

PartoSure® Test

Instructions For Use

Assess the Risk of Preterm Birth

EN English	3
BG Български	4
CS Český	5
DA Dansk	6
DE Deutsch	7
ES Español	8
FI Finish	9
FR Français	10
HR Hrvatski	11
ID Indonesian	12
IT Italiano	13
KK Kazakh	14
LT Lietuvių	15
LV Latviešu	16
MK Macedonian	17
NL Nederlands	18
NO Norsk	19
PL Polish	20
PT Portuguese (Basil berian)l	21
PT Português	22
RO Română	23
RU Русский	24
SK Slovenčina	25
SR Srpski	26
SV Svenska	27
TR Türkçe	28



QIAGEN
19300 Germantown Road
Germantown, MD 20874 USA
+1-800-426-8157
www.QIAGEN.com



QIAGEN GmbH
QIAGEN Strasse 1
40724 Hilden, GERMANY



TTDT-1-5-OUS
TTDT-1-20-OUS

1108422 Rev. 04



PATENT AND TRADEMARK INFORMATION

©2018 QIAGEN

The PartoSure Test and its use are covered by one or more of the following patents granted or licensed to QIAGEN and/or its subsidiaries; US Patent No. 7,709,272; 8,114,610; 9,891,233, 9,429,580; corresponding foreign patents and other patents pending.

K-Y is a registered trademark of Reckitt Benckiser.

Surgiliube is a registered trademark of Fougera.

Monistat is a registered trademark of Insight Pharmaceuticals.

Betadine is a registered trademark of Purdue Products.

PartoSure and associated logos are trademarks and/or registered trademarks of QIAGEN and/or its subsidiaries in the United States and/or other countries.

GLOSSARY OF SYMBOLS

CODE



EN In Vitro Diagnostic Medical Device
BG Медицинско изделие за in vitro диагностика
CS Průstředek zdravotnické techniky pro diagnostiku in vitro
DA Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik
DE Medizinisches In-vitro-Diagnostikum
ES Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
FI Diagnostinen in vitro -lääkintälaite
FR Dispositif médical de diagnostic in vitro
HR Medicinski proizvod za in vitro dijagnostiku
ID Perangkat Medis Diagnostik In Vitro
IT Dispositivo medico-diagnostico in vitro
KK In Vitro диагностикалык медициналык куралдары
LT „In vitro“ diagnostinis medicinos prietaisas
LV In vitro diagnostikas medicīnas ierīce
MK Ин vitro дијагностичко медицинско средство
NL Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek
NO Medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk
PL Wyrób medyczny do diagnostyki in vitro
PT Dispositivo médico de diagnóstico in vitro
PT Dispositivo médico para diagnóstico in vitro
RO Dispozitiv medical pentru diagnostic in vitro
RU Медицинское устройство для диагностики in vitro
SK Zdravotnícke diagnostické zariadenie na použitie v podmienkach in vitro
SR Medicinsko sredstvo za in vitro dijagnostiku
SV In vitro-diagnostiskt medicinskt produkt
TR In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz



Do Not Reuse
Да не се използва повторно
Nepoužívejte opakovaně
Må ikke genbruges
Nicht wiederverwenden
No reutilizar
Ei saa käyttää uudelleen
Ne pas réutiliser
Za jednu upotrebu
Jangan Digunakan Kembali
Non riutilizzare
Қайта пайдалану болмайды
Nenaudoti pakartotinai
Nelietot atkārtoti
He употребуйте повторно
Voor eenmalig gebruik
Ikke til flergangsbruk
Nie używać ponownie
Não reutilizar
Não reutilizar
A nu se refolosi
He использовать повторно
Nepoužívat opakovane
Nemojte da koristite više puta
Får ej återanvändas
Tkrar Kullanmayın



Use By Date
Годно до
Datum použitelnosti
Anvendes inden
Zur Verwendung bis
Fecha de caducidad
Viimeinen käyttöpäivämäärä
À utiliser avant le
Upotrebljivo do
Gunakan Hingga Tanggal
Utilizzare entro la data indicata
Жарамдылық мерзімі
Tinka iki datos
Dergigma terminş
Користете до датум
Uiterste gebruiksdatum
Siste forbruksdato
Termin ważności
Data de validade
Prazo de validade
Termen de valabilitate
Срок годности
Datum použitelnosti
Rok upotrebe
Utgångsdatum
Son Kullanma Tarihi



Caution Consult Accompanying Instructions for Use
Внимание! Вижте придружаващите инструкции за употреба
Uprozornění - přečtěte si příložené pokyny k použití
Advarsel: Læs den medfølgende brugsanvisning
Vorsicht! Beiliegende Gebrauchsanweisungen beachten
Precaución, consulte las instrucciones de uso adjuntas
Varoitus: Lue mukana tulevat käyttöohjeet
Attention, consultez le mode d'emploi joint
Opze: pročítajte prateče upute za upotrebu
Perhatian! Konsultasi Petunjuk yang Menyertai Penggunaan
Attenzione: consultare le istruzioni per l'uso fornite
Назар аударарңыз: бирге берилген пайдалану нускаларын караңыз
Désimos: žr. pridėdamas naudojimo instrukcijas
Uzmanību, iepazīstieties ar pievienoto lietošanas instrukciju
Внимание, разгледайте го придружното упатство за употреба
Let op: raadpleeg de meegeleverde gebruiksaanwijzing
Forsiktig, se bruksanvisningen
Uwaga: zapoznać się z dołączoną instrukcją obsługi
Cuidado, consulte as instruções anexas de uso
Atenção, consultar as Instruções de Utilização que acompanham o produto
Atenție! Consultați Instrucțiunile de utilizare însoțitoare
Внимание! Обратитесь к прилагаемой инструкции по применению
Uprozornenie: Prečítajte si príložený návod na použitie
Opze, pročítajte príložené uputstvo za upotrebu
Försiktig läs den medföljande bruksanvisning
Dikkat! Birlikte Verilen Kullanım Talimatlarına Başvurun



Consult Instructions for Use
Вижте инструкциите за употреба
Viz návod k použití
Læs brugsanvisningen
Gebrauchsanweisung beachten
Consulte las instrucciones de uso
Katsa käyttöohjeet
Consultez le mode d'emploi
Pročítajte upute za upotrebu
Lihat Petunjuk Penggunaan
Consultare le istruzioni per l'uso
Пайдалану нускаларын караңыз
Žr. naudojimo instrukcijas
Skatīt lietošanas norādījumus
Разгледайте го упатството за употреба
Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
Se informasjonen i håndboken
Zapoznać się z instrukcją obsługi
Consulte as instruções de uso
Consultar as instruções de utilização
Consultați Instrucțiunile de utilizare
Обратитесь к инструкции по применению
Prečítajte si návod na použitie
Pročítajte uputstvo za upotrebu
Läs bruksanvisningen
Kullanım Talimatlarına Başvurun



Temperature Limitation
Температурни ограничения
Templotni omezení
Temperaturbegrensning
Zulässiger Temperaturbereich
Limitación de temperatura
Lämpötilarajoitus
Limite de temperatura
Ograničenja temperatura
Batasan Suhu
Limite di temperatura
Температуралық шектеуі
Temperatūros apribojimai
Temperatūros ierobežojums
Температурно ограничаване
Zakres temperatury
Temperaturbegrensninger
Limites de temperatura
Limites de temperatura
Limitări de temperatură
Ограничение по температуре
Templotno obmedzenia
Temperaturno ograničenje
Temperaturbegrensning
Sıcaklık Sınırlaması

CODE



Catalog Number
Каталожен номер
Katalogové číslo
Katalognummer
Katalognummer
Número de referencia
Luettelonumero
Numéro de catalogue
Kataloški broj
Nomor Katalog
Numero di catalogo
Katalogo nómír
Katalogo numeris
Kataloga numurs
Каталошки број
Catalogusnummer
Katalognummer
Numer katalogowy
Referência
Número de referência
Număr de catalog
Номер по каталогу
Katalogové číslo
Kataloški broj
Katalognummer
Katalog Numarasi



Manufacturer
Производител
Výrobce
Producent
Hersteller
Fabricante
Valmistaja
Fabriquant
Proizvodač
Pabrik Pembuat
Produttore
Өндіруші
Gamintojas
Ražotājs
Производител
Fabrikant
Produsent
Producent
Fabricante
Fabricante
Producător
Изготвитель
Výrobca
Proizvodač
Tillverkare
Üretici



Sufficient for "X" Tests
Достаточно про тесты "X"
Dostatečně pro testy "X"
Tilstrækkelig til "X" tests
Ausreichend für „X“ Tests
Suficiente para pruebas «X»
X testikertaa
En quantité suffisante pour « X » tests
Dovoljno za „X“ testova
Cukup untuk Uji "X"
Suficiente per "X" test
«X» сынақтары үшін жеткілікті
Galima atlikti „X“ tyrimus
Pietiekams "X" testiem
Довольно за „X“ тестови
Voldoende voor „X“ testen
Tilstrækkelig til «X» tester
Wystarcza do wykonania „X” testów
Suficiente para "X" testes
Suficiente para "X" testes
Suficient pentru „X” teste
Достаточно для выполнения «X» процедур анализа
Postaćujące pre „X” testow
Dovolljno za više testova (x)
Tillräckligt för "X" tester
"X" Testleri için yeterlidir



Batch Code
Код на партида
Číslo šarže
Batchcode
Chargennummer
Código de lote
Eräkoodi
Code de lot
Kód šarže
Kode Batch
Codice lotto
Бума коды
Partijos kodas
Sérijas kods
Број на серија
Batchcode
Partinummer
Kod partii
Código de lote
Código do lote
Cod lot
Код серии
Kód šarže
Šifra serije
Batchkod
Parti Kodu



Global Trade Item Number
Глобален номер на трговска единица
Globální číslo obchodní položky
Globalt handelsvarenummer
Global Trade Item Number
Número mundial de artículo comercial
GTIN-numero
Code article international
Global Trade Item Number (globalni broj trgovačke jedinice)
Nomor Item Perdagangan Global (GTIN)
Global Trade Item Number
Тауардың глобалдық сауда нөмірі
Visuotinis prekės numeris
Globālais tirdzniecības identifikācijas numurs (GTIN)
Меѓународен број за трговска единица
Global Trade Item Number
Globalt artikelnummer
Globalny numer jednostki handlowej
Número Global de Item Comercial (Global Trade Item Number)
Número global de item comercial
Număr de comercializare global articol
Глобалный торговый номер единицы товара
Identifikátor GTIN (Global Trade Item Number)
Globalni broj trgovinske jedinice
GS-artikelnnummer
Küresel Ticaret Parça Numarasi

PartoSure® Test

INSTRUCTIONS FOR *IN VITRO* DIAGNOSTIC USE



INTENDED USE

The PartoSure Test is a rapid, non-instrumented, qualitative immunochromatographic test for the *in vitro* detection of placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1) in vaginal secretions of pregnant women. The device is designed as an aid to rapidly assess the risk of preterm delivery in ≤ 7 or ≤ 14 days from the time of cervicovaginal sample collection in pregnant women with signs and symptoms of early preterm labor, intact amniotic membranes, and minimal cervical dilatation (≤ 3 cm), sampled between 20 weeks, 0 days and 36 weeks, 6 days gestation.

SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

An accurate risk assessment of preterm birth is clinically important among pregnancies with threatened preterm labor. This is particularly true with respect to both the administration of corticosteroids, which have an optimal benefit within 7 days of administration,¹ as well as the transfer of patients to a tertiary care center capable of caring for the birth of a premature infant. Clinical evaluation alone, including the measurement of cervical length and dilatation, is not sufficiently predictive of imminent delivery.² Similarly, currently available biomarker tests, such as that based on the detection of fetal fibronectin, have extremely poor predictive values for imminent delivery.³ Thus, the accurate prediction of time to delivery in patients with threatened preterm labor remains an important clinical concern. The high negative and positive predictive values of the PartoSure Test may allow for the timely identification of patients that would benefit from available interventions such as antenatal corticosteroids. Additionally, a more accurate identification of these patients will likely reduce the costs associated with unnecessary admissions caused by the poor positive predictive values of existing methods. The test kit is a self-contained system that provides rapid, qualitative results without outside instrumentation or an invasive speculum examination.

PRINCIPLE OF THE TEST

The PartoSure Test is a lateral flow, immunochromatographic assay designed to identify the presence of human placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1). The test employs monoclonal antibodies sufficiently sensitive to detect 1 ng/ml of PAMG-1. For the analysis, a sample of cervicovaginal discharge collected by vaginal swab is extracted into a solvent. The presence of PAMG-1 antigen is then detected by inserting a lateral-flow test strip into the vial. The sample flows from an absorbent pad to a nitrocellulose membrane, passing through a reactive area containing monoclonal anti-PAMG-1 antibodies conjugated to a gold particle. The antigen-antibody complex flows to the test region where it is immobilized by a second anti-PAMG-1 antibody. This event leads to the appearance of the test line. Unbound antigen-antibody complexes continue to flow along the test strip and are immobilized by a second antibody. This leads to the appearance of the internal control line.

REAGENTS AND COMPONENTS

The PartoSure Test kit includes the following components: the PartoSure Test strip in a foil pouch with desiccant, a sterile flocked vaginal swab, and a plastic vial with solvent solution (0.9% NaCl, 0.05% NaN₃, 0.01% Triton X100). No additional materials are required to perform the PartoSure Test.

PRECAUTIONS AND WARNINGS

- Use of any swab or solvent solution other than the one provided with the test kit is prohibited.
- Specimens should be collected prior to collection of culture specimens. Collection of vaginal specimens for microbiologic culture frequently requires aggressive collection techniques that may abrade the cervical or vaginal mucosa and may potentially interfere with sample preparation.
- Care must be taken not to contaminate the swab or cervicovaginal secretions with lubricants or antiseptics (e.g. K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanser). These substances may interfere with absorption of the specimen by the swab or with the antibody-antigen reaction of the PartoSure Test and lead to invalid test results.
- If it is suspected that the patient has applied a topical disinfectant (e.g. Monistat®, miconazole nitrate cream) to the vaginal area within 24 hours, delay specimen collection until 24 hours from application of the topical disinfectant have passed as these products can lead to false-negative test results.
- The PartoSure Test is not intended for use in women with moderate or gross vaginal bleeding. The presence of vaginal bleeding may contribute to difficulty in interpreting the PartoSure Test result. Testing a moderately to grossly bloody sample may lead to false-positive results. If upon visual examination you are concerned about the presence of moderate or gross vaginal blood, it is recommended that the sample be collected following the cessation of active vaginal bleeding.
- Specimens should not be obtained from patients with suspected or known placental abruption or placenta previa.
- Do not use the PartoSure Test after the expiration date, which is printed on the product packaging.
- PartoSure Test kit components are for single-use only.
- Specimens not tested within 24 hours of collection must be stored refrigerated at 2° to 8°C and tested within five days of collection.
- The PartoSure Test is for *in vitro* diagnostic use only and no component of the test should be taken internally.
- Do not use the kit if the swab or test strip package integrity is compromised or if the solvent vial has leaked.
- Do not bend or fold the test strip or the foil pouch with the test strip in it; doing so may damage the strip and lead to inaccurate results.
- The PartoSure Test kit includes a plastic vial with solvent solution (0.9% NaCl, 0.05% NaN₃, 0.01% Triton X100). Sodium azide may react with plumbing to form potentially explosive metal azides. Avoid contact with skin, eyes, and clothing. In case of contact with any of these reagents, wash area thoroughly with water. If disposing of this reagent, always flush the drain with large volumes of water to prevent azide build-up.
- Safety precautions should be observed when collecting, handling, and disposing of test samples.
- Used PartoSure Test kits are biohazardous; dispose of all components using necessary precautions.

STORAGE AND STABILITY

Store the PartoSure Test kit in a dry place at 15 to 25°C (59 to 77°F). The test should not be frozen. When stored in the foil pouch at the recommended temperature, the test is stable until the expiration date printed on the pouch. The PartoSure Test strip should be used within six (6) hours after removing the test strip from the foil pouch.

QUALITY CONTROL

The PartoSure Test strip contains an internal procedural control mechanism that ensures analytical functionality. The appearance of one or two lines in the results region of the test strip verifies the integrity of the test procedure and components.



TEST PROCEDURE

1. Take the solvent vial by its cap and ensure all liquid in the vial has dropped to the bottom. Open the solvent vial and place it in a vertical position.
2. To collect a sample from the vagina, use only the sterile flocked swab provided with the PartoSure Test kit. Remove the swab from its package following the instructions on the packaging. The tip of the swab should not touch anything prior to insertion into the vagina. Hold the swab by the middle of its shaft and, while the patient is lying on her back, carefully insert the tip of the swab into the vagina until the fingers contact the skin (no more than 5-7 cm deep). Withdraw the swab from the vagina after 30 seconds.
3. After the swab has been removed from the vagina, immediately place the tip into the provided solvent vial and rinse by rotating for 30 seconds.
4. Remove the swab from the vial and dispose of it.
5. Tear open the foil pouch at the tear notches and remove the PartoSure Test strip.
6. Insert the white end of the test strip (marked with arrows facing downward) into the vial with solvent.
7. Remove the test strip from the vial if two lines are clearly visible in the test region or after 5 minutes sharp. Read the results by placing the test strip on a clean, dry, and flat surface in a well-lit environment via either natural or fluorescent lighting. A positive result is indicated by two lines in the test region, while a negative result is indicated by a single line in the test region. Do not read or interpret the results after 10 minutes have passed since inserting the test strip into the vial.

Two lines: POSITIVE	One line: NEGATIVE	No lines: INVALID
Control Line ↓ Test Line	Control Line ↓	Test Line Only
Positive: Two Lines	Negative: One Control Line	Invalid: No Lines or Test Line Only
Imminent delivery within ≤ 7 or ≤ 14 days is highly likely	Imminent delivery within ≤ 7 or ≤ 14 days is highly unlikely	Results not valid; retest

The intensity of the lines may vary; the test result is valid even if the lines are faint or uneven. Do not interpret the test result based on the intensity of the lines.

LIMITATIONS OF THE TEST

- The PartoSure Test result should not be interpreted as absolute evidence for the presence or absence of a process that will result in delivery ≤ 7 or ≤ 14 days from specimen collection.
- The PartoSure Test result should always be used in conjunction with information available from the clinical evaluation of the patient and other diagnostic procedures such as cervical examination, assessment of uterine activity, and evaluation of other risk factors.
- These instructions for use must be followed exactly; failure to do so may lead to inaccurate results.
- PartoSure Test performance has been characterized from specimens taken from the vaginal cavity. Samples obtained from other locations should not be used. A speculum examination is not required.
- Results should be interpreted with caution when a specimen is obtained from a patient with unconfirmed gestational age.
- PartoSure Test results are qualitative and not quantitative. No quantitative interpretation should be made based on the strength of the test or control lines.
- The PartoSure Test should only be used in patients with signs and symptoms of preterm labor.
- Invalid test results may occur if lubricants or antiseptics (e.g. K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanser) have been used by the patient.

