändas.
- För att **BD SurePath**-processen för vätskebaserat pap-test ska kunna utföras krävs en volym på 8,0 ± 0,5 mL av provet som samlats i **BD SurePath** Collection Vial (provtagningsflaska).

VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHETSBEAKTANDEN

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

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

Varning



H226 Brandfarlig vätska och ånga.

P233 Behållaren ska vara väl tillsluten. **P280** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P303+P361+P353** VID HUDKONTAKT (även håret): Ta omedelbart av alla nedstänkta kläder. Skölj huden med vatten/duscha. **P403+P235** Förvaras på väl ventilerad plats. Förvaras svalt. **P501** Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

BD-densitetsreagens innehåller natriumazid. Får ej förtäras.

Varning



H302 Skadligt vid förtäring.

P264 Tvätta grundligt efter användning. **P301+P312** "VID FÖRTÄRING: Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare."

P501 Innehållet/behållaren ska kasseras i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

BD EA/OG Combo Stain (EA/OG kombofärgning) innehåller metanol och färgämnet eosin Y (D&C Red). Får ej förtäras.

Fara



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

P264 Tvätta grundligt efter användning. **P280** Använd skyddshandskar/skyddskläder/ögonskydd/ansiktsskydd. **P312** "Vid obehag, kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRALEN eller läkare." **P403+P235** Förvaras på väl ventilerad plats. Förvaras svalt. **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 PrepStain**-systemet skall följas noggrant.
- Reagenser ska förvaras i rumstemperatur (15–30 °C) och användas före sina utgångsdatum för att säkerställa korrekt prestanda. 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). **BD SurePath** konserveringsvätska som innehåller ett cytologiskt prov avsett för användning med DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec CT Q^x** och **GC Q^x** kan förvaras och transporteras i upp till 30 dagar vid 2–30 °C innan de överförs till spådningsrör för prover för vätskebaserad cytologi (LBC), för DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec Q^x**.
- Undvik stänk och aerosolbildning. Använd lämpliga skyddshandskar, ögonskydd och skyddsrockar.
- **BD SurePath** konserveringsvätska 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**-konserverade prover, 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 skall emellertid alltid vidtas.
- Om rekommenderade förfaranden i bruksanvisningen till **BD PrepStain**-systemet inte följs kan det påverka prestandan negativt.

ALTERNATIVT ALIKVOTUTTAG

- **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska 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 (vätskebaserat pap-test) och tillräcklig volym ändå finns kvar för pap-testningen.
- Det finns inga bevis för att uttagande av en alikvot från **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska påverkar provets kvalitet för cytologitestning. I ovanliga fall kan dock 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 alikvot i alla kliniska situationer. Om det behövs kan ett separat prov tas för STD-testning, hellre än att ta ut en alikvot från **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska.
- En alikvot från prover med låg cellularitet kan ge en otillräcklig mängd material i **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska för att kunna preparera ett tillfredsställande **BD SurePath** pap-test.
- Alikvoten måste tas ut innan **BD SurePath** vätskebaserat pap-test utförs. Endast en alikvot kan tas ut från **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska innan **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (vätskebaserat pap-test) utförs, oavsett alikvotens volym.

Förfarande

1. För att säkerställa att blandningen är homogen måste **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska 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 laboratoriesed måste följas för att undvika att kontaminanter förs in i **BD SurePath** provtagningsflaska med konserveringsvätska eller i alikvoten. Alikvoten ska tas ut på en lämplig plats utanför områden där amplifiering utförs.
3. Kontrollera alikvotmaterialet i pipetten visuellt med avseende på stora, grova partiklar eller halvfast material. Om sådant material hittas när alikvoten tas ut ska allt material genast föras tillbaka till provtagningsflaskan igen och provet diskvalificeras från patientnära testning innan pap-testet utförs.
4. För anvisningar om processning av alikvoten med hjälp av DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec CT Q^x** och **GC Q^x**, se analystillverkarens bipacksedel.

FÖRVARING

Förvaringsförhållandena för **BD SurePath** Preservative Fluid (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).