EXPECTED VALUES

PartoSure detects trace amounts of human PAMG-1. PAMG-1 concentrations greater than 1 ng/ml indicate an elevated risk of delivering within the next 7 days. The cutoff of 1 ng/ml was validated in an international multicenter clinical trial evaluating the association of PAMG-1 present in cervicovaginal secretions and the test-to-delivery time interval.

PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Precision and reproducibility were determined using three lots of the PartoSure Test at three intended-use sites by three different intended users at each site. Five replicates of seven different PAMG-1 concentrations above and below the limit of detection of the PartoSure Test were used, including an absolute zero (0.0 ng/ml), a low-negative (0.2 ng/ml), a high-negative (0.5 ng/ml), the limit of detection (1.0 ng/ml), a low-positive (2.0 ng/ml), and two concentrations within the C₅-C₉ interval for the device (0.7 ng/ml and 0.9 ng/ml). The results of this study demonstrated 100% negative readings at ≤ 0.5 ng/ml and 100% positive readings at ≥ 1 ng/ml PAMG-1 levels by intended users.

The clinical performance of the PartoSure Test was determined in an international multi-site study. Patients who (i) reported signs, symptoms, or complaints suggestive of preterm labor, (ii) were between 20 and 36¹/₂ weeks of gestation, and (iii) had clinically intact membranes were invited to participate in the trial. In total, 203 patients were included in the final analysis. The following performance estimates with corresponding 95% confidence intervals were calculated:

Performance Measure	Delivery Within	
	≤ 7 Days	≤ 14 Days
Sensitivity (SN) (95% CI)*	80% (63.1% – 91.6%)	63% (47.4% – 76.1%)
Specificity (SP) (95% CI)*	95% (90.1% – 97.5%)	96% (90.9% – 98.2%)
Negative Predictive Value (NPV) (95% CI)*	96% (91.5% – 98.3%)	89% (83.4% – 93.5%)
Positive Predictive Value (PPV) (95% CI)*	76% (58.8% – 88.2%)	81% (64.8% – 92.0%)

*95% confidence intervals (CI) computed via the Clopper-Pearson procedure
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

CROSS REACTIVITY

The PartoSure Test was evaluated using a panel of potentially cross-reactive protein substances likely to be found in vaginal specimens, including human chorionic gonadotropin, trophoblastic beta-2 glycoprotein, human placental lactogen, alpha-fetoprotein, IGFBP-3, and human serum albumin. Four (4) replicates of each sample containing the potentially cross-reactive substance were tested using a high-negative PAMG-1 sample (0.2 ng/ml) and a low-positive sample (2.0 ng/ml). Each potentially cross-reactive substance was tested at the highest concentration of substance that was considered clinically relevant. None of the potentially cross-reactive substances tested demonstrated cross-reactivity with the PartoSure Test.

INTERFERENCE STUDIES

Lubricants, Disinfectants, Antiseptics, Soaps & Creams
Four (4) replicates each of a high-negative sample (0.2 ng/ml) and a low-positive sample (2.0 ng/ml) were tested against lubricant jelly, miconazole nitrate disinfectant cream, antiseptic cleanser, body wash soap, and vaginal cream. While all high-negative replicates were correctly identified in the presence of miconazole nitrate, low-positive replicates were not. The presence of lubricating jelly led to several invalid results for both high-negative and low-positive replicates, though in cases where a negative or positive result was reported, the result was correct. The presence of antiseptic cleanser led to invalid test results in all replicates. Therefore, care must be taken not to contaminate the swab or cervicovaginal secretions with lubricants or antiseptics (e.g. K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanser). If it is suspected that the patient has applied a topical disinfectant (e.g. Monistat®, miconazole nitrate cream) to the vaginal area within 24 hours, delay specimen collection until 24 hours from application have passed as these products can lead to false-negative test results. The presence of soap or cream did not interfere with the PartoSure Test.

Pharmacological Agents

Four (4) replicates each of a high-negative sample (0.2 ng/ml) and a low-positive sample (2.0 ng/ml) were tested against 10 non-biologically based interfering substances including: 17-OH progesterone (50 µg/ml), ampicillin (152 µmol/L), cephalixin (337 µmol/L), erythromycin (81.6 µmol/L), gentamycin (21 µmol/L), dexamethasone (1.53 µg/ml), magnesium sulfate (50 µg/ml), oxytocin (58 µU/ml), terbutaline (1 mg/ml), and ritodrine (100 µg/ml). None of these non-biological substances interfered with the PartoSure Test.

Vaginal Bacterial Pathogens

Four (4) replicates each of a high-negative sample (0.2 ng/ml) and a low-positive sample (2.0 ng/ml) were tested against 3 vaginal bacterial pathogens, including Gardnerella vaginalis, Candida albicans, and Trichomonas vaginalis. None of these vaginal infection pathogens interfered with the PartoSure Test.

Maternal Bleeding

Four (4) replicates each of a high-negative sample (0.2 ng/ml) and a low-positive sample (2.0 ng/ml) were tested against ten (10) individual maternal blood samples at the three (3) lowest admixture levels determined to represent "trace," "moderate," or "gross" levels of maternal bleeding on the vaginal collection swab. Moderate or gross vaginal bleeding may therefore contribute to difficulty in interpreting the PartoSure Test result and may lead to false-positive results.

Semen & Urine

A high-negative (0.2 ng/ml) sample and a low-positive sample (2.0 ng/ml) were tested against 10 individual samples of semen and 10 individual samples of maternal urine. Neither semen nor maternal urine demonstrated interference with the PartoSure Test.

BIBLIOGRAPHY

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

Тест PartoSure®

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА ПРИ IN VITRO ДИАГНОСТИКА



ПРЕДНАЗНАЧЕНИЕ

PartoSure Test е бърз, неинструментален, качествен, имунохроматографски тест за *in vitro* откриване на плацентен алфа микроглобулин (placental alpha microglobulin-1, PAMG-1) във вагинални секрети на бременни жени. Изделието е предназначено за подпомагане на бързата оценка на риска от преждевременно раждане в рамките на ≤ 7 или ≤ 14 дни от момента на вземане на цервико-вагинална проба при бременни жени с признаци и симптоми на ранно раждане преди термина, незасегнати амниотични мембрани и минимално разширяване на маточната шийка (≤ 3 cm), взета в гестационна възраст от 20 седмици и 0 дни до 36 седмици и 6 дни.

КРАТКО ИЗЛОЖЕНИЕ И ОБЯСНЕНИЕ НА ТЕСТА

Точната оценка на риска от преждевременно раждане е клинично важна при бременности, застрашени от преждевременно раждане. Това е особено важно с оглед на приложението на кортикостероиди, чиято оптимална полза се проявява до 7 дни след приложението¹, както и пренасочването на пациенти към специализирани центрове, осигуряващи грижи при раждане на недоносени деца. Сама по себе си клиничната оценка, включително измерването на дължината и разширяването на маточната шийка, не може достатъчно добре да прогнозира предстоящо раждане². Също така, предлаганите към момента биомаркери тестове, например които откриват фетален фибронектин, имат изключително ниски прогнозни стойности за предстоящо раждане³. Следователно точното прогнозиране на времето до раждане при пациенти, застрашени от преждевременно раждане, остава важен клиничен проблем. Високите отрицателни и положителни прогнозни стойности на теста PartoSure могат да позволят навременно идентифициране на пациенти, които биха имали полза от наличните интервенции, като например пренатални кортикостероиди. Освен това по-точното идентифициране на тези пациенти вероятно ще намали разходите, свързани с ненужни приеми вследствие на ниските положителни прогнозни стойности на съществуващите методи. Тестовият комплект е самостоятелна система, която осигурява бързи, качествени резултати без допълнителни инструменти или инвазивен преглед със спеклулум.

ПРИНЦИП НА ТЕСТА

Тестът PartoSure е имунохроматографски анализ с лагерален поток, предназначен да открива наличието на човешки плацентен алфа микроглобулин-1 (PAMG-1). Тестът използва моноклонални антитела, достатъчно чувствителни, за да открият 1 ng/ml PAMG-1. За провеждане на анализа в разтворител се извлича проба от цервико-вагинален секрет, взет чрез вагинален тампон. След това наличието на антиген PAMG-1 се открива чрез поставяне на лентата за тест с лагерален поток във флакона. Пробата протича от абсорбиращ тампон към нитроцелулозна мембрана, като преминава през реактивна област, съдържаща моноклонални антитела срещу PAMG-1, конюгирани към златна частица. Комплекст антител-антиген/протича към тестовата област, където се имобилизира от второ антилязо срещу PAMG-1. Това събитие води до появата на тестова линия. Свободните комплекси антиген-антиляло продължават да текат по тестовата лента и се имобилизират от второ антиляло. Това води до поява на вътрешна контролна линия.

РЕАГЕНТИ И КОМПОНЕНТИ

Тестовият комплект PartoSure включва следните компоненти: тестовата лента PartoSure в торбичка от фолио десикант, стерил флакон вагинален тампон и пластмасов флакон с разтворител (0,9% NaCl, 0,05% NaNO₃, 0,01% Triton X100). За провеждане на теста PartoSure не са необходими допълнителни материали.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Забранено е използването на тампони или разтворители, различни от предоставените с тестовия комплект.

Пробите трябва да се вземат преди вземането на проби за култура.

Често вземане на вагинални проби за микробиологична култура изисква агресивни техники, които може да оскъпят лигавицата на маточната шийка или вагината и потенциално да нарушат приготвянето на пробите.

Необходимо е повишено внимание да не се замърси тампонът или цервико-вагиналните секрети с лубриканти или антисептики (напр. лубрикант гел K-Y® или Surgilube®, почистващ лосион Betadine®). Тези вещества може да нарушат абсорбирането на пробата от тампона или реакцията антиляло-антиген на теста PartoSure и да доведат до невалидни резултати.

Ако има подозрения, че пациентката е прилагала локален дезинфектант (напр. Monistat®, крем с миконазолов нитрат) във вагиналната област преди по-малко от 24 часа, отложете вземането на проба до изтичане на 24 часа от приложението на локален дезинфектант, тъй като тези продукти може да доведат до грешно отрицателни тестови резултати.

Тестът PartoSure не е предназначен за употреба при жени с умерено или силно вагинално кървене. Наличието на вагинално кървене може да затрудни интерпретирането на резултатите от теста PartoSure. Тестването на проба с умерено до силно наличие на кръв може да доведе до грешно положителни резултати. Ако при визуален преглед се появят съмнения за наличие на умерено или силно вагинално кървене, препоръчително е пробата да се вземе след спирание на активното вагинално кървене.

Не трябва да се вземат проби от пациенти с подозирано или известно разкъсване на плацентата или плацентата превиа.

Не използвайте теста PartoSure Test след срока на годност, отпечатан върху опаковката на продукта.

Компонентите на тестовия комплект PartoSure са само за еднократна употреба.

Пробите, които не се тестват до 24 часа след вземането, трябва да се съхраняват в хладилник при температура от 2° до 8° C и да се тестват до пет дни след вземането.

Тестът PartoSure е за употреба само при *in vitro* диагностика и нито един негов компонент не трябва да се приема вътрешно.

Не използвайте комплекта, ако е нарушена целостта на опаковката на тампона или тестовата лента или ако флаконът с разтворител е протекъл.

Не отгъвайте и не прегъвайте тестовата лента или съдържащата я фолиева торбичка, тъй като това може да повреди лентата и да доведе до неточни резултати.

Тестовият комплект PartoSure включва пластмасов флакон с разтворител (0,9% NaCl, 0,05% NaNO₃, 0,01% Triton X100). Натриевият азид може да реагира с водопроводните тръби и да образува потенциално сложни металини азиди. Избягвайте контакт с кожата, очите и дрехите. Включени са на контакт с някой от тези реагенти, измийте обилно областта с вода. Когато извървяте този реагент, винаги пускайте голямо количество вода в канала, за да предотвратите натрупване на азиди.

Спазвайте предпазни мерки за безопасност при вземане, обработване и изхвърляне на тестови проби.

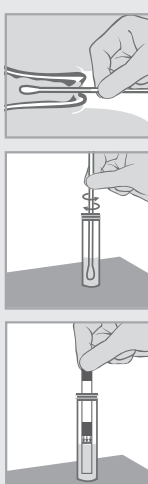
Използването на тестови комплекти PartoSure са биологично опасни. Изхвърляйте всички компоненти, като спазвате необходимите предпазни мерки.

СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

Съхранявайте тестовия комплект PartoSure на сухо при температура от 15 до 25°C. Тестът не трябва да се замразява. Когато се съхранява във фолиевата торбичка при препоръчителната температура, тестът е стабилен до датата, отпечатана върху торбичката. Тестовата лента на PartoSure трябва да се използва до шест (6) часа след изваждането ѝ от фолиевата торбичка.

КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ

Тестовата лента на PartoSure има вътрешен механизъм за контрол на процедурата, който осигурява аналитична функционалност. Появата на една или две линии в областта за резултати от тестовата лента утвърждава целостта на тестовата процедура и компонентите.



ТЕСТОВА ПРОЦЕДУРА

1. Хванете флакона с разтворител за капачката му и се уверете, че цялата течност във флакона се намира на дъното. Отворете флакона с разтворител и го поставете във вертикално положение.
2. За да вземете проба от вагината, използвайте само стерилния флокиращ тампон, предоставен с тестовия комплект PartoSure. Извадете тампона от опаковката му, като следвате отпечатаните върху нея инструкции. Върхът на тампона не трябва да докосва нищо преди поставянето му във вагината. Хванете тампона в средата на пръчката му и когато пациентката е легнала по гръб, внимателно поставете върха на тампона във вагината, докато пръстите ви докоснат кожата (на дълбочина до 5 – 7 cm). Извадете тампона от вагината след 30 секунди.
3. След като извадите тампона от вагината, незабавно поставете върха в предоставения флакон с разтворител и го изплатнете с въртливо движение в продължение на 30 секунди.
4. Извадете тампона от флакона и го изхвърлете.
5. Откъснете фолиевата торбичка по резките и извадете тестовата лента на PartoSure.
6. Поставете белия край на тестовата лента (означена с насочени надолу стрелки) във флакона с разтворител.
7. Извадете тестовата лента от флакона, ако в тестовата област се появят две ясно различни линии или след като изминат точно 5 минути. Разчетете резултатите, като поставете тестовата линия върху чиста, суха и равна повърхност в помещението, добре осветено от естествена или флуоресцентна светлина. Положителният резултат се укава от две линии, а отрицателният – от една линия в тестовата област. Не разчитайте или интерпретирайте резултатите, ако са изменили 10 минути след поставянето на тестовата лента във флакона.

Две линии: ПОЛОЖИТЕЛЕН	Една линия: ОТРИЦАТЕЛЕН	Няма линии: НЕВАЛИДЕН
Контролна линия ↓ Тестова линия	Контролна линия ↓	Само тестова линия
Положителен: Две линии	Отрицателен: Една контролна линия	Невалиден: Няма линии или се показва само тестовата линия
Предстоящото раждане до ≤ 7 или ≤ 14 дни е много вероятно	Предстоящото раждане до ≤ 7 или ≤ 14 дни е твърде малко вероятно	Резултатите са невалидни; тествайте отново
Интензитетът на линиите може да е различен. Резултатите от теста са валидни дори ако линиите са бледи или неравни. Не интерпретирайте резултатите от теста съобразно интензитета на линиите.		

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ТЕСТА

Резултатът от теста PartoSure не трябва да се интерпретира като безспорно доказателство за наличие или отсъствие на процес, който ще доведе до раждане ≤ 7 или ≤ 14 дни след вземането на пробата.

Резултатът от теста PartoSure винаги трябва да се използва съвместно с информацията, получена от клиничната оценка на пациента и от други диагностични процедури, като преглед на маточната шийка, оценка на активността на матката и оценка на други рискови фактори.

Тези инструкции за употреба трябва да се спазват стриктно. В противен случай резултатите може да са неточни.

Ефективността на теста PartoSure е характеризирана чрез проби, взети от вагиналната кухина. Не трябва да се използва проби, взети от други местоположения. Не е необходим преглед със спеклулум.

Резултатите трябва да се интерпретират с повишено внимание, когато пробата е взета от пациент с непотвърдена гестационна възраст.

Резултатите от теста PartoSure са качествени, а не количествени. Не трябва да се прави количествено интерпретиране съобразно интензитета на тестовата или контролната линия.

Тестът PartoSure трябва да се използва само при пациенти с признаци и симптоми на преждевременно раждане.

Тестовите резултати може да са невалидни, ако пациентката е прилагала лубриканти или антисептики (напр. лубрикант гел K-Y® или Surgilube®, почистващ лосион Betadine®).

ОЧАКВАНИ СТОЙНОСТИ

PartoSure открива следи от човешки PAMG-1. Концентрациите на PAMG-1 над 1 ng/ml показват повишен риск от раждане в рамките на следващите 7 дни. Прагът 1 ng/ml е утвърден в международно многоцентрово клинично изпитване, оценяващо връзката между PAMG-1 в цервико-вагиналните секрети и времевия интервал от провеждането на теста до раждането.

РАБОТНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точността и възпроизводимостта са оценени чрез три партиди тестове PartoSure в три центъра за целева употреба от три различни целеви потребители във всеки център. Използвани са пет повторения на седем различни концентрации на PAMG-1 над и под прага на откриване на теста PartoSure, включително абсолютно нулева (0,0 ng/ml), силно отрицателна (0,2 ng/ml), слабо отрицателна (0,5 ng/ml), прагова (1,0 ng/ml), слабо положителна (2,0 ng/ml) и две концентрации в интервала C₅₀ – C₉₅ на изделието (0,7 ng/ml и 0,9 ng/ml). Резултатите от това проучване показват 100% отрицателни показания при нива на PAMG-1 $\leq 0,5$ ng/ml и 100% положителни показания при нива ≥ 1 ng/ml от целевите потребители.