BD SurePath konserveringsvätska som innehåller ett cytologiskt prov avsett för användning med DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec CT Q^x** och **GC Q^x** kan förvaras och transporteras i upp till 30 dagar vid 2–30 °C innan de överförs till spådningsrör för prover för vätskebaserad cytologi (LBC), för DNA-amplifieringstesterna **BD ProbeTec Q^x**.

MATERIAL SOM BEHÖVS

Se bruksanvisningen till **BD PrepStain** Slide Processor (objektglasinstrument) för fullständig information om reagenser, komponenter och tillbehör. Inte alla material som anges nedan krävs för manuell preparering av **BD SurePath** objektglas (utan att använda **BD PrepStain** objektglasinstrument).

Tillhandahållt material

- **BD PrepStain** Slide Processor (objektglasinstrument)
- **BD SurePath** Collection Vial (provtagningsflaska) (inkluderar **BD SurePath** konserveringsvätska)
- En eller flera cervikala provtagningsenheter med löstagbara huvuden
- **BD** Density Reagent (densitetsreagens)
- **BD** Syringing Pipettes (sprutpipetter)
- **BD** Settling Chambers (stagnationskammare)
- **BD** Cytology Stain Kit (cytologisk färgningssats)
- **BD SurePath** PreCoat Slides (förbelagda objektglas)
- **BD** Centrifuge Tubes (centrifugrör)
- Objektglas- och rörställ
- **BD PrepStain** Transfer Tips (överföringsspetsar)
- **BD** Aspirator Tips (aspiratorspetsar)

Material som krävs men ej medföljer

- Vortexblandare
- Avjoniserat vatten (pH 7,5 till 8,5)
- **BD** Alcohol Blend Rinse (sköljning med alkoholblandning) eller isopropanol och reagensalkohol
- Klargöringsmedel, monteringsmedel och täckglas

DIAGNOSTISK TOLKNING OCH PREPARATIONENS KORREKTHET

Efter användarutbildning som auktoriserats av BD Diagnostics på **BD PrepStain**-systemet och **BD SurePath** objektglas är de cytologiska diagnostiska kriterier enligt Bethesda-systemet som för närvarande används i cytologiska laboratorier för konventionella utstryk tillämpliga även för **BD SurePath** objektglas.¹ Rekommenderade riktlinjer i rapporteringssystemet i Bethesda 2001 handlar om vätskebaserade preparat och definition av hur man skall fastställa adekvat cellulär specificitet 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** 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** objektglas med fältarean för mikroskopet ifråga. Resultatet 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.

KLINISKA PRESTANDA: RAPPORT OM KLINISKA STUDIER

Första studien med delat prov

BD Diagnostics (tidigare TriPath Imaging) genomförde en prospektiv, maskerad, klinisk undersökning med delade prover och matchade par på flera kliniker, för att jämföra det diagnostiska resultatet av **BD SurePath** objektglas, som tagits fram med **BD PrepStain**-systemet och konventionellt preparerade cellutstryk. Syftet med studien var att bedöma prestandan hos **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (vätskebaserat pap-test) 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** provtagningsflaska med konserveringsvätska.

Efter transport till laboratoriet bearbetades varje konserverad cellsuspension enligt protokollet i **BD PrepStain**-systemet. Resultatet **BD SurePath** 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** 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** vätskebaserat 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** 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 1 visas en direkt jämförelse av alla klinikers resultat för **BD SurePath** 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), lågradig skvamös intraepitelial lesion (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion, LSIL), högradig skvamös intraepitelial lesion (High-grade Squamous Intraepithelial Lesion, HSIL) samt cancer (CA).

Tabell 1 Första studien med delat prov: 8 807 Matchade prover - Jämförelse av klinikresultat - Ingen referenspatolog

Resultat efter klinik								
Kli-niknr.	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	1514	47	4	81	24	0	1670
	KN	1560	33	6	40	31	0	1670
3	SP	668	15	1	13	7	0	704
	KN	673	11	0	13	6	1	704
4	SP	1302	60	2	19	5	0	1388
	KN	1326	37	2	19	4	0	1388
5	SP	465	25	1	5	1	0	497
	KN	444	45	1	4	3	0	497
6	SP	1272	179	6	83	35	1	1576
	KN	1258	209	9	68	30	2	1576
7	SP	438	66	17	13	14	23	571
	KN	417	93	19	4	22	16	571
8	SP	1227	61	3	86	44	2	1423
	KN	1209	57	0	94	61	2	1423
Totalt	SP	7759	509	36	342	135	26	8807
	KN	7768	531	39	271	177	21	8807

SP = BD SurePath

KN = Konventionellt

I tabell 2 visas en direkt jämförelse av alla klinikresultat för **BD SurePath**-prepareringsmetoden jämfört med konventionella cellutstryksprepareringar för samtliga diagnostiska behandlingskategorier.