Клиничната ефективност на теста PartoSure е определена в международно многоцентрово проучване. Поканени за участие в изпитването са били пациенти, които (i) са съобщили признаци, симптоми или оплаквания, предполагащи преждевременно раждане, (ii) са били между 20 и 36^в, гестационна седмица и (iii) са имали клинично незасегнати мембрани. В окончателния анализ са включени общо 203 пациенти. Изчислени са следните оценки на ефективността съответно 95% доверителни интервали:

Марка за ефективност	Раждане в рамките на	
	≤ 7 дни	≤ 14 дни
Чувствителност (SN) (95% CI) ^a	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Специфичност (SP) (95% CI) ^a	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Отрицателна прогнозна стойност (NPV) (95% CI) ^a	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Положителна прогнозна стойност (PPV) (95% CI) ^a	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

^a95% доверителните интервали (confidence intervals, CI) са изчислени чрез процедурата на Clopper-Pearson

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

КРЪСТОСАНА РЕАКТИВНОСТ

Тестът PartoSure е оценен чрез панел от протеинови вещества с потенциал за кръстосана реактивност, които е вероятно да бъдат открити във вагинални проби, включително човешки хормон гонадотропин, пролактинен бета-2 гликопротеин, човешки плацентен лактоген, алфа-фетопrotein, IGFBP-3 и човешки серумен албумин. Тествани са четири (4) повторения на всяка проба, съдържаща веществото с потенциал за кръстосана реактивност, чрез проба със силно отрицателна концентрация на PAMG-1 (0,2 ng/ml) и слабо положителна проба (2,0 ng/ml). Всяко веществото с потенциал за кръстосана реактивност е тествано при най-високата му концентрация, считана за клинично значима. Николе от веществата с потенциал за кръстосана реактивност не е показано такава в теста PartoSure.

ПРОУЧВАНИЯ ЗА ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

Лубриканти, дезинфектанти, антисептики, сапуни и кремове

Четири (4) повторения, всяко със силно отрицателна (0,2 ng/ml) и слабо положителна (2,0 ng/ml) проба, са тествани спрямо лубрикант гел, дезинфектиращ крем с миконазолов нитрат, антисептичен почистващ лосион, сапун за тяло и вагинален крем. При наличие на миконазолов нитрат са идентифицирани правилно всички силно отрицателни повторения, но не и слабо положителните. Наличието на лубрикант гел е довело до няколко невалидни резултата както за силно отрицателните, така и за слабо положителните повторения, но в случаите на установен отрицателен или положителен резултат той е бил правилен. Наличието на антисептичен почистващ лосион е довело до невалидни тестови резултати при всички повторения. Следователно е необходимо повишено внимание да не се замърси тампонът или цервико-вагиналните секрети с лубриканти или антисептики (напр. лубрикант гел K-Y® или Surgilube®, почистващ лосион Betadine®). Ако има подозрения, че пациентката е прилагала локален дезинфектант (напр. Monistat®, крем с миконазолов нитрат) във вагиналната област преди по-малко от 24 часа, отложете вземането на проба до изтичане на 24 часа от приложението, тъй като тези продукти може да доведат до грешно отрицателни тестови резултати. Наличието на сапун или крем не е възпрепятствало теста PartoSure.

Фармакологични агенти

Четири (4) повторения, всяко със силно отрицателна (0,2 ng/ml) и слабо положителна (2,0 ng/ml) проба, са тествани спрямо 10 небіологични интерферирани вещества, включително: 17-OH прогестерон (50 µg/ml), ампицилин (152 µmol/l), цефалексин (337 µmol/l), еритромицин (81,6 µg/ml), гентамицин (21 µmol/l), дексаметазон (1,53 µmol/l), магнезиев сулфат (50 µg/ml), окситоцин (58 µU/ml), тербуталин (1 mg/ml) и ритодарин (100 µg/ml). Николе от тези небіологични вещества не е възпрепятствало теста PartoSure.

Вагинални бактериални патогени

Четири (4) повторения, всяко със силно отрицателна (0,2 ng/ml) и слабо положителна (2,0 ng/ml) проба, са тествани спрямо 3 вагинални бактериални патогена, включително Gardnerella vaginalis, Candida albicans и Trichomonas vaginalis. Николе от тези вагинални бактериални патогени не е възпрепятствало теста PartoSure.

Майчино кървене

Четири (4) повторения, всяко със силно отрицателна (0,2 ng/ml) и слабо положителна (2,0 ng/ml) проба, са тествани спрямо десет (10) отделни проби от майчина кръв при трите (3) най-ниски нива на примеси, определени да представляват „незначително“, „умерено“ или „силно“ ниво на майчино кървене, взети с вагинален тампон. Умереното или силното вагинално кървене може допълнително да затрудни интерпретирането на резултатите от теста PartoSure и да доведе до грешно положителни резултати.

Сперма и урина

Силно отрицателна (0,2 ng/ml) и слабо положителна (2,0 ng/ml) проби са тествани спрямо 10 отделни проби от сперма и 10 отделни проби от майчина урина. Нито спермата, нито майчината урина не са показали интерференции с теста PartoSure.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Antenatal Corticosteroids Revised: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

PartoSure® Test

NÁVOD PRO DIAGNOSTIKU IN VITRO.



ÚČEL POUŽITÍ

Test PartoSure je rychlý, neinstrumentovaný, kvalitativní imunochromatografický test na detekci placentačního alfa-mikroglobulinu-1 (PAMG-1) ve vaginálním sekretu těhotných žen *in vitro*. Přístroj je navržen jako pomůcka pro rychlé posouzení rizika předčasného porodu za ≤ 7 nebo ≤ 14 dnů od cervikovaginálního odběru vzorku těhotným ženám se známými a příznaky předčasného porodu, intaktních amniotických membrán a minimální cervikální dilatace (≤ 3 cm), při odběru vzorků mezi 20. týdnem, 0. dnem a 36. týdnem, 6. dnem gestace.

SOUHRN A PRINCIP TESTU

Přesné posouzení rizika předčasného porodu je klinicky významné u těhotných žen ohrožených předčasným porodem. To platí zejména s ohledem na podávání kortikosteroidů, které mají optimální přínos do 7 dnů po podání,¹ stejně jako transfer pacientek do terciárního léčebného centra schopného pečovat o předčasně narozené dítě. Samostatné klinické hodnocení, včetně měření délky a dilatace děložního čípku, není pro bezprostředně hrozící porod dostatečně prediktivní.² Podobně extrémně nízké prediktivní hodnoty mají pro bezprostředně hrozící porod v současné době dostupné biomarkerové testy, jako je test založený na detekci fetálního fibronektinu.³ Klinický zájem o přesnou predikci doby před porodem je proto u pacientek ohrožených předčasným porodem důležitý. Vysoké negativní a pozitivní prediktivní hodnoty testu PartoSure mohou pomoci při včasné identifikaci pacientek, u kterých by mohly být přínosné dostupné intervence, jako jsou antenální kortikosteroidy. Navíc daleko přesnější identifikace těchto pacientek pravděpodobně sníží náklady spojené se zbytečnou hospitalizací, způsobenou špatnými pozitivními prediktivními hodnotami stávajících metod. Testovací souprava je samostatný systém, který poskytuje rychlé kvalitativní výsledky bez dalších přístrojů nebo vyšetření invazivním spekulem.

PRINCIP TESTU

Test PartoSure je s laterálním průchodem, imunochromatografický test určený k identifikaci přítomnosti lidského placentačního alfa-mikroglobulinu-1 (PAMG-1). Test používá monoklonální protilátky, dostatečně citlivé k detekci 1 ng/ml PAMG-1. Vzorek cervikovaginálního výtoku, odebraný vaginálním tamponem, je pro analýzu extrahován do rozpouštědla. Přítomnost antigenu PAMG-1 je pak detekována vložení testovacího proužku s laterálním průchodem do lahvičky. Vzorek projde za absorpční vložky na nitrocelulóзовou membránu a dále prochází reaktivní oblastí obsahující monoklonální protilátky proti PAMG-1, konjugované se zlatými částicemi. Komplex antigen-protilátka prochází do testovací zóny, kde je imobilizován druhou protilátkou proti PAMG-1. Tento děj vede k tomu, že se objeví zkušební linie. Nenavázané komplexy antigen-protilátka nadále prochází podél testovacího proužku a imobilizují se druhou protilátkou. To vede k tomu, že se objeví vnitřní kontrolní linie.

ČIDLA A KOMPONENTY

Testovací souprava PartoSure obsahuje následující komponenty: testovací proužek PartoSure ve fóliovém obalu s vysoušečem, sterilní vaginální tampon a plastovou lahvičku s roztokem rozpouštědla (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % Triton X100). Pro provedení testu PartoSure nejsou nutné žádné další materiály.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ A VAROVÁNÍ

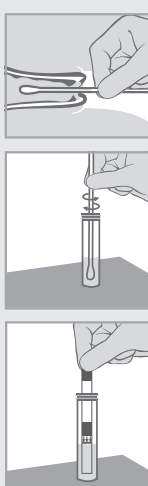
- Použítí jakéhokoli jiného tamponu nebo roztoku rozpouštědla, než je dodáno v testovací soupravě, je zakázáno.
- Vzorky by měly být odebrány před odebráním kultivačních vzorků. Odběr vaginálních vzorků pro mikrobiologickou kultivaci často vyžaduje agresivní techniky sběru, které mohou poranit cervikální nebo vaginální sliznici, a mohou přivést vzorku potenciálně narůst.
- Je třeba dbát na to, aby tampon ani cervikovaginální sekret nebyl kontaminován lubrikanty nebo antiseptiky (např. lubrikační gely K-Y® nebo Surgilube®, antiseptický přípravek Betadine®). Tyto látky mohou narůst absorpci vzorku tamponem nebo reakci protilátky a antigenu testu PartoSure a vést k falešným výsledkům testu.
- Při podezření, že pacientka použila během 24 hodin ve vaginální oblasti lokální dezinfekční prostředek (např. Monistat®, mikonazolový nitratový krém), odložte odběr vzorku o 24 hodin od aplikace lokálního dezinfekčního prostředku, protože tyto látky mohou vést k falešně negativnímu výsledku testu.
- Test PartoSure není určen pro ženy se středním nebo silným vaginálním krvácením. Přítomnost vaginálního krvácení může přispět ke ztížení interpretaci výsledku testu PartoSure. Testování středně až silně kontaminovaného vzorku krví může vést k falešně pozitivním výsledkům. Pokud máte při vizuálním vyšetření obavy z přítomnosti středního, nebo silného vaginálního krvácení, doporučuje se, aby byl vzorek odebrán po ukončení aktivního vaginálního krvácení.
- Vzorky by neměly být odebrány od pacientek s podezřením na placentační abrupci nebo placentu previa.
- Nepoužívejte test PartoSure po datu expirace, které je vytištěno na obalu výrobku.
- Komponenty testovací soupravy PartoSure jsou určeny pouze pro jedno použití.
- Vzorky, které nebyly testovány do 24 hodin po odběru, je nutno uchovávat v chladničce při teplotě 2 C až 8 C a testovat do pěti dnů od odběru.
- Test PartoSure je určen pouze pro diagnostické použití *in vitro* a žádná komponenta testu nesmí být použita vnitřně.
- Soupravu nepoužívejte, jestliže došlo k poškození celistvosti obalu tamponem nebo testovacího proužku, nebo pokud došlo k úniku rozpouštědla z lahvičky.
- Testovací proužek nebo fóliový obal s testovacím proužkem neohýbejte, ani nepřehýbejte; jinak může dojít k poškození proužku a následně k nepřesným výsledkům.
- Testovací souprava PartoSure obsahuje plastovou lahvičku s roztokem rozpouštědla (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % Triton X100). Azid sodný může reagovat s kanalizačním potrubím za vzniku potenciálně výbušných azidů kovu. Chraňte před kontaktem s pokožkou, očima a oděvem. V případě kontaktu s některým z těchto čidel důkladně umyjte potřísněnou oblast vodou. Při likvidaci tohoto čidla vždy vypláchněte odtok velkým objemem vody, aby nedošlo k tvorbě azidu.
- Při odběru, manipulaci a likvidaci testovaných vzorků je třeba dodržovat veškerá bezpečnostní opatření.
- Použití testovací soupravy PartoSure jsou biologicky nebezpečné: všechny komponenty zlikvidujte pomocí nezbytných bezpečnostních opatření.

SKLADOVÁNÍ A STABILITA

Testovací souprava PartoSure skladujte na suchém místě při teplotě 15 až 25 °C. Test nesmí být zmrazen. Po uložení do fóliového pouzdra je test při doporučené teplotě stabilní až do data vypršení platnosti, vytištěného na pouzdře. Testovací proužky PartoSure by se měly použít do šesti (6) hodin po vyjmutí testovacího proužku z fóliového pouzdra.

KONTROLA KVALITY

Testovací proužky PartoSure obsahují interní procedurální kontrolní mechanismus, který zajišťuje analytickou funkčnost. Zobrazené jedné nebo dvou linií v poli výsledků testovacího proužku ověří integritu zkušebního postupu a komponent.



POSTUP TESTU

- Vezměte lahvičku s rozpouštědlem za vršek a ujistěte se, že veškerá tekutina v lahvičce klesla na dno. Otevřete lahvičku s rozpouštědlem a postavte ji do svislé polohy.
- Pro odběr vzorku z vaginy použijte výhradně sterilní tampon dodávaný s testovací soupravou PartoSure. Vyjměte tampon z obalu podle pokynů na obalu. Špička tamponu se nesmí před zavedením do vaginy niče dotýkat. Držte tampon uprostřed násady, a zatímco pacientka leží na zádech, opatrně zaveďte konec tamponu do vaginy, pokud se prsty neprostanou do kontaktu s pokožkou (ne více než 5-7 cm hluboko). Tampon z vaginy vytáhněte po 30 sekundách.
- Po vyjmutí tamponu z vaginy vložte jeho konec do dodané lahvičky s rozpouštědlem a proplachujte otáčením nebo po dobu 30 sekund.
- Vyjměte tampon z lahvičky a zlikvidujte jej.
- Odrhnete fóliové pouzdro v zářezech a vyjměte testovací proužek PartoSure.
- Bílý konec testovacího proužku (označený šipkami směrem dolů) vložte do lahvičky s rozpouštědlem.
- Vyjměte testovací proužek z lahvičky, pokud jsou v testovací zóně jasně viditelné dvě ostré linie nebo po 5 minutách. Odečtěte výsledky tak, že testovací proužek umístíte na čistou, suchou a rovnou plochu v dobře osvětleném prostředí buď přirozeným, nebo zářivkovým osvětlením. Pozitivní výsledek je indikován dvěma liniemi v testovací zóně, zatímco negativní výsledek je indikován jedinou linií v testovací zóně. Po 10 minutách od vložení testovacího proužku do lahvičky výsledky neodečítejte ani neinterpretujte.

Dvě linie: POZITIVNÍ	Jedna linie: NEGATIVNÍ	Žádná linie: NEPLATNÉ
Kontrolní linie ↓ Testovací linie	Kontrolní linie ↓	↓ Pouze testovací linie
Pozitivní: Dvě linie:	Negativní: Jedna kontrolní linie	Neplatné: Žádná linie nebo pouze testovací linie
Bezprostředně hrozící porod ≤ 7 nebo ≤ 14 dnů je velmi pravděpodobný	Bezprostředně hrozící porod ≤ 7 nebo ≤ 14 dnů je velmi nepravděpodobný	Neplatné výsledky; opakujte test
Intenzita linií se může lišit; výsledek testu je platný i v případě, že jsou linie slabé, nebo nerovnoměrné. Nesnažte se interpretovat výsledky testu na základě sytosti čárek.		

OMEZENÍ TESTU

- Výsledek testu PartoSure by neměl být interpretován jako absolutní důkaz přítomnosti, nebo nepřítomnosti procesu, který bude mít za následek porod ≤ 7 nebo ≤ 14 dnů od odebrání vzorku.
- Výsledek testu PartoSure by měl být vždy použit ve spojení s informacemi dostupnými z klinického vyšetření pacienta a dalších diagnostických postupů, jako je cervikální vyšetření, hodnocení aktivity dělohy a hodnocení dalších rizikových faktorů.
- Tyto pokyny k použití je nutno přesně dodržovat; pokud tak neučiníte, může to vést k nepřesným výsledkům.
- Funkčnost testu PartoSure byla specifikována pro vzorky odebrané z vaginální dutiny. Vzorky získané z jiných míst by neměly být používány. Vyšetření v zrcadlech není nutné.
- Výsledky by, pokud je vzorek získán od pacientky s nepotvrzeným gestačním věkem, měly být interpretovány uvážlivě.
- Výsledky testu PartoSure jsou kvalitativní, a nikoliv kvantitativní. Na základě síly testovacích nebo kontrolních linií není možné provádět jakoukoliv kvantitativní interpretaci.
- Test PartoSure by měl být použit pouze u pacientek se známými a příznaky předčasného porodu.
- Pokud pacientka použila lubrikační nebo antiseptické prostředky (např. lubrikační gely K-Y® nebo Surgilube®, antiseptický přípravek Betadine®), může dojít k falešným výsledkům.

OČEKÁVANÉ HODNOTY

Test PartoSure detekuje stopové množství lidského PAMG-1. Koncentrace PAMG-1 větší než 1 ng/ml naznačují zvýšené riziko porodu během příštích 7 dnů. Cutoff 1 ng/ml byl validován v mezinárodní multicentrické klinické studii, hodnotící asociaci PAMG-1 přítomné v cervikovaginálních sekretech a časový interval testu a porodu.

CHARAKTERISTIKA ÚČINNOSTI

Přesnost a reprodukovatelnost byly stanoveny pomocí tří šarží testu PartoSure ve třech určených lokalitách třemi různými uživateli na každém pracovišti. Bylo použito pět opakování střední různých koncentrací PAMG-1 nad a pod hranici detekce testu PartoSure, včetně absolutní nuly (0,0 ng/ml), nízké záporné (0,2 ng/ml), vysoké negativní (0,5 ng/ml), mez detekce (1,0 ng/ml), nízké pozitivní (2,0 ng/ml) a dvě koncentrace v intervalu C₅-C₉₅ pro zařízení (0,7 ng/ml a 0,9 ng/ml). Výsledky této studie prokázaly 100 % negativních odečetů $\leq 0,5$ ng/ml a 100 % pozitivních hodnot ≥ 1 ng/ml PAMG-1.

Klinická výkonnost testu PartoSure byla stanovena v mezinárodní multicentrické studii. Pacientky, které (i) hlásily příznaky, symptomy nebo potíže naznačující předčasný porod, (ii) byly mezi 20. a 36⁺ týdnem těhotenství a (iii) měly klinicky intaktní plodové obaly, byly vyzvány, aby se zúčastnily studie. Do závěrečné analýzy bylo zařazeno celkem 203 pacientek. Byly vypočteny následující odhady výkonnosti s odpovídajícími 95% intervaly spolehlivosti:

Měření výkonnosti	Porod během	
	≤ 7 Dnů	≤ 14 Dnů
Senzitivita (SN) (95% CI)*	80 % {63,1 %; 91,6 %}	63 % {47,4 %; 76,1 %}
Specifická (SP) (95% CI)*	95 % {90,1 %; 97,5 %}	96 % {90,9 %; 98,2 %}
Negativní prediktivní hodnota (NPV) (95 % CI)*	96 % {91,5 %; 98,3 %}	89 % {83,4 %; 93,5 %}
Pozitivní prediktivní hodnota (PPV) (95 % CI)*	76 % {58,8 %; 88,2 %}	81 % {64,8 %; 92,0 %}

*95% intervaly spolehlivosti (CI) byly vypočteny pomocí postupu Clopper-Pearson Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

ZKRÍŽENÁ REAKTIVITA

Test PartoSure byl hodnocen za použití panelu potenciálně zkřížených reagujících proteinových látek, které se pravděpodobně nacházejí ve vaginálních vzorcích, včetně lidského choriového gonadotropinu, trofoblastického beta-2 glykoproteinu, lidského placentačního laktogenu, alfa-fetoproteinu, IGFBP-3 a lidského sérového albuminu. Každý vzorek obsahující potenciálně zkřížené reagující látku prošel čtyřikrát (4) testováním s použitím vysoce negativního vzorku PAMG-1 (0,2 ng/ml) a nízkopozitivního vzorku (2,0 ng/ml). Každá potenciálně zkřížená reagující látka byla testována při nejvyšší koncentraci látky, která byla považována za klinicky relevantní. U žádné z testovaných, potenciálně zkřížených reagujících látek, nebyla s testem PartoSure prokázána zkřížená reaktivita.