Tabell 2 Första studien med delat prov: 8 807 Matchade prover - Jämförelse av alla klinikers resultat - Ingen referenspatolog

Konventionellt preparerat cellutstryk								
BD PrepStain-preparerat BD SurePath	WNL	7290	361	20	63	24	1	7759
	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	7768	531	39	271	177	21	8807

Inget resultat från en oberoende referenspatolog återspeglas i tabell 1 eller 2.

Tabell 3 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om ASCUS/AGUS - avvikande felanalys

Konventionellt preparerat objektglas				
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	Lyckat	Fel		
	113	205	318	
	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 3 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 4 Första studien med delat prov: Jämförelse av alla klinikers resultat för fall som enligt referensmetoden betecknats om LSIL - avvikande felanalys

Konventionellt preparerat objektglas				
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	Lyckat	Fel		
	140	63	203	
	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 4 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 5 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				
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	Lyckat	Fel		
	160	28	188	
	36	38	74	
	196	66	262	

Lyckat = HSIL+

Fel = WNL, reaktivt/reparerbart samt 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 5 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 6 Första studien med delat prov: Avvikande felanalys av cancerfall (HSIL är inte ett fel, LSIL betraktas som ett fel)

Konventionellt preparerat objektglas				
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	Lyckat	Fel		
	19	2	21	
	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 6 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 9.

Tabell 7 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 7 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 studieprotokollet¹⁰ gjordes en statistisk jämförelse av metoderna där LSIL betraktades som ett diagnostiskt fel jämfört med ett fall som faststälts 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 avvikelser, skulle **BD SurePath** 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 7), 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** objektglas och konventionellt preparerade objektglas) på nytt av ytterligare en cytotekniker, och nyidentifierade abnormaliteter 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 8 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 8 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 faststälts som HSIL+ av den oberoende referenspatologen. Jämförelse av diagnostisk sensitivitet visade statistisk ekvivalens mellan de båda metoderna.

Tabell 9 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 9 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 10.

Tabell 10 Förnyad utvärdering: 2097 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	1561	128	0	47	30	0	1766
	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	1710	203	3	104	70	7	2097

Av de 2 097 nya fall som beskrivs ovan diagnostiserades 77 som HSIL+ av referenspatologerna. I tabell 11 presenteras sensitivitetsanalysen för dessa 77 HSIL+-fall.

Tabell 11 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: X^2 mc = 0,00, p = 1,0000

Fel med konventionell metod: 21

Fel med BD SurePath: 21

Analys av avvikande fel i tabell 11 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 12 sammanfattas de beskrivande diagnoserna av benigna fynd från samtliga kliniker.

Tabell 12 Första studien med delat prov: Sammanfattning av godartade cellförändringar

Beskrivande diagnos (antal patienter: 8807)	BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas		Konventionellt preparerat objektglas	
	N	%	N	%
Godartade cellförändringar				
*Infektion:				
<i>Candida</i> -arter	440	5,0	445	5,1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	118	1,3	202	2,3
Herpes	8	0,1	6	0,1
<i>Gardnerella</i>	85	1,0	44	0,5
<i>Actinomyces</i> -arter	6	0,1	2	<0,1
Bakterier (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 innebär 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 provningskliniken eller referenskliniken. Ytterligare 239 bedömdes som "otillfredsställande" av någon eller båda provningskliniken 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 objektglas. Alla otillfredsställande fall uteslöts från diagnostisk jämförelse med kategorierna i Bethesda-systemet, men fördes tillbaka för jämförelse av hur adekvat prepareringen var.

I tabell 13 till 16 visas resultaten för hur adekvata prepareringarna var från samtliga kliniker.