TESTY INTERFERENCE

Lubrikanty, dezinfekční prostředky, antiseptika, mýdla a krémy Každý z vysoce negativních vzorků (0,2 ng/ml) a nízkopozitivních vzorků (2,0 ng/ml) prošel čtyřikrát (4) testováním proti lubrikačnímu gelu, dezinfekčnímu mikonazolovému nitratovému krému, antiseptickému čisticímu prostředku, mikonazolovému gelu a vaginálnímu krému. Zatímco všechny vysoce negativní vzorky byly správně identifikovány za přítomnosti mikonazolového dusičnanu, nízkopozitivní vzorky identifikovány nebyly. Přítomnost lubrikačního gelu vedla k několika nesprávným výsledkům jak u vysoce negativních, tak i u nízkopozitivních vzorků, ačkoli v případech, kdy byl hlášen negativní, nebo pozitivní výsledek, byl výsledek správný. Přítomnost antiseptického čisticího prostředku vedla k nesprávným výsledkům testů ve všech opakováních. Je třeba dbát na to, aby tampon ani cervikovaginální sekret nebyl kontaminován lubrikanty nebo antiseptiky (např. lubrikační gely K-Y® nebo Surgilube®, antiseptický přípravek Betadine®). Při podezření, že pacientka použila během 24 hodin ve vaginální oblasti lokální dezinfekční prostředek (např. Monistat®, mikonazolový nitratový krém), odložte odběr vzorku o 24 hodin od aplikace, protože tyto látky mohou vést k falešně negativnímu výsledku testu. Přítomnost mýdla nebo krému výsledky testu PartoSure neovlivňuje.

Farmakologické látky

Každý z vysoce negativních vzorků (0,2 ng/ml) a nízkopozitivních vzorků (2,0 ng/ml) prošel čtyřikrát (4) testováním proti 10 nebiologickým založeným interferujícím látkám, včetně: 17-OH progesteronu (50 µg/ml), ampicilinu (152 µmol/l), cephalaxinu (337 µmol/l), erythromycinu (81,6 µmol/l), gentamycinu (21 µmol/l), dexamethasonu (1,53 µmol/l), magnesia sulfátu (50 µg/ml), oxytocinu (58 µU/ml), terbutalínu (1 mg/ml), a ritodrinu (100 µg/ml). Žádná z těchto nebiologických látek test PartoSure neovlivnila.

Vaginální bakteriální patogeny

Každý z vysoce negativních vzorků (0,2 ng/ml) a nízkopozitivních vzorků (2,0 ng/ml) prošel čtyřikrát (4) testováním proti 3 vaginálním bakteriálním patogenům, včetně Gardnerella vaginalis, Candida albicans a Trichomonas vaginalis: Žádný z těchto patogenů vaginální infekce test PartoSure neovlivnil.

Těhotenské krvácení

Každý z vysoce negativních vzorků (0,2 ng/ml) a nízkopozitivních vzorků (2,0 ng/ml) prošel čtyřikrát (4) testováním proti deseti (10) individuálním mateřským vzorkům krve ve třech (3) nejnižších úrovních přísad určujících úroveň "stopy", "střední" nebo "silné" těhotenské krvácení na vaginálním tamponu. Mírné, nebo silné vaginální krvácení může tedy přispět ke ztížení interpretaci výsledku testu PartoSure a může vést k falešně pozitivním výsledkům.

Spermie a moč

Vysoce negativní (0,2 ng/ml) a nízkopozitivní vzorky (2,0 ng/ml) byly testovány proti 10 individuálním vzorkům spermatu a 10 individuálním vzorkům mateřské moči. Ani spermie, ani mateřská moč neprokázaly ovlivnění testu PartoSure.

LITERATURA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintin J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® -test

INSTRUKTIONER TIL *IN VITRO*-DIAGNOSTISK BRUG



TILSIGTET ANVENDELSE

PartoSure-testen er en hurtig, instrumentfri, kvalitativ immunokromatografisk test til *in vitro*-påvisning af placentalt alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) i vaginalsekreter hos gravide kvinder. Testen er udviklet som en hjælp til hurtigt at kunne vurdere risikoen for en for tidlig fødsel inden for ≤ 7 eller ≤ 14 dage efter udtagning af en cervikovaginal prøve hos gravide kvinder mellem 20. svangerskabsuge, 0 dage, og 36. uge, 6 dage, med tegn og symptomer på præterm aktivitet, intakt amnionhinde og minimal cervikal udvidelse (≤ 3 cm).

OPSUMMERING OG FORKLARING AF TESTEN

En nøjagtig risikovurdering af en for tidlig fødsel er klinisk relevant ved svangerskaber med truende præterm fødsel. Det gælder især med henblik på indgivelse af kortikosteroider, der har en optimal virkning inden for 7 dage efter indgivelse,¹ samt på overførsel af patienterne til en neonatalafdeling eller lignende facilitet med ekspertise til at tage imod et præmaturn barn. En klinisk vurdering alene, herunder måling af længde og bredde af cervix, kan ikke forudsige en forestående fødsel tilstrækkeligt præcist.² Tilsvarende har de biomarkører, der findes i dag, f.eks. til påvisning af fotale fibronektin, ekstremt ringe prædiktive værdier for en forestående fødsel.³ En præcis forudsigtelse af tiden til fødslen er derfor fortsat klinisk vigtig for patienter med risiko for at føde for tidligt. PartoSure-testens høje negative og positive prædiktive værdier giver mulighed for rettidig identifikation af patienter, der vil have gavn af de mulige interventioner, som f.eks. antenatale kortikosteroider. Samtidig vil en mere nøjagtig identifikation af disse patienter sandsynligvis kunne nedbringe omkostningerne forbundet med unødvendige indlæggelser som følge af de eksisterende metoders ringe positive prædiktive værdier. Testsettet indeholder alle de nødvendige komponenter til at kunne levere hurtige, kvalitative resultater uden brug af yderligere instrumenter eller en invasiv spekulumundersøgelse.

TESTPRINCIP

PartoSure-testen er en immunokromatografisk test (lateral flow test) udviklet til påvisning af human placentalt alpha-microglobulin-1 (PAMG-1). Testen anvender monoklonale antistoffer, der er tilstrækkeligt følsomme til at kunne registrere 1 ng/ml af PAMG-1. Til analysen udtages en prøve af cervikovaginalt sekret ved vaginal podning i et opløsningsmiddel. Forekomsten af PAMG-1-antigenet detekteres derefter ved at bringe en teststrimmel i hætteglasset. Proven løber fra en sugedepinde til en nitrocellulosemembran og passerer undervejs et reaktivt område med monoklonale, guldkonjugerede anti-PAMG-1-antistoffer. Komplexet af antigen-antistof løber til testområdet og immobiliseres der ved hjælp af et andet anti-PAMG-1-antistof. Dermed dannes der en testlinje. Ubundne antigen-antistofkomplekser fortsætter med at løbe ned ad teststrimlen og bliver derefter immobiliseret af et andet antistof. På den måde dannes der en intern kontrollinje.

REAGENSER OG KOMPONENTER

PartoSure-testsettet består af følgende komponenter: PartoSure-teststrimlen i en foliepose med et tørrmiddel, en steril, vaginal bomuldsdepodepind og et hætteglas i plast med opløsningsmiddel (0,9 % NaCl, 0,05% Na₂S₂O₅ og 0,01 % Triton X100). PartoSure-testen kræver ikke brug af yderligere materialer.

FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

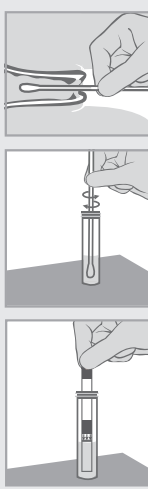
- Brug af andre podedepinde eller opløsningsmidler end de, der medfølger i testsettet, er forbudt.
- Prøverne bør udtages, før der udtages dyrkningsprøver.
- Udtagning af vaginale prøver til mikrobiologisk dyrkning kræver ofte aggressive udtagningsmetoder med skræbning af cervix- eller vaginalslimhinden og kan potentielt påvirke behandlingen af proven.
- Pas på ikke at kontaminere podedepinden eller cervikovaginale sekreter med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel og Betadine®-rensningemiddel). Disse stoffer kan påvirke podedepindens absorption af proven eller PartoSure-testens antistof-antigen-reaktion og dermed føre til ugyldige testresultater.
- Hvis det formodes, at patienten har påført et topisk desinfektionsmiddel (f.eks. Monistat®, miconazolnitracreme) i vaginalområdet inden for de seneste 24 timer, udskydes prøvetagningen, indtil der er gået 24 timer fra påføringen af det topiske desinfektionsmiddel, da disse produkter kan resultere i falsk negative testresultater.
- PartoSure-testen er ikke beregnet til brug hos kvinder med moderat eller kraftig vaginal blødning. Vaginal blødning kan gøre det svært at fortolke PartoSure-testens resultater. Test af en moderat til kraftig blodig prøve kan medføre falsk positive resultater. Hvis du efter en visuel undersøgelse er bekymret for forekomsten af en moderat eller stor mængde vaginalt blod, anbefales det, at proven udtages, når den vaginale blødning er stoppet.
- Der må ikke udtages prøver på patienter med formodet eller kendt placentalsløsning eller placenta previa.
- PartoSure-testen må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er trykt på emballagen.
- PartoSure-testsettets komponenter er til engangsbrug.
- Prøver, der ikke testes inden for 24 timer fra udtagningen, skal opbevares køligt ved 2 til 8 °C og testes senest fem dage efter udtagningen.
- PartoSure-testen er udelukkende til *in vitro*-diagnostisk brug, og testens komponenter må ikke indtages.
- Brug ikke sættet, hvis podedepindens eller teststrimlens emballage er brudt, eller hvis hætteglasset med opløsningsmiddel er utæt.
- Fold eller buk ikke teststrimlen eller folieposen med teststrimlen i, da det kan beskadige strimlen og føre til unøjagtige resultater.
- PartoSure-testsettet indeholder et hætteglas i plast med et opløsningsmiddel (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅ og 0,01 % Triton X100). Natriumazid kan reagere med metaller og danne potentielt eksplosive metalazider. Undgå kontakt med hud, øjne og tøj. Ved kontakt med en af disse reagenser vaskes området grundigt med vand. Ved bortskaftelse af denne reagens skal afløbet skylles med store mængder vand for at undgå, at der dannes azider.
- De sikkerhedsmæssige forholdsregler skal overholdes ved udtagning, håndtering og bortskaftelse af testprøver.
- Brugte PartoSure-testsettet er biologisk farlige. Bortskaf alle komponenter med de nødvendige forholdsregler.

OPBEVARING OG STABILITET

Opbevar PartoSure-testsettet på et tørt sted ved 15 til 25 °C. Testen må ikke nedfryses. Ved opbevaring i en foliepose ved den anbefalede temperatur er testen stabil indtil udløbsdatoen på posen. PartoSure-teststrimlen skal bruges inden for seks (6) timer efter, at den er taget ud af folieposen.

KVALITETSKONTROL

PartoSure-teststrimlen indeholder en intern testkontrol, der sikrer testens analytiske funktion. Ved at der i resultatområdet af teststrimlen dannes en eller to linjer, bekræftes integriteten af testproceduren og komponenterne.



TESTPROCEDURE

1. Hold fast i hætteglasset med opløsningsmidlet ved hæften, og sørg for, at al væske i glasset er faldet til bunds. Åbn hætteglasset med opløsningsmidlet, og sæt det i lodret position.
2. Brug kun den sterile bomuldsdepodepind, der følger med PartoSure-testsettet til at tage en prøve fra vagina. Fjern podedepinden fra emballagen ved at følge vejledningen på pakken. Spidsen af podedepinden må ikke komme i berøring med noget for indføring i vagina. Hold podedepinden midt på skaftet, og indfør forsigtigt podedepindens spids i vagina med patienten liggende på ryggen, indtil fingrene kommer i kontakt med huden (ikke mere end 5-7 cm dybt). Træk podedepinden ud af vagina efter **30 sekunder**.
3. Når podedepinden er ude af vagina, placeres spidsen straks i det medfølgende hætteglas med opløsningsmiddel. Skyl podedepinden i glasset ved at røre den rundt i **30 sekunder**.
4. Tag podedepinden op af glasset, og kasser den.
5. Åbn folieposen ved at rive i posen ved rivestederne, og tag PartoSure-teststrimlen ud.
6. Sænk den hvide ende af teststrimlen (markeret med pile, der peger nedad) ned i glasset med opløsningsmiddel.
7. Fjern teststrimlen fra glasset, hvis der er to synlige linjer i testområdet, eller efter nøjagtigt 5 minutter. Aflæs resultatet ved at lægge teststrimlen på en ren, tør og flad overflade på et godt belyst sted med enten naturligt lys eller belysning med lysstofrør. Et positivt resultat er angivet med to linjer i testområdet, mens et negativt resultat er angivet med en enkelt linje i testområdet. Aflæs eller fortolk ikke resultaterne, når der er gået 10 minutter siden isættelse af teststrimlen i hætteglasset.

To linjer: POSITIV	En linje: NEGATIV	Ingen linjer: UGYLDIG
Kontrollinje ↓ Testlinje	Kontrollinje ↓	Kun testlinje
Positiv: To linjer: En forestående fødsel inden for ≤ 7 eller ≤ 14 dage er meget sandsynlig	Negativ: Én kontrollinje En forestående fødsel inden for ≤ 7 eller ≤ 14 dage er meget usandsynlig	Ugyldig: Ingen linje eller kun testlinje Resultater ikke gyldige, omtest

Linjernes tydelighed kan variere, men testresultatet er gyldigt, også selvom linjerne ikke er tydelige eller er ujævne. Testresultatet må ikke fortolkes på baggrund af linjernes tydelighed.

TESTENS BEGRÆNSNINGER

- PartoSure-testens resultat bør ikke fortolkes som et absolut bevis for forekomsten eller fraværet af en proces, der vil resultere i fødsel ≤ 7 eller ≤ 14 dage fra prøvetagningstidspunktet.
- PartoSure-testens resultat skal altid anvendes i sammenhæng med oplysningerne fra den kliniske vurdering af patienten samt andre diagnostiske undersøgelser, såsom en cervikal undersøgelse, vurdering af uterin aktivitet og vurdering af andre risikofaktorer.
- Denne brugsvejledning skal følges nøje. I modsat fald kan det medføre unøjagtige resultater.
- PartoSure-testens ydelse er vurderet ud fra prøver taget fra vaginalhulen. Prøver, der er udtaget andre steder, bør ikke anvendes. En spekulumundersøgelse er ikke nødvendig.
- Resultaterne bør tolkes med forsigtighed, når proven er taget fra en patient med en ubekræftet gestationsalder.
- PartoSure-testens resultater er kvalitative og ikke kvantitative. Der må ikke foretages en kvantitativ fortolkning ud fra styrken på test- eller kontrollinjen.
- PartoSure-testen bør kun anvendes til patienter med tegn og symptomer på præterm aktivitet.
- Testen kan give ugyldige resultater, hvis patienten har anvendt smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel eller Betadine®-rensningemiddel).

FORVENTEDE VÆRDIER

PartoSure detekterer spor af humant PAMG-1. PAMG-1-koncentrationer på over 1 ng/ml indikerer en forhøjet risiko for fødsel inden for de kommende 7 dage. Grænseværdien på 1 ng/ml blev valideret i en international, klinisk multicenterundersøgelse, der har evalueret sammenhængen mellem forekomsten af PAMG-1 i cerviko-vaginalt sekret og tidsintervallet mellem test og fødsel.

YDELESEEGENSKABER

Præcision og reproducibilitet blev fastlagt ved hjælp af tre partier af PartoSure-testen på tre forskellige tilsigtede brugstider af tre forskellige tilsigtede brugere på hvert sted. Der blev anvendt fem replikaer af syv forskellige PAMG-1-koncentrationer over og under detektionsgrænsen for PartoSure-testen, herunder et absolut nul (0,0 ng/ml), en lav negativ (0,2 ng/ml), en høj negativ (0,5 ng/ml), detektionsgrænsen (1,0 ng/ml), en lav positiv (2,0 ng/ml) og to koncentrationer inden for C₅-C₉-intervallet for testen (0,7 ng/ml og 0,9 ng/ml). Resultaterne af undersøgelsen viste 100 % negative aflæsninger ved et PAMG-1 niveau på $\leq 0,5$ ng/ml og 100 % positive aflæsninger ved et niveau på ≥ 1 ng/ml af de tilsigtede brugere.

PartoSure-testens kliniske egenskaber blev fastlagt i en international multicenterundersøgelse. Patienter, der (i) rapporterede tegn, symptomer eller klager, som tydede på præterm aktivitet, (ii) var mellem den 20. og 36. svangerskabsuge og (iii) havde kliniske intakte hinde, blev inviteret til at deltage i undersøgelsen. I alt 203 patienter blev medtaget i den endelige analyse. Følgende kvalitetsparametre med tilsvarende 95 % konfidensintervaller blev beregnet:

Ydelsemåling	Fødsel inden for	
	≤ 7 dage	≤ 14 dage
Sensitivitet (SN) (95 % CI*)	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Specifцитet (95 % CI*)	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Negativ prædiktiv værdi (NPV) (95 % CI*)	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Positiv prædiktiv værdi (PPV) (95 % CI*)	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

*95 % konfidensintervallet (CI) blev beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-proceduren

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* Jul. 2015;43(4):395-402.

KRYDSREAKTIVITET

PartoSure-testen blev evalueret ved hjælp af et udvalg af potentielt krydsreaktive proteinstoffer, der ofte findes i vaginalprøver, herunder human choriogonadotropin, trofoblastisk beta-2-glykoprotein, humant placentalaktogen, alpha-fetoprotein, IGFBP-3 og humant serumalbumin. Fire (4) replikaer af hver prøve, der indeholdt det potentielt krydsreaktive stof, blev testet med en høj negativ PAMG-1 prøve (0,2 ng/ml) og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml). Hvert potentielt krydsreaktivt stof blev testet ved den højeste koncentration af stoffet, der blev anset for at være klinisk relevant. Ingen af de potentielt krydsreaktive stoffer, der blev testet, udviste krydsreaktivitet med PartoSure-testen.

UNDERSØGELSE AF INTERFERENS

Smøremidler, desinfektionsmidler, antiseptiske midler, sæber og cremer Fire (4) replikaer hver af en høj negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml) blev testet mod smøregel, desinficerende miconazolnitracreme, antiseptisk rensningemiddel, vaskesæbe til kroppen og vaginalcreme. Alle høje negative replikaer blev registreret korrekt ved forekomst af miconazolnitracreme, mens lave positive ikke blev. Forekomsten af smøregel førte til flere ugyldige resultater for både høje negative og lave positive replikaer, selvom resultat var korrekt i de tilfælde, hvor et negativt eller positivt resultat blev registreret. Forekomsten af antiseptisk rensningemiddel førte til ugyldige resultater for alle replikaer. Derfor er det vigtigt at undgå at kontaminere podedepinden eller det cervikovaginale sekret med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel og Betadine®-rensningemiddel). Hvis det formodes, at patienten har påført et topisk desinfektionsmiddel (f.eks. Monistat®, miconazolnitracreme) i vaginalområdet inden for de seneste 24 timer, udskydes prøvetagningen, indtil der er gået 24 timer fra påføringen, da disse produkter kan medføre falsk negative testresultater. Forekomsten af sæbe eller creme påvirkede ikke PartoSure-testen.

Farmakologiske stoffer

Fire (4) replikaer hver af en høj negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml) blev testet mod 10 ikke-biologiske baserede interfererende stoffer, herunder: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicillin (152 µg/ml), cephalaxin (337 µg/ml), erythromycin (81,6 µg/ml), gentamycin (21 µg/ml), dexamethason (1,53 µg/ml), magnesiumsulfat (50 µg/ml), oxytocin (58 µg/ml), terbutalin (1 mg/ml) og ritodrin (100 µg/ml). Ingen af disse ikke-biologiske stoffer interfererede med PartoSure-testen.

Vaginale bakterielle patogener

Fire (4) replikaer hver af en høj negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml) blev testet mod 3 vaginale bakterielle patogener, herunder Gardnerella vaginalis, Candida albicans og Trichomonas vaginalis. Ingen af disse vaginale infektionspatogener interfererede med PartoSure-testen.

Maternel blødning

Fire (4) replikaer hver af en høj negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml) blev testet mod ti (10) individuelle materielle blodprøver ved de tre (3) laveste blødningsniveauer, der blev fastlagt som niveauerne "spor", "moderat" eller "kraftig" for maternel blødning på podedepinden til udtagning af den vaginale prøve. Moderat eller kraftig vaginal blødning kan derfor gøre det sværere at fortolke PartoSure-testens resultat og kan føre til falske positive resultater.

Sæd og urin

En høj negativ (0,2 ng/ml) prøve og en lav positiv prøve (2,0 ng/ml) blev testet mod 10 individuelle prøver af sæd og 10 individuelle prøver af maternel urin. Hverken sæd eller maternel urin viste sig at interferere med PartoSure-testen.

LITTERATURLISTE

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin nr. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, 4. udgave. Art. nr.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® Test

ANLEITUNG ZUR VERWENDUNG FÜR DIE *IN-VITRO*-DIAGNOSTIK



VERWENDUNGSZWECK

Der PartoSure-Test ist ein immunchromatographischer Schnelltest ohne Geräteinsatz für den qualitativen *In-vitro*-Nachweis des plazentalen Alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1) im Vaginalsekret schwangerer Frauen. Das Medizinprodukt wurde entwickelt als Hilfe zur schnellen Bestimmung des Risikos einer Frühgeburt innerhalb von ≤ 7 oder ≤ 14 Tagen ab der zervikovaginalen Probenentnahme bei schwangeren Frauen zwischen der 20. Schwangerschaftswoche, 0 Tage und der 36. Woche, 6 Tage mit Anzeichen und Symptomen vorzeitiger Wehentätigkeit, intakten Amnionmembranen und minimaler Zervixdilatation (≤ 3 cm), aufzuweisen.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Eine genaue Risikoeinschätzung einer Frühgeburt ist klinisch relevant bei Schwangerschaften mit drohender vorzeitiger Wehentätigkeit. Das gilt insbesondere im Hinblick auf eine Verabreichung von Kortikosteroiden, die ihre optimale Wirkung innerhalb von 7 Tagen nach Verabreichung erzielen,¹ sowie der Verlegung von Patientinnen in ein Perinatalzentrum. Eine klinische Bewertung alleine (einschließlich der Messung von Zervixlänge und -weite) ist für eine bevorstehende Geburt nicht genügend aussagekräftig.² Ähnlich unzureichende prädiktive Werte in Bezug auf eine bevorstehende Geburt haben auch die verfügbaren Biomarker-Tests, wie zum Beispiel der zum Nachweis des fetalen Fibronektins.³ Eine genaue Vorhersage der Zeit bis zur Geburt ist demnach für Patientinnen mit einem Risiko für vorzeitige Wehen klinisch weiterhin von Belang. Die hohen negativen und positiven prädiktiven Werte des PartoSure-Tests können die rechtzeitigzeitige Identifizierung von Patientinnen ermöglichen, die von den verfügbaren Interventionen wie antenatalen Kortikosteroiden profitieren. Darüber hinaus führt eine genauere Identifizierung dieser Patientinnen aller Wahrscheinlichkeit nach zur Senkung von Kosten, die mit unnötigen Krankenhauseinweisungen, verursacht durch die schlechten positiven prädiktiven Werte vorhandener Methoden, verbunden sind. Das Testkit beinhaltet alle Komponenten, um schnell qualitative Ergebnisse zu liefern. Zusätzliche Instrumente oder eine invasive Spekulum Untersuchung sind nicht erforderlich.

TESTPRINZIP

Der PartoSure-Test ist ein immunchromatographischer Lateral-Flow-Test zum Nachweis der Anwesenheit von humanem plazentalem Alpha-Mikroglobulin-1 (PAMG-1). Bei dem Test werden monoklonale Antikörper eingesetzt, die empfindlich genug sind, um 1 ng/ml PAMG-1 nachzuweisen. Für die Analyse wird eine durch vaginalen Abstrich entnommene Probe des zervikovaginalen Ausflusses in ein Lösungsmittel extrahiert. Anschließend wird die Anwesenheit des PAMG-1-Antigens durch das Einbringen eines Lateral-Flow-Teststreifens in das Fläschchen nachgewiesen. Die Probe fließt von einem Saugglas hin zu einer Nitrocellulosemembran und durchläuft dabei einen reaktiven Bereich mit monoklonalen, gold-konjugierten Anti-PAMG-1-Antikörpern. Der Antigen-Antikörper-Komplex wandert weiter zum Testbereich und wird dort mittels eines zweiten Anti-PAMG-1 Antikörpers immobilisiert. Dadurch kommt es zur Ausbildung der Testbande. Ungebundene Antigen-Antikörperkomplexe fließen weiter entlang des Teststreifens und werden anschließend mittels eines zweiten Antikörpers immobilisiert. Dies führt zur Ausbildung einer internen Kontrollbande.

REAGENZIIEN UND KOMPONENTEN

Das PartoSure-Testkit besteht aus den folgenden Komponenten: dem PartoSure-Teststreifen in einem Folienbeutel mit einem Trockenmittel, einem sterilen, befeuchteten Vaginaltupfer und einem Kunststofffläschchen mit Lösungsmittellösung (0,9 % NaCl, 0,05 % NaH₂PO₄, 0,01 % Triton X100). Zur Durchführung des PartoSure-Tests sind keine weiteren Materialien erforderlich.

VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

Es dürfen ausschließlich der im Testkit mitgelieferte Tupfer und die mitgelieferte Lösungsmittellösung verwendet werden.

Bei der Probenentnahme vor der Entnahme von Kulturproben entnommen werden.

Bei der Entnahme von vaginalen Proben für die mikrobiologische Kultur werden oft aggressive Entnahmetechniken verwendet, bei denen die zervikale bzw. vaginale Schleimhaut im Gebärmutterhals abgeschabt wird. Dies kann die Probenentnahme erschweren.

Es ist darauf zu achten, eine Kontamination des Tupfers bzw. des zervikovaginalen Sekrets mit Gleitmitteln oder Antiseptika (z. B. K-Y® oder Surgilube® Gleitgel, Betadine® Reinigungslösung) zu vermeiden. Diese Produkte können die Probenabsorption des Tupfers und die Antikörper-Antigen-Reaktion des PartoSure-Tests stören und zu ungültigen Testergebnissen führen.

Besteht der Verdacht, dass die Patientin ein topisches Desinfektionsmittel (z. B. Monistat® Miconazolnitratrecreme) im Vaginalbereich innerhalb der letzten 24 Stunden, angewendet hat, sollte die Probenentnahme auf 24 Stunden nach dem Anwendungzeitpunkt des topischen Desinfektionsmittels verschoben werden, da solche Produkte zu falsch-negativen Testergebnissen führen können.

Der PartoSure-Test ist bei Frauen mit moderaten bis starken Vaginalblutungen nicht geeignet. Die Anwesenheit von Vaginalblutungen kann die Auswertung des PartoSure-Testergebnisses erschweren. Das Testen von moderat bis stark blutigen Proben kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Wenn bei der optischen Prüfung Bedenken wegen der Anwesenheit von moderatem oder starkem Vaginalblutgehalt bestehen, wird empfohlen, die Probe erst nach Abschluss der aktiven Vaginalblutung zu entnehmen.

Bei Verdacht auf oder bestätigter Plazentalösung oder Placenta praevia dürfen keine Proben entnommen werden.

Den PartoSure-Test nicht nach Ablauf des auf der Verpackung aufgedruckten Verfalldatums verwenden.

Die Komponenten des PartoSure-Testkits sind ausschließlich für den Einmalgebrauch vorgesehen.

Proben, die nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme getestet werden, müssen bei 2 bis 8 °C gekühlt aufbewahrt und innerhalb von fünf Tagen nach der Entnahme getestet werden.

Der PartoSure-Test ist ausschließlich für den Gebrauch in der *In-vitro*-Diagnostik bestimmt. Keine Komponente des Tests darf eingenommen werden.

Das Kit nicht verwenden, wenn die Verpackung des Tupfers oder Teststreifens beschädigt oder das Lösungsmittelfläschchen undicht ist.

Den Teststreifen bzw. den Folienbeutel mit dem darin enthaltenen Teststreifen nicht biegen oder falten, da dies den Streifen beschädigen und zu ungenauen Ergebnissen führen könnte.

Das PartoSure-Testkit enthält ein Kunststofffläschchen mit Lösungsmittellösung (0,9 % NaCl, 0,05 % NaH₂PO₄, 0,01 % Triton X100). Natriumazid kann mit Wasserleitungen reagieren und unter Umständen explosive Metallazide bilden. Den Kontakt mit Haut, Augen und Kleidung vermeiden. Bei Kontakt mit diesen Reagenzien, den betroffenen Bereich mit reichlich Wasser spülen. Bei Entsorgung dieses Reagenzes den Abfluss immer mit viel Wasser spülen, um eine Azid-Anreicherung zu vermeiden.

Bei der Entnahme, Handhabung und Entsorgung von Testproben müssen die Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden.

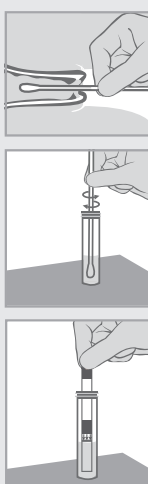
Gebrauchte PartoSure-Testkits sind biogefährliche Stoffe; bei der Entsorgung aller Komponenten müssen die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

LAGERUNG UND HALTBARKEIT

Das PartoSure-Testkit an einem trockenen Ort bei 15 °C bis 25 °C lagern. Der Test darf nicht eingefroren werden. Wird der Teststreifen im Folienbeutel bei den empfohlenen Temperaturen gelagert, ist er bis zu dem auf dem Beutel aufgedruckten Haltbarkeitsdatum haltbar. Der PartoSure-Test sollte innerhalb von sechs (6) Stunden nach der Entnahme des Teststreifens aus dem Folienbeutel verwendet werden.

QUALITÄTSKONTROLLE

Der PartoSure-Teststreifen enthält einen internen Verfahrenskontrollmechanismus, der die analytische Funktionalität bestätigt. Das Sichtbarwerden von einer oder zwei Banden im Ergebnissbereich des Teststreifens bestätigt die ordnungsgemäße Durchführung des Tests sowie die einwandfreie Funktion der Komponenten.



DURCHFÜHRUNG DES TESTS

- Das Lösungsmittelfläschchen am Deckel fassen um sicherzustellen, dass sich sämtliche Flüssigkeit am Boden des Fläschchens gesammelt hat. Das Lösungsmittelfläschchen öffnen und senkrecht positionieren.
- Für die Entnahme einer Probe aus der Vagina darf ausschließlich der sterile befeuchtete Tupfer aus dem PartoSure-Testkit verwendet werden. Den Tupfer aus der Verpackung nehmen. Hierzu den Anweisungen auf der Verpackung folgen. Die Spitze des Tupfers darf vor dem Einführen in die Vagina nicht mit anderen Objekten in Berührung kommen. Den Tupfer in der Mitte des Stäbchens halten und, während die Patientin flach auf dem Rücken liegt, die Spitze des Tupfers vorsichtig so weit in die Vagina einführen, bis die Finger die Haut berühren (maximal 5–7 cm tief). Den Tupfer nach 30 Sekunden aus der Vagina herausziehen.
- Den Tupfer unmittelbar nach Entnahme aus der Vagina in das im Lieferumfang enthaltene Lösungsmittelfläschchen überführen und durch Drehen in der Flüssigkeit für 30 Sekunden spülen.
- Den Tupfer aus dem Fläschchen entfernen und entsorgen.
- Den Folienbeutel an der Perforation aufreißen und den PartoSure-Teststreifen entnehmen.
- Das weiße Ende des Teststreifens (mit nach unten zeigenden Pfeilen markiert) in das Lösungsmittelfläschchen einführen.
- Den Teststreifen aus dem Fläschchen herausnehmen, sobald im Testbereich zwei Banden deutlich sichtbar oder genau 5 Minuten verstrichen sind. Den Teststreifen auf einer sauberen, trockenen und ebenen Oberfläche in einer gut beleuchteten Umgebung ablegen und bei natürlichem oder Fluoreszenzlicht das Ergebnis ablesen. Ein positives Ergebnis wird durch zwei Banden im Testbereich angezeigt, ein negatives durch eine einzelne. Nach Ablauf von 10 Minuten nach dem Eintauchen des Teststreifens in das Lösungsmittel darf das Ergebnis nicht mehr abgelesen bzw. interpretiert werden.

Zwei Banden: POSITIV	Eine Bande: NEGATIV	Keine Bande: UNGÜLTIG
Kontrollbande ↓ Testbande	Kontrollbande ↓	Nur Testbande
Positiv: Zwei Banden	Negativ: Eine Kontrollbande	Ungültig: Keine Bande oder nur Testbande
Eine Entbindung innerhalb der nächsten ≤ 7 oder ≤ 14 Tage ist sehr wahrscheinlich	Eine Entbindung innerhalb der nächsten ≤ 7 oder ≤ 14 Tage ist sehr unwahrscheinlich	Ergebnisse nicht gültig; Testwiederholung

Die Farbintensität der Banden kann variieren. Das Testergebnis ist auch dann gültig, wenn die Banden schwach oder ungleichmäßig gefärbt sind. Das Testergebnis nicht anhand der Farbintensität der Teststreifen auswerten.

EINSCHRÄNKUNGEN DES TESTS

- PartoSure-Testergebnisse dürfen nicht als absoluter Nachweis der Anwesenheit oder Abwesenheit eines Prozesses interpretiert werden, der innerhalb von ≤ 7 oder ≤ 14 Tagen ab Probenentnahme zu einer Entbindung führt.
- Das PartoSure-Testergebnis muss immer in Verbindung mit Informationen aus den klinischen Untersuchungsergebnissen der Patientin und Ergebnissen anderer Diagnoseverfahren – wie Zervixuntersuchung, Bewertung der Gebärmutteraktivität und Abschätzung anderer Risikofaktoren – interpretiert werden.
- Die Gebrauchsanweisung muss exakt befolgt werden; eine Nichteinhaltung kann zu ungenauen Ergebnissen führen.
- Die Leistung des PartoSure-Tests wurde für Proben aus der Scheidenhöhle untersucht. Proben von anderen Körperstellen dürfen nicht verwendet werden. Eine Spekulum-Untersuchung ist nicht erforderlich.
- Proben von Patientinnen mit unsicherem Gestationsalter sollten mit großer Vorsicht interpretiert werden.
- PartoSure-Testergebnisse sind qualitativer und nicht quantitativer Natur. Aus der Stärke der Test- oder Kontrollbanden sollten keine quantitativen Rückschlüsse gezogen werden.
- Der PartoSure-Test sollte nur bei Patientinnen verwendet werden, die Anzeichen und Symptome einer vorzeitigen Wehentätigkeit haben.
- Nach Anwendung von Gleitmitteln oder Antiseptika durch die Patientin (z. B. K-Y® oder Surgilube® Gleitgel, Betadine® Reinigungslösung) können die Testergebnisse ungültig sein.

ERWARTUNGSWERTE

PartoSure weist kleinste Spuren des humanen PAMG-1 nach. PAMG-1-Konzentrationen über 1 ng/ml weisen auf ein erhöhtes Risiko einer Geburt innerhalb der nächsten 7 Tage hin. Der Cutoff von 1 ng/ml wurde im Rahmen einer internationalen multizentrischen klinischen Studie validiert, in der Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von PAMG-1 in zervikovaginalen Sekreten und dem Zeitintervall zwischen diagnostischem Test und der Geburt evaluiert wurde.

LEISTUNGSMERKMALE

Präzision und Reproduzierbarkeit des PartoSure-Tests wurden mit drei Chargen des PartoSure-Tests an drei vorgesehenen Zentren von jeweils drei vorgesehenen Anwenderinnen pro Standort ermittelt. Fünf Replikate mit sieben unterschiedlichen PAMG-1-Konzentrationen unter und über der Nachweisgrenze des PartoSure-Tests wurden getestet. Dazu gehörten eine absolute Leerprobe (0,0 ng/ml), eine niedrig-negative (0,2 ng/ml) und eine hoch-negative (0,5 ng/ml) Probe, eine Probe an der Nachweisgrenze (1,0 ng/ml), eine niedrig-positive Probe (2,0 ng/ml) und zwei Konzentrationen im C₅₀-Intervall des Produkts (0,7 ng/ml und 0,9 ng/ml). Die Ergebnisse der Studie zeigten 100 % negative Messwerte bei PAMG-1-Konzentrationen $\leq 0,5$ ng/ml und 100 % positive Messwerte bei Konzentrationen ≥ 1 ng/ml.