Tabell 13 Första studien med delat prov: Resultat för hur adekvata prepareringarna var

Prepareringens lämplighet (antal patienter: 9046)	BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas		Konventionellt preparerat objektglas	
	N	%	N	%
Tillfredsställande	7607	84,1	6468	71,5
Tillfredsställande, men begränsat av:	1.385	15,3	2489	27,5
Endocervikal komponent saknades	1.283	14,2	1118	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	1018	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 15. 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 14 visas resultat från en jämförelse av hur adekvata preparaten var för båda prepareringsmetoderna. Det var signifikant färre otillfredsställande och SBLB-fall med BD SurePath objektglas jämfört med konventionella objektglas.

Tabell 14 Första studien med delat prov: Sammanfattning av resultaten avseende hur adekvata prepareringarna var från samtliga kliniker i den kliniska prövningen

		Konventionellt preparerat objektglas			
		SAT	SBLB	UNSAT	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	SAT	5868	1693	46	7607
	SBLB	579	772	34	1385
	UNSAT	21	24	9	54
		6468	2489	89	9046

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

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

I tabell 15 visas en jämförelse av tillfredsställande och otillfredsställande preparat från utvärderingarna på både provningskliniken och referenskliniken. BD SurePath objektglas visar en statistiskt signifikant reduktion av antalet otillfredsställande fall jämfört med konventionella objektglas.

Tabell 15 Första studien med delat prov: Jämförelse av otilfredsställande resultat från de kliniska provningsklinikerna och referenskliniken

Konvensjonellt preparert objektglass				
		SAT	UNSAT	
BD PrepStain-preparerat BD SurePath pap-test-objektglas	SAT	8807	151	8958
	UNSAT	70	18	88
		8877	169	9046

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

Tabell 16 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	1712	121 (7,1)	54 (3,2)
3	712	180 (25,3)	141 (19,8)
4	1395	165 (11,8)	331 (23,7)
5	500	58 (11,6)	56 (11,2)
6	1695	473 (28,2)	238 (14,2)
7	589	19 (3,3)	3 (0,5)
8	1448	207 (14,3)	210 (14,5)
Alla kliniker	9046	1283 (14,2)	1118 (12,4)

Detektionen av endocervikala celler (tabell 16) varierade på olika provningskliniker. 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 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 otilfredsställande fall och SBLB-fall med **BD SurePath** objektglas jämfört med konventionella objektglas. **BD SurePath** 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 PAP-TEST-OBJEKTGLASPREPARAT MED ANVÄNDNING AV BD PREPMATE OCH BD SUREPATH MANUELLA METODER

BD Diagnostics (tidigare TriPath Imaging) genomförde en prospektiv, multicenter klinisk prövning 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** objektglas var följande:

- Tillägg av **BD PrepMate** Automated Accessory (**BD PrepMate**-metoden), som automatiserar de initiala stegen i **BD PrepStain**-laboratorieprocessen. **BD PrepMate**-metoden blandar och avlägsnar automatiskt provet från **BD SurePath** provtagningsflaskor med konserveringsvätska 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** objektglasinstrument för cellsuspension och färgning av objektglaset, 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** objektglas. Jämförelsen var baserad på morfologiska och kvalitetskriterier som applicerats på objektglaset, vilka preparerats med respektive metod.

Studiens primära mål var att:

- Utvärdera de morfologiska och kvalitetsmässiga aspekterna av **BD SurePath** 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** 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** objektglas med **BD PrepMate**-metoden.
- Bedöma provernas lämplighet enligt standarderna för **BD PrepStain**-systemet för preparation av **BD SurePath** objektglas med **BD SurePath** manuell metod.

BD PREPMATE AUTOMATISERAT TILLBEHÖR

BD PrepMate-instrumentet 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** provtagningsflaskor med konserveringsvätska och lagrar provet i **BD Density Reagent** (densitetsreagens) i ett provrör. Ett provrörsställ som i förväg fyllts med provtagningsflaskor, sprutpipetter och provrör (innehållande **BD** densitetsreagens) 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 objektglaset och färga preparatet. Den gynekologiska provinsamlingen och bearbetningen är identisk vid både den manuella och den godkända **BD PrepStain**-metoden fram till den punkt där **BD PrepStain** objektglasinstrument ska användas.