Die klinische Leistung des PartoSure-Tests wurde im Rahmen einer internationalen multizentrischen Studie ermittelt. Patientinnen mit (i) Anzeichen, Symptomen oder Beschwerden, die auf eine vorzeitige Wehentätigkeit hindeuteten, (ii) zwischen der 20 bis 36. Schwangerschaftswoche und (iii) die klinisch intakte Membranen aufwiesen, wurden eingeschlossen, an der Studie teilzunehmen. Insgesamt wurden 203 Patientinnen in die Abschlussanalyse eingeschlossen. Es wurden die folgenden Leistungsschätzwerte mit 95%-igen Konfidenzintervallen berechnet:

Leistungsmerkmal	Entbindung innerhalb von	
	≤ 7 Tagen	≤ 14 Tagen
Sensitivität (SN) (95%-KI*)	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Spezifität (SP) (95%-KI*)	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Negativer Vorhersagewert (NPV) (95%-KI*)	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Positiver Vorhersagewert (PPV) (95%-KI*)	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

*95%-ige Konfidenzintervalle (KI) berechnet nach Clopper-Pearson

Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

KREUZREAKTIVITÄT

Die potenzielle Kreuzreaktivität des PartoSure-Tests wurde untersucht. Dazu diente ein Panel potenziell kreuzreaktiver Proteinsubstanzen, die in vaginalen Proben wahrscheinlich vorkommen, darunter humanes Choriongonadotropin, trophoblastisches Beta-2-Glykoprotein, humanes Plazentalaktogen, Alpha-Fetoprotein, IGFBP-3 und humanes Serumalbumin. Vier (4) Replikate jeder Probe mit der möglicherweise kreuzreaktiven Substanz wurden in einer hoch-negativen (0,2 ng/ml) und einer niedrig-positiven PAMG-1-Probe (2,0 ng/ml) getestet. Jede der potenziell kreuzreaktiven Substanzen wurde in der höchsten als klinisch relevant erachteten Substanzkonzentration getestet. Bei keiner der getesteten potenziell kreuzreaktiven Substanzen wurde eine Kreuzreaktivität mit dem PartoSure-Test beobachtet.

INTERFERENZSTUDIEN

Gleitmittel, Desinfektionsmittel, Antiseptika, Seifen und Cremes
Vier (4) Replikate einer hoch-negativen Probe (0,2 ng/ml) und einer niedrig-positiven Probe (2,0 ng/ml) wurden zusammen mit Gleitgel, Miconazolnitril-Pilsalbe, antiseptischer Reinigungslösung, Seife für die Körperreinigung und vaginaler Creme getestet. In Gegenwart von Miconazolnitril lieferten alle hoch-negativen Replikate korrekte Ergebnisse, die niedrig-positiven Replikate jedoch nicht. In Gegenwart von Gleitgel hatten einige hoch-negatives und niedrig-positives Replikate ungültige Ergebnisse, wobei jedoch alle Fälle, bei denen ein negatives oder positives Ergebnis berichtet wurde, ein korrektes Ergebnis hatten. Die Gegenwart von antiseptischer Reinigungslösung führte bei allen Replikaten zu ungültigen Testergebnissen. Daher muss darauf geachtet werden, eine Kontamination des Tupfers bzw. des zervikovaginalen Sekrets mit Gleitmitteln oder Antiseptika (e.g. K-Y® oder Surgilube® Gleitgel, Betadine® Reinigungslösung) zu vermeiden. Besteht der Verdacht, dass die Patientin ein topisches Desinfektionsmittel (z. B. Monistat® Miconazolnitratrecreme) im Vaginalbereich innerhalb der letzten 24 Stunden, angewendet hat, sollte die Probenentnahme auf 24 Stunden nach dem Anwendungzeitpunkt verschoben werden, da solche Produkte zu falsch-negativen Testergebnissen führen können. Die Gegenwart von Seife oder Creme störte die PartoSure-Testergebnisse nicht.

Pharmakologische Wirkstoffe

Vier (4) Replikate einer hoch-negativen Probe (0,2 ng/ml) und einer niedrig-positiven Probe (2,0 ng/ml) wurden zusammen mit 10 nicht biologisch begründeten Störsubstanzen getestet: 17-OH-Progesteron (50 µg/ml), Ampicillin (152 µmol/l), Cephalaxin (337 µmol/l), Erythromycin (81,6 µmol/l), Gentamycin (21 µmol/l), Dexamethason (1,53 µmol/l), Magnesiumsulfat (50 µg/ml), Oxytocin (58 µU/ml), Terbutalin (1 mg/ml) und Ritodrin (100 µg/ml). Keine dieser nicht-biologischen Substanzen störten den PartoSure-Test.

Vaginale bakterielle Pathogene

Vier (4) Replikate einer hoch-negativen Probe (0,2 ng/ml) und einer niedrig-positiven Probe (2,0 ng/ml) wurden zusammen mit zehn (10) vaginalen bakteriellen Pathogenen getestet, einschließlich Gardnerella vaginalis, Candida albicans und Trichomonas vaginalis. Keine dieser vaginalen Infektionserreger störten den PartoSure-Test.

Mütterliche Blutungen

Vier (4) Replikate einer hoch-negativen Probe (0,2 ng/ml) und einer niedrig-positiven Probe (2,0 ng/ml) wurden zusammen mit zehn (10) Einzelproben mütterlichen Bluts getestet. Dazu wurden die drei (3) niedrigsten Zuzimmungsmengen getestet, die „Spuren“, eine „moderate“ Menge und eine „hohe“ Menge mütterlichen Bluts auf dem vaginalen Entnahmetupfer repräsentierten. Demnach können moderate oder schwere Vaginalblutungen die Auswertung der PartoSure-Testergebnisse erschweren und zu falsch-positiven Werten führen.

Samen & Urin

Eine hoch-negativen Probe (0,2 ng/ml) und eine niedrig-positive Probe (2,0 ng/ml) wurden zusammen mit 10 Samen- und 10 mütterlichen Urin-Einzelproben getestet. Weder bei Samen noch bei mütterlichem Urin wurden Störungen des PartoSure-Tests nachgewiesen.

LITERATUR

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

Prueba PartoSure®

INSTRUCCIONES PARA USO DIAGNÓSTICO *IN VITRO*



USO PROPUESTO

La prueba PartoSure es una prueba inmunocromatográfica cualitativa, no instrumentada y rápida para la detección *in vitro* de microglobulina α1 (PAMG-1) placentaria en secreciones vaginales de mujeres embarazadas. El objetivo del dispositivo es ayudar a evaluar rápidamente el riesgo de parto prematuro ≤ 7 o ≤ 14 días a partir del momento de la recogida de la muestra cervicovaginal en mujeres embarazadas con signos y síntomas de parto prematuro, membranas amnióticas intactas y dilatación cervical mínima (≤ 3 cm), en muestras tomadas entre 20 semanas, 0 días y 36 semanas, 6 días de gestación.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA

Es clínicamente importante realizar una evaluación de riesgos exacta del nacimiento prematuro entre embarazos con riesgo de parto prematuro. Esto es particularmente cierto con respecto a la administración de corticosteroides que tienen un beneficio óptimo dentro de los siete días de administración,¹ además del traslado de pacientes a un centro de atención especializada capaz de atender el nacimiento de un bebé prematuro. La evaluación clínica solamente, incluida la medición de la longitud y la dilatación cervical, no es lo suficientemente predictiva de un parto inminente.² De igual manera, los análisis de biomarcadores actuales, como aquellos basados en la detección de fibronectina fetal tienen valores predictivos extremadamente deficientes para el parto inminente.³ Por lo tanto, la predicción exacta del momento del parto en pacientes con riesgo de parto prematuro continúa siendo una preocupación clínica importante. Es posible que los altos valores predictivos negativos y positivos de la prueba PartoSure permitan identificar oportunamente las pacientes que se beneficiarían de las intervenciones disponibles, como los corticosteroides antenatales. Además, una identificación más exacta de estas pacientes probablemente reducirá los costes asociados con admisiones innecesarias causadas por los valores predictivos positivos deficientes de los métodos existentes. El kit de prueba es un sistema independiente que proporciona resultados rápidos y cualitativos sin instrumentación exterior ni un examen invasivo con espéculo.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

La prueba PartoSure es un ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral diseñado para identificar la presencia de microglobulina α1 (PAMG-1) placentaria humana. La prueba emplea anticuerpos monoclonales lo suficientemente sensibles para detectar 1 ng/ml de PAMG-1. Para el análisis, se extrae una muestra de secreción cervicovaginal tomada con un hisopo vaginal en un disolvente. La presencia del antígeno PAMG-1 se detecta insertando una tira reactiva de flujo lateral en el vial. La muestra fluye desde una almohadilla absorbente a una membrana de nitrocelulosa, que atraviesa una zona reactiva que contiene anticuerpos anti-PAMG-1 monoclonales conjugados en una partícula de oro. El complejo de anticuerpos de antígenos fluye a la zona de la prueba, donde queda inmovilizado por un segundo anticuerpo anti-PAMG-1. Esta circunstancia da origen a la aparición de la línea de la prueba. Los complejos de anticuerpos de antígenos libres continúan fluyendo a lo largo de la tira reactiva y un anticuerpo secundario los inmoviliza. Esto da lugar a la aparición de la línea de control interno.

REACTIVOS Y COMPONENTES

El kit de la prueba PartoSure incluye los siguientes componentes: la tira reactiva PartoSure en una bolsa de papel metalizado con secante, un hisopo vaginal de nailon estéril y un vial de plástico con solución disolvente (0,9 % NaCl; 0,05 % Na₂S₂O₃; 0,01 % Triton X100). No se requieren materiales adicionales para realizar la prueba PartoSure.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Queda prohibido el uso de cualquier hisopo o solución disolvente que no sean los suministrados con el kit de la prueba.
- Las muestras deben recogerse antes de obtener las muestras de cultivos. La recolección de muestras vaginales para cultivo microbiológico generalmente requiere técnicas de recolección agresivas que pueden raspar la mucosa cervical o vaginal y posiblemente pueden interferir en la preparación de la muestra.
- Se debe tener cuidado de no contaminar el hisopo o las secreciones cervicovaginales con lubricantes o antisépticos (p.ej. gel lubricante K-Y® o Surgilube®, solución de limpieza Betadine®). Estas sustancias pueden interferir en la absorción de la muestra del hisopo o con la reacción al anticuerpo-antígeno de la prueba PartoSure y producir resultados de prueba no válidos.
- Si se sospecha que la paciente se ha aplicado un desinfectante de uso tópico (p.ej., crema de nitrato de miconazol Monistat®) en la zona vaginal dentro de las 24 horas, retrase la recolección de la muestra hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la aplicación del desinfectante tópico, ya que estos productos pueden generar resultados de prueba negativos falsos.
- La prueba PartoSure no está destinada al uso en mujeres con hemorragias vaginales moderadas o profusas. La presencia de la hemorragia vaginal puede dificultar la interpretación del resultado de la prueba PartoSure. Analizar una muestra de sangre moderada a profusa puede dar lugar a resultados positivos falsos. Si al realizar el examen visual le preocupa la presencia de una hemorragia vaginal moderada a profusa, se recomienda recoger la muestra una vez que cese la hemorragia vaginal activa.
- No deben obtenerse muestras de pacientes con desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa presunta o confirmada.
- No utilice la prueba PartoSure después de la fecha de caducidad, impresa en el envase del producto.
- Los componentes del kit de la prueba PartoSure son para un solo uso.
- Las muestras que no se analicen dentro de las 24 horas posteriores a la recolección deben conservarse refrigeradas a una temperatura de 2 a 8 °C y analizarse dentro de los cinco días posteriores a la recolección.
- La prueba PartoSure solo sirve para uso diagnóstico *in vitro* y no debe tomarse internamente ningún componente de la prueba.
- No use el kit si se ha puesto en riesgo la integridad del hisopo o del paquete de la tira reactiva o si el vial del disolvente presenta una pérdida.
- No doble ni pliegue la tira reactiva ni la bolsa de papel metalizado que contiene la tira reactiva; si lo hace puede dañar la tira reactiva y generar resultados inexactos.
- El kit de prueba PartoSure incluye una vial de plástico con solución disolvente (IC 0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % Triton X100). La azida de sodio puede reaccionar con las cañerías y formar azidas metálicas explosivas. Evite el contacto con la piel, los ojos y la ropa. En caso de contacto con algunos de estos reactivos, lave bien la zona con agua. Si va a desechar este reactivo, enjuague el desague con abundante agua para evitar la acumulación de azida.
- Deben cumplirse las precauciones de seguridad al recoger, manipular y desechar las muestras de la prueba.
- Los kits de prueba PartoSure presentan riesgo biológico; deseche todos los componentes tomando las precauciones necesarias.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

Almacene el kit de prueba PartoSure en un lugar seco entre 15 y 25 °C. La prueba no debe estar congelada. Si se almacena en la bolsa de papel metalizado a la temperatura recomendada, la prueba permanece estable hasta la fecha de caducidad impresa en la bolsa. La tira reactiva PartoSure debe utilizarse dentro las seis (6) horas posteriores a haber extraído la tira reactiva de la bolsa de papel metalizado.

CONTROL DE CALIDAD

La tira reactiva PartoSure contiene un mecanismo de control procedimental interno que garantiza la funcionalidad analítica. La aparición de una o dos líneas en la zona de los resultados de la tira reactiva verifica la integridad del procedimiento y de los componentes de la prueba.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

1. Tome el vial del disolvente por el tapón y asegúrese de que todo el líquido del vial haya quedado en el fondo. Abra el vial de disolvente y colóquelo en posición vertical.
2. Para recoger una muestra de la vagina, use solamente el hisopo de nailon estéril suministrado con el kit de prueba PartoSure. Retire el hisopo del paquete siguiendo las instrucciones del envase. La punta del hisopo no debe tocar nada antes de su inserción en la vagina. Sostenga el hisopo por la parte media de la vara y, mientras la paciente permanece recostada boca arriba, inserte con cuidado la punta del hisopo en la vagina hasta que los dedos entren en contacto con la piel (no más de 5-7 cm de profundidad). Retire el hisopo de la vagina **después de 30 segundos**.
3. Después de quitar el hisopo de la vagina, coloque la punta de inmediato en el vial de disolvente proporcionado y enjuáguelo rotándolo durante **30 segundos**.
4. Retire el hisopo del vial y deséchelo.
5. Abra la bolsa de papel metalizado por las marcas de apertura y extraiga la tira reactiva PartoSure.
6. Inserte el extremo blanco de la tira reactiva (marcada con flechas que apuntan hacia abajo) en el vial con disolvente.
7. **Extraiga la tira reactiva del vial si hay dos líneas claramente visibles en la zona de la prueba o exactamente después de cinco minutos.** Lea los resultados colocando la tira reactiva sobre una superficie limpia, seca y plana en un ambiente bien ventilado con luz natural o fluorescente. Un resultado positivo se indica con dos líneas en la zona de la prueba, mientras que un resultado negativo se indica con una sola línea en dicha zona. No lea ni interprete los resultados si han transcurrido 10 minutos desde la inserción de la tira reactiva en el vial.

Dos líneas: POSITIVO	Una línea: NEGATIVO	Sin líneas: NO VÁLIDO
Linea de control — Linea de la prueba	Linea de control	Solo la línea de la prueba
Positivo: Dos líneas	Negativo: Una línea de control	No válido: Sin líneas o con solo la línea de la prueba
Es altamente probable un parto inminente dentro de ≤ 7 o ≤ 14 días	Es altamente improbable un parto inminente dentro de ≤ 7 o ≤ 14 días	Resultados no válidos; nuevo análisis

La intensidad de las líneas puede variar; el resultado de la prueba es válido aunque las líneas sean tenues o irregulares. No interprete el resultado de la prueba en función de la intensidad de las líneas.

LIMITACIONES DE LA PRUEBA

- El resultado de la prueba PartoSure no debe interpretarse como evidencia absoluta de la presencia o ausencia de un proceso que provocará un parto ≤ 7 o ≤ 14 días a partir de la recogida de la muestra.
- El resultado de la prueba PartoSure siempre debe usarse junto con la información disponible de la evaluación clínica de la paciente y con otros procedimientos de diagnóstico como un tacto vaginal, la evaluación de la actividad uterina y la evaluación de otros factores de riesgo.
- Estas instrucciones de uso deben seguirse al pie de la letra, si no lo hace, pueden presentarse resultados inexactos.
- El rendimiento de la prueba PartoSure se ha caracterizado a partir de las muestras tomadas de la cavidad vaginal. No deben utilizarse muestras obtenidas de otras partes del cuerpo. No se requiere un examen con espéculo.
- Los resultados deben interpretarse con precaución al obtener una muestra de una paciente con edad gestacional no confirmada.
- Los resultados de la prueba PartoSure son cualitativos y no cuantitativos. No debe realizarse una interpretación cuantitativa basada en la concentración de la prueba o las líneas de control.
- La prueba PartoSure solo debe usarse en pacientes con signos y síntomas de parto prematuro.
- Pueden darse resultados no válidos de la prueba si la paciente ha usado lubricantes o antisépticos (p.ej., gel lubricante K-Y® o Surgilube®, solución de limpieza Betadine®).

VALORES ESPERADOS

PartoSure detecta cantidades mínimas de PAMG-1 humana. Las concentraciones de PAMG-1 de más de 1 ng/ml indican un riesgo elevado de parto dentro de los próximos siete días. Se validó el corte de 1 ng/ml en un ensayo clínico multicéntrico internacional que evaluaba la asociación de PAMG-1 presente en las secreciones cervicovaginales y el intervalo de tiempo entre la prueba y el parto.

CARACTERÍSTICAS DE RENDIMIENTO

Se determinó la precisión y la reproducibilidad al utilizar tres lotes de la prueba PartoSure en tres centros previstos en tres pacientes diferentes en cada centro. Se usaron cinco duplicados de siete concentraciones de PAMG-1 diferentes por encima y por debajo del límite de detección de la prueba PartoSure, incluido un cero absoluto (0,0 ng/ml), un negativo bajo (0,2 ng/ml), un negativo alto (0,5 ng/ml), el límite de detección (1,0 ng/ml), un positivo bajo (2,0 ng/ml) y dos concentraciones dentro del intervalo de confianza C₅-C₉₅ del dispositivo (0,7 ng/ml y 0,9 ng/ml). Los resultados del estudio demostraron lecturas 100 % negativas en $\leq 0,5$ ng/ml y lecturas 100 % positivas en niveles de ≥ 1 ng/ml de PAMG-1 en los usuarios previstos.