Vid **BD PrepStain**-metoden placeras centrifugerade cellpellets direkt i **BD PrepStain** objektglasinstrument för automatisk bearbetning för att producera färgade **BD SurePath** 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 (förbelagt objektglas). När provet har placerats på objektglaset färgas det med ett Papanicolaou batchfärgningsförfarande.

OBJEKTGLASENS TILLFÖRLITLIGHET

Tabell 17 visar objektglasens tillförlitlighet när det gäller objektglas i kliniska studier. Det är viktigt att notera att studiesetet bestod av tre objektglas per fall.

Tabell 17 Objektglasens tillförlitlighet

	Fall	Objektglas
Totalt antal som enrollerats i studien	471	1413
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	1209

* Prover som saknas, dubbla patientnummer m. m.

DEMOGRAFISK INFORMATION OM POPULATIONEN

I tabell 18 anges demografiska uppgifter om patienternas ålder för alla fall som ingick i studiepopulationen.

Tabell 18 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 19 anges aktuell klinisk information och i tabell 20 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 19 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 östrogenersättning	19
IUD	2
Orala preventivmedel/implantat	20
Inget preventivmedel	181
Information ej tillgänglig	22

Tabell 20 Klinisk anamnes

Anamnes	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 (vårtvirus)	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** 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 21 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 21 Jämförelse av frekvenser och konfidensintervall (KI) för kriteriet accepterbarhet

		Prepareringsmetod för objektglaset					
		BD PrepStain		BD PrepMate		BD SurePath manuell metod	
		Frekvens (n/N)	Exakt 95 % KI	Frekvens (n/N)	Exakt 95 % KI	Frekvens (n/N)	Exakt 95 % KI
Godtagbara kriterier	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
	Kluster-bildning	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 22 och tabell 23 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 22 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 % konfidensgränser 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 % konfidensgränser från 0,8881 till 0,9442.

De resultat som visas i tabell 22 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 22 Korstabulering av diagnoser med BD PrepStain- och BD PrepMate-metoden

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

JÄMFÖRELSE AV GODKÄNDA BD PREPSTAIN- OCH BD SUREPATH MANUELLA METOD

I tabell 23 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 % konfidensgränserna 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 % konfidensgränser från 0,8433 till 0,9097. De resultat som visas i tabell 23 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 23 Korstabulering av diagnoser med BD PrepStain-metoden och BD SurePath manuell metod

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

OBJEKTGLASENS LÄMPLIGHET

Objektglasens lämplighet bedömdes för var och en av prepareringsmetoderna. Data analyserades med ett tvåsidigt McNemar-test.¹⁸ I tabell 24 visas lämplighetsresultaten vid jämförelse av den godkända BD PrepStain-metoden med BD PrepMate-metoden.

Tabell 24 Lämplighetsresultat för objektglas från BD PrepMate- och BD PrepStain-metoderna

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

I tabell 25 visas lämplighetsresultaten vid jämförelse av den godkända BD PrepStain-metoden med BD SurePath manuell metod.

Tabell 25 Lämplighetsresultat för objektglas vid BD SurePath manuell metod och BD PrepStain-metoden

Resultat med BD PrepStain-metoden				
Resultat med BD SurePath manuell metod	SAT eller SBLB		UNSAT	400
	398		2	
	UNSAT		0	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 genomförde BD Diagnostics (tidigare känt som TriPath Imaging) en stor, multicenterstudie av 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 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 objektglas jämfördes med resultaten som erhöles med en historisk samling konventionella cellutstryk. Denna studie utvärderade specifikt huruvida BD SurePath 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-objektglasen. Den här historiska populationen samlades in med början i de senaste objektglasen innan klinikerna övergick till BD SurePath vätskebaserat 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 på 405/58 580 för **BD SurePath**-objektglas jämfört med 248/58 988 för de konventionella objektglasen, vilket innebar detektionsfrekvenser på 0,691 % respektive 0,420 % (se tabell 26). För dessa kliniker och studiepopulationer tyder detta på en 64,4 % ($p < 0,00001$) ökning av detektionen av HSIL+-lesioner för **BD SurePath**-objektglasen.

Tabell 26 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	7293	13	0,178	7169	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	7293	99	1,357	7169	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	1439	3,486	40 735	2 612	6,412
2	10 421	347	3,330	10 676	689	6,454
3	7293	276	3,784	7169	285	3,975
Totalt	58 988	2 062	3,496	58 580	3 586	6,122

Otillfredsställande

Sted 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	7293	20	0,274	7169	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.

FÖRFARANDE

Fullständiga förfaranden för preparering av objektglas för **BD SurePath** Liquid-based Pap Test (våtskebaserat pap-test) beskrivs i bruksanvisningen till **BD PrepStain** Slide Processor.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Solomon D, Nayar R (editors): The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York, Springer Verlag, 2004.
- Bishop JW: Comparison of the CytoRich® System with conventional cervical cytology: Preliminary data on 2,032 cases from a clinical trial site. Acta Cytol 1997; 41:15-23.
- Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi M: Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smears: Including initial biopsy results. Acta Cytol 1998; 42:189-197.
- Geyer JW, Hancock F, Carrico C, Kirkpatrick M: Preliminary Evaluation of CytoRich®: An improved automated cytology preparation. Diagn Cytopathol 1993; 9:417-422.
- Grohs HK, Zahniser DJ, Geyer JW: Standardization of specimen preparation through mono/thin-layer technology in Automated Cervical Cancer Screening. Edited by HK Grohs, OAN Husain. New York, Igaku-Shoin, 1994, pp. 176-185
- Howell LP, Davis RL, Belk TI, Agdigos R, Lowe J: The AutoCyte preparation system for gynecologic cytology. Acta Cytol 1998; 42:171-177.
- McGoogan E, Reith A: Would monolayers provide more representative samples and improved preparations for cervical screening? Overview and evaluation of systems available. Acta Cytol 1996; 40:107-119.
- Vassilakos P, Cossali D, Albe X, Alonso L, Hohener R, Puget E: Efficacy of monolayer preparations for cervical cytology: Emphasis on suboptimal specimens. Acta Cytol 1996; 40:496-500.
- Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford OK, Atkison KM: Clinical trials of the CytoRich® specimen-preparation device for cervical cytology: Preliminary results. Acta Cytol 1997; 41:24-29.
- Center For Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration. Points to consider: Cervical cytology devices. July 25, 1994. This document is available from the Division of Small Manufacturers (DSMA), 1-800-638-2041
- Shatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B: Comparing new and old screening tests when a reference procedure cannot be performed on all screeners. Am J Epidemiol 1987; 125: 672-678.
- Austin RM, Ramzy I: Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynecologic cytology preparations. A review of accumulated data. Acta Cytol 1998; 42:178-184.
- McNemar Q: Note on the sampling error of the difference between correlated proportions or percentages. Psychometrika 1947; 12:153-7.
- Mayeaux EJ, Harper MB, Fleurette A, Pope JB, Phillips GS: A comparison of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. J Fam Pract 1995; 40:57-62.
- College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology (PAP). 1995.
- Bur M, Knowles K, Pekow P, Corral O, and Donovan J: Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: Practical considerations. Acta Cytol 1995; 39: 631-642.
- Evans SK, Wilbur DC: Identification of endocervical cells and microorganisms on cervical thin layer cytology specimens: Comparison to paired conventional smears. Acta Cytol 1993; 37:776.
- Fleiss, Joseph L. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 1981.

BD Diagnostics teknisk service: Kontakta närmaste BD-representant eller besök www.bd.com/ds.