El rendimiento clínico de la prueba PartoSure se determinó en un estudio multicéntrico internacional. Se invitó a participar en el ensayo a pacientes que (i) refirieron signos, síntomas o dolencias sugerentes de parto prematuro, (ii) se encontraban entre las semanas 20 y 36⁷, de gestación y (iii) presentaban membranas clínicamente intactas. En total, se incluyeron 203 pacientes en el análisis final. Se calcularon las siguientes estimaciones de rendimiento con intervalos de confianza del 95 %:

Medición del rendimiento	Parto dentro de	
	≤ 7 días	≤ 14 días
Sensibilidad (SN) (IC* 95 %)	80 % (63,1 %-91,6 %)	63 % (47,4 %-76,1 %)
Especificidad (SP) (IC* 95 %)	95 % (90,1 %-97,5 %)	96 % (90,9 %-98,2 %)
Valor predictivo negativo (VPN) (IC* 95 %)	96 % (91,5 %-98,3 %)	89 % (83,4 %-93,5 %)
Valor predictivo positivo (VPP) (IC* 95 %)	76 % (58,8 %-88,2 %)	81 % (64,8 %-92,0 %)

*Intervalos de confianza (IC) del 95 % computados a través del procedimiento Clopper-Pearson
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

REACTIVIDAD CRUZADA

La prueba PartoSure se evaluó con un grupo de sustancias proteicas de posible reacción cruzada que pueden encontrarse en muestras vaginales, entre ellas gonadotropina coriónica humana, β₂-glicoproteína trofoblástica, lactógeno placentario humano, α-fetoproteína, IGFBP-3 y seroalbumina humana. Se analizaron cuatro (4) duplicados de cada muestra, que contenía la sustancia de posible reacción cruzada con una muestra de PAMG-1 negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml). Se analizó cada sustancia de reacción cruzada en la máxima concentración de la sustancia que se consideró clínicamente relevante. Ninguna de las sustancias de posible reacción cruzada analizadas demostró reactividad cruzada con la prueba PartoSure.

ESTUDIOS DE INTERFERENCIA

Lubricantes, desinfectantes, antisépticos, jabones y cremas
Se analizaron cuatro (4) duplicados de una muestra negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml) con el gel lubricante, la crema desinfectante de nitrato de miconazol, la solución de limpieza antiséptica, el jabón corporal y la crema vaginal. Si bien se identificaron correctamente todos los duplicados negativos altos en presencia de nitrato de miconazol, esto no sucedió con los duplicados positivos bajos. La presencia de gel lubricante dio lugar a varios resultados no válidos para duplicados negativos altos y positivos bajos, aunque en los casos en los cuales se informó de un resultado negativo o positivo, el resultado era incorrecto. La presencia de solución de limpieza antiséptica invalidó los resultados de la prueba en todos los duplicados. Por lo tanto, se debe tener cuidado de no contaminar el hisopo o las secreciones cervicovaginales con lubricantes o antisépticos (p.ej. gel lubricante K-Y® o Surgilube®, solución de limpieza Betadine®). Si se sospecha que la paciente se ha aplicado un desinfectante de uso tópico (p.ej., crema de nitrato de miconazol Monistat®) en la zona vaginal dentro de las 24 horas, retrase la recolección de la muestra hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la aplicación del desinfectante tópico, ya que estos productos pueden generar resultados de prueba negativos falsos. La presencia de jabón o crema no interfirió en la prueba PartoSure.

Agentes farmacológicos

Se analizaron cuatro (4) duplicados de una muestra negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml) con 10 sustancias no biológicamente interferentes que incluyen: 17-OH progesterona (50 µg/ml), ampicilina (152 µmol/l), cefalexina (337 µmol/L), eritromicina (81,6 µmol/l), gentamicina (21 µmol/l), dexametasona (1,53 µmol/l), sulfato de magnesio (50 µg/ml), oxitocina (58 µU/ml), terbutalina (1 mg/ml) y ritodrina (100 µg/ml). Ninguna de estas sustancias no biológicas interfirió con la prueba PartoSure.

Bacterias patógenas vaginales

Se analizaron cuatro (4) duplicados de una muestra negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml) con tres bacterias patógenas vaginales, entre ellas: Gardnerella vaginalis, Candida albicans y Trichomonas vaginalis. Ninguna de estos patógenos de infección vaginal interfirió con la prueba PartoSure.

Hemorragia materna

Se analizaron cuatro (4) duplicados de una muestra negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml) con diez (10) muestras de sangre materna individuales en los tres (3) niveles de mezcla más bajos que se determinan para representar niveles "mínimo", "moderado" o "profuso" de hemorragia materna en el hisopo de recogida vaginal. Por lo tanto, una hemorragia vaginal moderada o profusa puede dificultar la interpretación de la prueba PartoSure y puede generar resultados positivos falsos.

Semen y orina

Se analizaron una muestra negativa alta (0,2 ng/ml) y una muestra positiva baja (2,0 ng/ml) con 10 muestras individuales de semen y 10 muestras individuales de orina materna. Ni el semen ni la orina materna mostraron interferencia con la prueba PartoSure.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® -testi

KÄYTTÖOHJEET IN VITRO -DIAGNOSTIIKAA VARTEN

KÄYTTÖTARKOITUS

PartoSure-testi on nopea, instrumentoimaton, kvalitatiivinen immunokromatografinen testi, jota käytetään istukan alfa-1-mikroglobuliinin (PAMG-1) *in vitro* -tutkintaan raskaana olevien naisten emätinriteestä. Laitte on suunniteltu arvioimaan nopeasti ennenaikaisen synnytyksen riski ≤ 7 tai ≤ 14 vuorokauden kuluessa siitä, kun raskaana olevan naisen kohdunkaulasta tai emättimestä otetussa näytteessä on havaittu varhaisia ennenaikaisen synnytyksen merkkejä ja oireita, vahingoittamattomia amnionkalvoja ja kohdunkaulan vähimmäislaajeneminen (≤ 3 cm), kun näyte on otettu 20 raskausviikon ja 0 päivän ja 36 raskausviikon ja 6 päivän välillä.

TIIVISTELMÄ JA TESTIN KUVAUS

Täsmällinen ennenaikaisen synnytyksen riskin arviointi on kliinisesti tärkeää, kun raskautta uhkaa ennenaikainen synnytys. Tärkeys korostuu, kun potilaille annetaan kortikosteroidia, jotka vaikuttavat parhaiten 7 päivän kuluessa niiden antamisesta,¹ ja kun arvioidaan potilaan siirtotarvetta kolmannen asteen hoitokeskukseen, joka pystyy huolehtimaan ennenaikaisesti syntyneestä lapsesta. Kliininen arviointi, joka sisältää kohdunkaulan pituuden ja laajenemisen mittauksen, ei ole yksinään riittävä ennustamaan synnytyksen lähestymistä.² Vastaavasti nykyisin saatavilla olevat biomerkkiaineet, kuten sikiön fibronectiiniin havaitsemiseen perustuvat testit, ennustavat lähestyvän synnytyksen erittäin heikosti.³ Näin ollen ennenaikaisen synnytyksen riskiryhmään kuuluvien potilaiden synnytyksijänkohdan täsmällinen ennustaminen on edelleen merkittävä kliinisen tutkimuksen aihe. PartoSure-testin korkeat negatiiviset tai positiiviset ennustearvot voivat auttaa tunnistamaan ajoissa ne potilaat, jotka hyötyisivät saatavilla olevista toimenpiteistä, kuten raskaudenaikaisesta kortikosteroidihoidosta. Lisäksi näiden potilaiden entistä täsmällisempi tunnistaminen todennäköisesti vähentää tarpeettomista sairaalahoitoon ottamista koituvia kuluja, jotka aiheutuvat ollessa olevilla menettelyllä saaduista heikoista positiivisista ennustearvoista. Testipakkaus on itsenäinen järjestelmä, joka antaa nopeita ja kvalitatiivisia tuloksia ilman ulkopuolisia välineitä tai invasiivista tähyystutkimusta.

TESTIN TOIMINTAPERIAATE

PartoSure-testi on sivuttaisvirtausta hyödyntävä, immunokromatografinen analyysi, joka on suunniteltu ihmisen sikiön alfa-1-mikroglobuliinin (PAMG-1) tunnistamiseen. Testi hyödyntää monoklonaalisia vasta-aineita, joiden herkkyys riittää tunnistamaan PAMG-1:n pitoisuuden, kun sitä on vähintään 1 ng/ml. Analyysiä varten vaginääritä otetaan kohdunkaulan tai emättimen vuotoa ja näyte uutetaan liuottimeen. Sen jälkeen PAMG-1-antigeenin esiintymistä tutkitaan sivuttaisvirtausta hyödyntävällä liuskalla, joka asetetaan pulloon. Näyte virtaa imutyynyä nitroselluloosakalvolle läpäisten reaktiivisen alueen, joka sisältää kultapartikkeliksi konjugoitua monoklonaalista anti-PAMG-1-vasta-ainetta. Antigeeni-vasta-ainekompleksi virtaa testialueelle, jossa on anti-PAMG-1-vasta-ainepysäyttääseen. Tämä saa aikaan näkyvän testiviivan. Sitoutumattomat antigeeni-vasta-ainekompleksit virtaavat edelleen testiliuskaa pitkin, kunnes toinen vasta-aine pysäyttää ne. Tämä saa aikaan näkyvän sisäisen kontrollin viivan.

REAGENSIT JA KOMPONENTIT

PartoSure-testipakkauksissa sisältäviä komponentteja: foliopussin liuotusaineen kanssa pakattu PartoSure-testiliuska, steriili, nukattu vaginääritä otettu sekä muovipullo, jossa liuotinjauha (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). PartoSure-testin suorittamiseen ei tarvita muita materiaaleja.

VAROITUSMERKIT JA VARIKUTUMIET

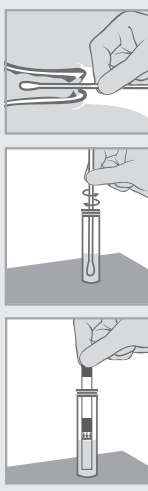
- Muun kuin testipakkauksen mukana tulleen näytepuikon tai liuotinjauhan käyttö on kiellettyä.
- Näytteet tulee ottaa ennen viljelynäytteiden ottamista.
- Vaginääritä otettaessa otto mikrobiologista viljelyä varten edellyttää usein aggressiivista otto menetelmää, joka voi aiheuttaa kohdunkaulan tai emättimen limakalvoja ja vaikuttaa näytteen valmisteluun.
- Näytepuikkoa tai kohdunkaulan ja emättimen eritteitä ei saa kontaminoida liuotusainella tai antiseptisillä aineilla (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeleillä tai Betadine®-puhdistusaineella). Nämä aineet voivat vaikuttaa näytteen imeytymiseen näytepuikoon tai PartoSure-testin vasta-ainereaktioon ja siten aiheuttaa virheellisiä testituloksia.
- Jos potilaan epäillään levittäneen emättimen alueelle paikallisesti käytettävää desinfiointiainetta (kuten Monistat® -mikonatsolintraaitoivetta) vuorokauden sisällä, näytteenottoon tulee viivyttää, kunnes paikallisesti käytettävän desinfiointiaineen levittäminen on kulunut 24 tuntia, sillä tällaiset valmisteet voivat aiheuttaa virheellisesti negatiivisia testituloksia.
- PartoSure-testiä ei ole tarkoitettu käytettäväksi, kun naisella on kohtalaista tai runsasta emättimen verenvuotoa. Emättimen verenvuoto voi aiheuttaa vaikeuksia PartoSure-testin tuloksen tulkitsemisessa. Kohtalaisesti tai runsaasti verisen näytteen testaus voi johtaa virheellisesti positiivisiin tuloksiin. Jos silmämääräisessä tarkastelussa todetaan emättimen kohtalaista tai runsasta verenvuotoa, näyte suositellaan otettavan vasta, kun aktiivinen emättimen verenvuoto on lakannut.
- Näytettä ei oteta potilaita, jolla epäillään tai tiedetään tapahtuneen istukan irtoaminen tai olevan estisutusta.
- Älä käytä PartoSure-testiä pakkauksen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- PartoSure-testipakkauksen komponentit ovat kertäkäyttöisiä.
- Jos näytettä ei testata vuorokauden kuluessa sen ottamista, se on säilytettävä jääkaapissa 2–8 °C:een lämpötilassa ja testattava viiden päivän kuluessa näytteenotosta.
- PartoSure-testi on tarkoitettu vain diagnostiseen *in vitro* -käyttöön, eikä testin komponentteja saa käyttää sisäisesti.
- Älä käytä pakkausta, jos näytepuikon tai testiliuskan pakkauksen eheys on vaarantunut tai jos liuotusainepullo on vuotanut.
- Älä taivuta tai taita testiliuskaa tai foliopussia, jossa testiliuska on. Taivuttaminen tai taittaminen voi vaurioittaa liuskaa ja johtaa virheellisiin testituloksiin.
- PartoSure-testipakkaus sisältää muovipullon, jossa on liuotinjauha (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). Natriumsidi voi reagoida viemäriputkissa käytettävien metallien kanssa ja aiheuttaa räjähdysriskiä metallisidesejä. Vältä kontaktia ihon, silmien ja vaatteiden kanssa. Jos jokin näistä reagensseista joutuu kosketukseen liuotusaineen kanssa, pese alue huolellisesti vedellä. Reagenssia hävitettävissä huuhtele viemäri aina runsaalla vedellä, jotta astitien kertyminen voidaan välttää.
- Turvallisuustoimenpiteet pitää huomioida, kun näytteitä otetaan, käsitellään ja hävitetään.
- Käytetyt PartoSure-testipakkaukset aiheuttavat biologisen vaaran. Hävitä kaikki komponentit vaadittuja varoimenpiteitä noudattaen.

SÄILYTYS JA SÄILYVYYS

Säilytä PartoSure-testipakkausta kuivassa paikassa 15–25 °C:een lämpötilassa. Testiä ei saa jäädyttää. Kun foliopussia säilytetään suositellussa lämpötilassa, testi säilyy pussin merkittyn viimeiseen käyttöpäivään saakka. PartoSure-testiliuska tulee käyttää kuuden (6) tunnin kuluessa siitä, kun testiliuska on poistettu foliopussista.

LAADUNVARMISTUS

PartoSure-testiliuska on sisäinen toimenpiteenvarmistusmekanismi, joka varmistaa analyttisen toimivuuden. Yhden tai kahden viivan näkyminen testiliuskan tulosaluella osoittaa, että testimenetelmä ja testin komponentit toimivat oikein.



TESTIN SUORITTAMINEN

1. Nosta liuotinpullo sen kannesta ja varmista, että kaikki neste on pullon pohjalla. Avaa liuotinpullo ja aseta se pystyasentoon.
2. Käytä emättinnäytteen ottamiseen vain PartoSure-testipakkauksen mukana tullutta steriiliä, nukattua näytepuikkoa. Poista näytepuikko pakkauksestaan pakkauksen ohjeiden mukaisesti. Näytepuikon kärki ei saa koskettaa mihinkään, ennen kuin näytepuikkoa viedään emättimeen. Pitele näytepuikkoa sen puolivälin kohdalla ja vie varovasti näytepuikon kärkeä selinmakuulla olevan potilaan emättimeen, kunnes sormesi koskettavat potilaan ihoa (korkeintaan 5–7 cm:n syvyyteen). Vedä näytepuikko ulos emättimestä **30 sekunnin kuluessa**.
3. Kun olet poistanut näytepuikon emättimestä, aseta puikon kärki välittömästi pakkauksen kuuluvaan liuotinpulloon ja huuhtele puikkoa kiertäen liikkein **30 sekunnin ajan**.
4. Ota näytepuikko pois pullosta ja hävitä se.
5. Revi foliopussi auki repäisyviivaa pitkin ja ota pussista PartoSure-testiliuska.
6. Aseta testiliuskan valkoinen pää (merkitty alapäin suunnatuilla nuolilla) liuotinpulloon.
7. Poista testiliuska pullosta, kun testialueella on nähtävissä kaksi selkeää viivaa tai kun tarkalleen 5 minuuttia on kulunut. Aseta testiliuska puhtaalle, kuivalle ja tasaiselle alustalle paikassa, joka on valaistu hyvin joko luonnon- tai loisteputkivalolla, ja lue tulos. Kaksi testialueella olevaa viivaa merkitsee positiivista tulosta, ja yksi testialueella oleva viiva merkitsee negatiivista tulosta. Tuloksia ei saa lukea tai tulkitseä sen jälkeen, kun testiliuskan viemisestä pulloon on kulunut 10 minuuttia.

Kaksi viivaa: POSITIIVINEN	Yksi viiva: NEGATIIVINEN	Ei viivoja: VIRHEELLINEN
Kontrolliviiva	Kontrolliviiva	Vain testiviiva
Positiivinen: Kaksi viivaa	Negatiivinen: Yksi kontrolliviiva	Virheellinen: Ei viivoja tai vain testiviiva
Lähestyvä synnytys ≤ 7 tai ≤ 14 vuorokauden sisällä on hyvin todennäköinen	Lähestyvä synnytys ≤ 7 tai ≤ 14 vuorokauden sisällä on hyvin epätodennäköinen	Tulos ei ole pätevä; testaa uudelleen
Viivojen voimakkuus voi vaihdella. Testin tulos pätevä, vaikka viivat olisivat haaleita tai epätasaisia. Älä tulkitse testitulosta viivojen voimakkuuden perusteella.		

TESTIN RAIJOTUKSET

- PartoSure-testin positiivisia tai negatiivisia tuloksia ei tule tulkitä absoluuttisena todistena siitä, että synnytys tapahtuu tai ei tapahdu ≤ 7 tai ≤ 14 vuorokauden kuluessa näytteenotosta.
- PartoSure-testin tulos täytyy aina tarkastella yhdessä niiden tietojen kanssa, jotka on saatu potilaan kliinisestä arvioinnista ja muista diagnostisista toimenpiteistä kuten kohdunkaulan tutkimuksesta, supistusten arvioinnista ja muiden riskitekijöiden arvioinnista.
- Näitä ohjeita tulee noudattaa tarkasti. Mikäli ohjeita ei noudateta, testin tulokset voivat olla virheellisiä.
- PartoSure-testin toimintakyky perustuu emättimestä otettuihin näytteisiin. Muista näytteenotokohdista otettuja näytteitä ei tule käyttää. Tähyystutkimusta ei tarvita.
- Tuloksia tulee tulkitä harkitsevasti, kun näyte on otettu potilaalta, jonka raskauden kesto ei ole vahvistettu.
- PartoSure-testin tulokset ovat laadullisia eivätkä määrällisiä. Testi- tai kontrolliviivan vahvuudesta ei tule tehdä määrällisiä tulkintoja.
- PartoSure-testiä tulee käyttää vain potilaille, joilla on ennenaikaisen synnytyksen merkkejä ja oireita.
- Jos potilas on käyttänyt liuotusainetta tai antiseptisiä aineita (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeleitä tai Betadine®-puhdistusainetta), testi voi antaa virheellisiä tuloksia.