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



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

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



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



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



Caution, consult accompanying documents / Внимание, направте справка в придружаващите документи / Pozor! Pristudujte si příloženou dokumentaci! / Forsigtig, se ledsagende dokumenter / Achtung, Begleitdokumente beachten / Προσοχή, συμβουλευτείτε τα συνοδευτικά έγγραφα / Precaución, consultar la documentación adjunta / Ettevaatust! Lugeka kaasnevat dokumentatsiooni / Attention, consulter les documents joints / Upozorenje, koristite prateću dokumentaciju / Figyelem! Olvassa el a mellékelt tájékoztató / Attenzione: consultare la documentazione allegata / Абайлаңыз, тиісті құжаттармен танысыңыз / Dmesio, žiūrėkite pridėdamus dokumentus / Piesardzība, skatīt pavaddokumentus / Voorzichtig, raadpleeg bijgevoegde documenten / Forsiktig, se vedlagt dokumentasjon / Należy zapoznać się z dołączonymi dokumentami / Cuidado, consulte a documentação fornecida / Atenție, consultați documentele însoțitoare / Внимание: см. прилагаемую документацию / Výstraha, pozri sprievodné dokumenty / Pažnja! Pogledajte priložena dokumenta / Obs! Se medföljande dokumentation / Dikkat, birlikte verilen belgelere başvurun / Увага: див. супутню документацію



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



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



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

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

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

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



In Vitro Diagnostic Medical Device / Медицински уред за диагностика ин витро / Lékařské zařízení určené pro diagnostiku in vitro / In vitro diagnostisk medicinsk anordning / Medizinisches In-vitro-Diagnostikum / In vitro διαγνωστική ιατρική συσκευή / Dispositivo médico para diagnóstico in vitro / In vitro diagnostisk 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 Diagnostics Tibbi Cihaz / Медицинский пристрій для діагностики in vitro



Consult Instructions for Use / Направте справка в инструкциите за употреба / Prostudujte pokyny k použití / Se brugsanvisningen / Gebrauchsanweisung beachten / Συμβουλευτείτε τις οδηγίες χρήσης / Consultar las instrucciones de uso / Lugeka 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 / Skatīkite naudojimo instrukcijas / Skatīt lietošanas pamācību / Raadpleeg de gebruiksaanwijzing / Se i brugsanvisningen / Zobacz instrukcja użytkowania / Consultar as instruções de utilização / Consultati instrucțiunile de utilizare / См. руководство по эксплуатации / Pozri Pokyny na používanie / Pogledajte uputstvo za upotrebu / Se brugsanvisningen / Kullanım Talimatları'na başvurun / Див. інструкції з використання



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



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



Authorized Representative in the European Community / Оторизован 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 / Représentante autorisée pour la Communauté européenne / Autorizirani predstavnik u Evropskoj uniji / Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben / Rappresentante autorizzato nella Comunità Europea / Европа қауымдастығындағы уәкілетті өкіл / Įgaliotasis atstovas Europos Bendrijoje / Pilnvarotais pārstāvis Eiropas Kopienā / Bevoegde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap / Autoriseret representant i EU / Autorizowane przedstawicielstwo we Wspólnocie Europejskiej / Reprezentante autorizado na Comunidade Europeia / Reprezentantul autorizat pentru Comunitatea Europeană / Уполномоченный представитель в Европейском сообществе / Autorizovaný zástupca v Európskom spoločenstve / Autorizovano predstavnstvo v Evropskoj uniji / Auktoriserad representant i Europeiska gemenskapen / Avrupa Topluluğu Yetkili Temsilcisi / Уповноважений представник у країнах ЄС



Fragile, Handle With Care / Чупливо, Роботете с необходимото внимание. / Krehké. Při manipulaci postupujte opatrně. / Forsigtig, kan gå i stykker. / Zerbrechlich, vorsichtig handhaben. / Εύθραστο. Χειριστείτε το με προσοχή. / Frágil. Manipular con cuidado. / Örn, käsitlese ettevaatlikult. / Fragile. Manipuler avec précaution. / Lomjivo, rukujte pažljivo. / Törékeny! Óvatosan kezelendő. / Fragile, maneggiare con cura. / Сыныш, абайлап пайдаланыңыз. / Трапу, елкітес атсаргаі. / Breekbaar, voorzichtig behandelen. / Ömtålig, händter försiktig. / Krucha zawartość, przenosić ostrożnie. / Frágil, Manuseie con Cuidado. / Fragil, manipulați cu atenție. / Хрупкое! Обращаться с осторожностью. / Krehké, vyžaduje sa opatrná manipulácia. / Lomjivo - rukujte pažljivo. / Bräckligt. Hantera försiktigt. / Kolay Kırılır, Dikkatli Taşıyın