ODOTUSARVOT

PartoSure havaitsee pienet määrät ihmisen PAMG-1:tä. PAMG-1:n pitoisuudet, jotka ylittävät 1 ng/ml, viittaavat siihen, että potilaalla on kohonnut riski synnyttää seuraavien 7 vuorokauden sisällä. Kansainvälisessä kliinisessä monikeskustutkimus- tai vahvistun PAMG-1-pitoisuuden 1 ng/ml:n rajan arvioimalla yhteyttä, joka on PAMG-1:n esiintymisellä kohdunkaulan- ja emättimen eritteessä ja testin ja synnytyksen välisellä ajalla.

SUORITUSKYKYMINAISUDET

Testin tarkkuus ja toistettavuus tuettiin käyttämällä kolmea PartoSure-testin erää kolmessa käyttökohtauksessa mukaisessa laitoksessa, joista jokaisista testasi kolme eri käyttötarkoituksen mukaista käyttäjää. Tutkimuksessa käytettiin seitsemän PartoSure-testin havaintojen ylittävän tai allittavan PAMG-1-pitoisuuden viittä replikantia. Käytetyt pitoisuudet olivat absoluuttisesti nollla (0,0 ng/ml), matala negatiivinen (0,2 ng/ml), korkea negatiivinen (0,5 ng/ml), havaintoraja (1,0 ng/ml), matala positiivinen (2,0 ng/ml) ja kaksi pitoisuutta, jotka ovat laitteen C₅-C₉-välin rajoissa (0,7 ng/ml ja 0,9 ng/ml). Tutkimuksen tulokset osoittivat, että testi tuotti 100-prosenttisesti negatiivisia tuloksia käyttötarkoituksen mukaisien käyttäjien käsitellessä $\leq 0,5$ ng/ml:n PAMG-1-pitoisuuksille ja 100-prosenttisesti positiivisia tuloksia ≥ 1 ng/ml:n PAMG-1-pitoisuuksille.

PartoSure-testin kliininen suorituskyky määritettiin kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen pyydettiin osallistumaan potilaita, joilla (i) oli ennenaikainen synnytyksen viittaavia merkkejä, oireita tai vaivoja, (ii) oli analyysissä 20–36⁺, raskausviikko ja (iii) oli kliinisesti ehjät kalvot. Lopullisessa analyysissä tarkasteltiin yhteensä 203 potilasta. Analyysin avulla saatiin seuraavat suorituskykyarvot, joista laskettiin 95 %:n luottamusväli:

Suorituskykyominaisuus	Synnytykseen	
	≤ 7 vrk	≤ 14 vrk
Herkkyys (SN) (95 % CI*)	80 % (63,1–91,6 %)	63 % (47,4–76,1 %)
Spesifisyys (SP) (95 % CI*)	95 % (90,1–97,5 %)	96 % (90,9–98,2 %)
Negatiivinen ennustearvo (NPV) (95 % CI*)	96 % (91,5–98,3 %)	89 % (83,4–93,5 %)
Positiivinen ennustearvo (PPV) (95 % CI*)	76 % (58,8–88,2 %)	81 % (64,8–92,0 %)

*95 %:n luottamusväli (CI) laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä Nikolova T., Bayev O., Nikolova N., Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. heinäkuu 2015; 43(4): 395–402.

RISTIREAGIOIVUUS

PartoSure-testi on arvioitu käyttäen paneelia, jossa oli emättimen nesteissä todennäköisesti esiintyviä, mahdollisesti ristireagoivia proteiiniaineita, kuten ihmisen suonikalvon gonadotropiinia, trofoblastin beta-2-glykoproteiinia, ihmisen istukan laktogeenia, alfa-fetoproteiinia, IGFBP-3a ja ihmisen serumin albumiinia. Jokaisesta mahdollisesti ristireagoivasta aineesta testattiin neljä (4) replikantia. Testeissä käytettiin korkeaa negatiivista PAMG-1-näytettä (0,2 ng/ml) ja matalaa positiivista näytettä (2,0 ng/ml). Jokainen mahdollisesti ristireagoiva aine testattiin aineen korkeimmalla kliinisesti merkittävänä pidetyllä pitoisuudella. Yksikään testatuista mahdollisesti ristireagoivista aineista ei osoittanut ristireagoivuutta PartoSure-testin kanssa.

INTERFERENSITUTKIMUKSET

Liukastavat, desinfiointi- ja antiseptiset aineet sekä saippuat ja voiteet Neljä (4) replikantia sekä korkean negatiivisen näytteenä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteenä (2,0 ng/ml) testattiin yhdessä liukuvoidegeelin, desinfiointi- ja mikonatsolintraaitoivien, antiseptisen puhdistusaineen, vartalopuhdistusainepuun ja emätinvoiteen kanssa. Mikonatsolintraitin läsnä ollessa kaikki korkeat negatiiviset replikantit tunnistettiin oikein, mutta matalan positiivisten replikantilla saatiin virheellisiä tuloksia. Liukuvoidegeelin läsnäolo aiheutti useita virheellisiä tuloksia sekä korkean negatiivisen että matalan positiivisen replikantilla, vaikka tapauksissa, joissa positiivinen tai negatiivinen tulos raportoitiin, tulos oli oikea. Antiseptisen puhdistusaineen läsnäolo johti virheellisiin testituloksiin kaikilla replikantilla. Tästä johtuen näytepuikkoa tai kohdunkaulan- ja emättimen eritteitä ei saa kontaminoida liuotusainella tai antiseptisillä aineilla (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeleillä tai Betadine®-puhdistusaineella). Jos potilaan epäillään levittäneen emättimen alueelle paikallisesti käytettävää desinfiointiainetta (kuten Monistat® -mikonatsolintraaitoivetta) vuorokauden sisällä, näytteenottoon tulee viivyttää, kunnes levittämisestä on kulunut 24 tuntia, sillä tällaiset valmisteet voivat aiheuttaa virheellisesti negatiivisia testituloksia. Saippuan tai voiteen läsnäolo ei aiheuttanut interferenssiä PartoSure-testiin.

Läikeaineet

Neljä (4) replikantia sekä korkean negatiivisen näytteenä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteenä (2,0 ng/ml) testattiin yhdessä 10 ei-biopoijaisen interferenssiaineen kanssa, mukaan lukien seuraavat: 17-OH-progesteroni (50 µg/ml), ampsiilliini (152 µg/ml), kefaloksiini (337 µg/ml), erytromysiini (81,6 µg/ml), gentamysiini (21 µg/ml), deksametasoni (1,53 µg/ml), magnesiumsulfaatti (50 µg/ml), oksitosiini (58 µg/ml), terbutaliini (1 mg/ml) ja ritodriini (100 µg/ml). Näistä ei-biopoijaisista aineista yksikään ei aiheuttanut interferenssiä PartoSure-testiin.

Emättimen taudinaiheuttajabakteerit

Neljä (4) replikantia sekä korkean negatiivisen näytteenä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteenä (2,0 ng/ml) testattiin yhdessä kolmen emättimen taudinaiheuttajabakteerin kanssa, jotka olivat Gardnerella vaginalis, Candida albicans ja Trichomonas vaginalis. Näistä emättimen taudinaiheuttavista taudinaiheuttajista yksikään ei aiheuttanut interferenssiä PartoSure-testiin.

Äidin verenvuoto

Neljä (4) replikantia sekä korkean negatiivisen näytteenä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteenä (2,0 ng/ml) testattiin kymmenellä (10) erillisellä äidin verinäytteellä käyttäen kolmea (3) matalamman sekoittuman tasoa, jotka kuvasivat "vähäisiä", "kohtalaisia" tai "runsaita" äidin verenvuodon määriä emättinnäytteenotuspölkössä. Tutkimuksen mukaan kohtalainen tai runsas emättimen verenvuoto voi vaikuttaa PartoSure-testin tuloksen tulkitsemista ja aiheuttaa virheellisesti positiivisia tuloksia.

Sperma ja virtsa

Yhtä korkean negatiivisen (0,2 ng/ml) näytettä ja yhtä matalan positiivisen (2,0 ng/ml) näytettä testattiin 10 erillisellä spermanäytteenä ja 10 erillisellä äidin virtsanäytteenä. PartoSure-testiin ei aiheuttanut interferenssiä spermasta eikä äidin virtsasta.

LÄHTEET

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

UTILISATION PRÉVUE

Le test PartoSure est un test immunochromatographique qualitatif et rapide qui s'effectue sans appareil de mesure. Il permet la détection *in vitro* de l'alpha microglobuline-1 placentaire (PAMG-1) dans les sécrétions vaginales des femmes enceintes. Ce test est conçu pour aider à évaluer rapidement le risque d'accouchement prématuré dans un délai ≤ 7 ou ≤ 14 jours après le prélèvement d'échantillons cervicovaginaux chez les femmes enceintes entre 20 semaines, 0 jour et 36 semaines, 6 jours de grossesse, qui présentent des signes ou des symptômes de travail prématuré, des membranes amniotiques intactes et une dilatation minimale du col de l'utérus (≤ 3 cm).

RÉSUMÉ ET EXPLICATION DU TEST

L'évaluation précise du risque de naissance prématurée est cliniquement importante chez les femmes enceintes dont la grossesse présente des signes de menace d'accouchement prématuré. Elle est notamment importante dans la prise de décision concernant aussi bien le traitement aux corticostéroïdes, dont le bénéfice est maximal dans les 7 jours suivant l'administration¹, que le transfert des patientes dans une maternité de niveau approprié pour la prise en charge de la naissance d'un enfant prématuré. La seule évaluation clinique, y compris la mesure de la longueur du col de l'utérus et de sa dilatation, n'est pas suffisamment prédictive de l'imminence de l'accouchement². Les tests de biomarqueurs actuellement disponibles, tels que les tests basés sur la détection de la fibronectine fœtale, possèdent également une valeur prédictive extrêmement faible³. La capacité à prévoir précisément la date de l'accouchement chez les patientes avec des signes de menace d'accouchement prématuré constitue donc toujours un problème clinique important. Les hautes valeurs prédictives positives et négatives du test PartoSure peuvent permettre d'identifier rapidement les patientes pour lesquelles les interventions comme l'administration prénatale de corticostéroïdes sont indiquées. De plus, l'identification plus précise de ces patientes devrait entraîner la réduction du coût des admissions inutiles entraînées par la faible valeur positive prédictive des méthodes existantes. Ce kit de test constitue un système autonome qui fournit des résultats qualitatifs rapides et ne requiert ni l'utilisation d'un appareil de mesure externe ni l'examen invasif au spéculum.

PRINCIPE DU TEST

Le test PartoSure est un essai immunochromatographique à flux latéral conçu pour identifier la présence d'alpha microglobuline-1 placentaire humaine (PAMG-1). Il utilise des anticorps monoclonaux suffisamment sensibles pour détecter 1 ng/ml de PAMG-1. Pour l'analyse, un échantillon de sécrétions cervicovaginales est prélevé à l'aide d'un écouvillon qui est ensuite immergé dans un solvant. La présence d'antigène de PAMG-1 est détectée en immergeant une bandelette de test à flux latéral dans le flacon. L'échantillon migre d'un tampon absorbant vers une membrane de nitrocellulose en passant à travers une zone réactive contenant des anticorps monoclonaux anti-PAMG-1 conjugués à des particules d'or. Le complexe antigène-anticorps passe dans la zone de test où il est immobilisé par un second anticorps anti-PAMG-1, ce qui entraîne l'apparition de la bande de test. Les complexes antigène-anticorps non fixés continuent de se déplacer le long de la bandelette de test et sont immobilisés par un second anticorps, ce qui entraîne l'apparition de la bande de contrôle interne.

RÉACTIFS ET COMPOSANTS

Le kit du test PartoSure comprend les éléments suivants : une bandelette de test PartoSure dans un sachet en aluminium contenant un déshydratant, un écouvillon vaginal floqué stérile et un flacon en plastique contenant une solution dissolvante (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S, 0,01 % Triton X100). Aucun matériel supplémentaire n'est requis pour réaliser le test PartoSure.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI AVERTISSEMENTS

- Ne pas utiliser un autre écouvillon ou une autre solution dissolvante que ceux fournis avec le kit de test.
- Les échantillons doivent être prélevés avant la collecte des échantillons de culture. La collecte d'échantillons vaginaux pour la culture microbiologique requiert fréquemment l'utilisation de techniques agressives qui peuvent endommager la muqueuse du vagin ou du col de l'utérus et interférer avec la préparation de l'échantillon du test.
- Prenez les précautions nécessaires pour éviter la contamination de l'écouvillon ou des sécrétions cervicovaginales avec du lubrifiant ou des antiseptiques (p. ex. gel lubrifiant K-Y® ou Surgilube®, antiseptique Betadine®). Ces substances sont susceptibles d'interférer avec l'absorption de l'échantillon par l'écouvillon ou avec la réaction anticorps-antigène du test PartoSure et d'entraîner des résultats invalides.
- Si vous pensez que la patiente a appliqué un désinfectant topique (p. ex. nitrate de miconazole en crème) sur la zone vaginale au cours des 24 heures précédentes, retardez le prélèvement de l'échantillon jusqu'à ce que 24 heures se soient écoulées depuis l'application du topique, car ce type de produit peut entraîner des faux négatifs.

- Le test PartoSure n'est pas conçu pour une utilisation chez les femmes avec saignements vaginaux importants ou modérés. La présence d'un saignement vaginal peut rendre difficile l'interprétation du résultat du test PartoSure. La réalisation d'un test sur un échantillon prélevé en présence d'un saignement modéré à important peut entraîner des faux positifs. Si l'examen visuel indique des saignements vaginaux modérés ou importants, il est recommandé d'attendre l'arrêt des saignements vaginaux avant d'effectuer le prélèvement.
- Aucun échantillon ne doit être prélevé chez les patientes avec hématorne rétroplacentaire ou placenta prævia suspects ou avérés.
- Ne pas utiliser le test PartoSure après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Les composants du kit de test PartoSure sont à usage unique.
- Les échantillons non testés dans les 24 heures suivant le prélèvement doivent être stockés entre 2 et 8 °C et testés dans un délai de cinq jours après le prélèvement.

- Le test PartoSure est destiné uniquement à une utilisation diagnostique *in vitro* et aucun composant du test ne doit être administré aux patientes.
- Ne pas utiliser le kit si l'emballage de l'écouvillon ou de la bandelette de test semble endommagé ou si le flacon de solution a fui.
- Ne pas tordre ni plier la bandelette de test ou le sachet en aluminium avec la bandelette de test à l'intérieur ; toute déformation peut endommager la bandelette et entraîner des résultats incorrects.
- Le kit de test PartoSure contient une solution dissolvante (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S, 0,01 % Triton X100). L'azoture de sodium peut réagir avec les canalisations pour former des azotures métalliques très explosifs. Évitez tout contact avec la peau, les yeux et les vêtements. En cas de contact avec l'un de ces réactifs, rincez abondamment avec de l'eau. En cas d'élimination de ce réactif, rincez toujours avec de grands volumes d'eau pour prévenir l'accumulation d'azoture dans les canalisations.
- Respectez les consignes de sécurité lors des étapes de prélèvement, manipulation et élimination des échantillons de test.
- Les kits de test PartoSure présentent un risque biologique ; éliminez tous les composants en prenant toutes les précautions nécessaires.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conservez le test PartoSure dans un endroit sec entre 15 et 25 °C. Le test ne doit pas être congelé. Lorsqu'il est conservé dans le sachet en aluminium à la température recommandée, le test est stable jusqu'à la date de péremption indiquée sur le sachet. Le test PartoSure doit être utilisé dans les six (6) heures suivant la sortie de la bandelette de test du sachet en aluminium.

CONTRÔLE QUALITÉ

La bandelette de test PartoSure comprend un mécanisme de contrôle interne de la procédure pour garantir la fonctionnalité analytique. L'apparition d'une ou deux bandes dans la zone des résultats de la bandelette de test permet de vérifier l'intégrité de la procédure et des composants du test.

PROCÉDURE DU TEST

- Prenez le flacon de solvant par le bouchon et vérifiez que tout le liquide est situé en bas du flacon. Ouvrez le flacon de solvant et posez-le en position verticale.
- Utilisez uniquement l'écouvillon floqué stérile inclus dans le kit de test PartoSure pour prélever l'échantillon vaginal. Sortez l'écouvillon de l'emballage conformément aux instructions indiquées dessus. L'extrémité de l'écouvillon ne doit rien toucher avant son insertion dans le vagin. Tandis que la patiente est allongée sur le dos, tenez l'écouvillon par le milieu de la tige et insérez avec précaution son extrémité dans le vagin jusqu'à ce que vos doigts soient en contact avec la peau (pas plus de 5-7 cm de profondeur). Retirez l'écouvillon du vagin après **30 secondes**.
- Après avoir retiré l'écouvillon du vagin, placez immédiatement son extrémité dans le flacon de solvant fourni et rincez-le en le faisant tourner pendant **30 secondes**.
- Retirez l'écouvillon du flacon et jetez-le.
- Ouvrez le sachet en aluminium au niveau des encoches et retirez la bandelette de test PartoSure.
- Introduisez l'extrémité blanche de la bandelette de test (avec les flèches vers le bas) dans le flacon de solvant.
- Retirez la bandelette de test du flacon si deux bandes sont clairement visibles dans la zone de test ou si exactement 5 minutes se sont écoulées.** Prenez connaissance des résultats en posant la bandelette de test sur une surface propre, sèche et plane dans un lieu bien éclairé par un éclairage naturel ou fluorescent. La présence de deux bandes dans la zone de test indique un résultat positif, tandis qu'une seule bande dans la zone de test indique un résultat négatif. Ne pas lire ou interpréter les résultats si 10 minutes se sont écoulées depuis l'immersion de la bandelette de test dans le flacon.

Deux bandes : POSITIF

Bande de contrôle | Bande de test

Une bande : NÉGATIF

Bande de contrôle

Aucune bande : INVALIDE

Bande de test uniquement

Positif : deux bandes	Négatif : une bande de contrôle	Invalide : aucune bande ou bande de test uniquement
L'accouchement sous ≤ 7 ou ≤ 14 jours est très probable	L'accouchement sous ≤ 7 ou ≤ 14 jours est très peu probable	Résultats non valides ; effectuez de nouveau le test

L'intensité des bandes peut varier ; le résultat du test est valide même si les bandes sont peu intenses ou irrégulières. Ne pas interpréter le résultat du test en fonction de l'intensité des bandes.

LIMITES DU TEST

- Le résultat du test PartoSure ne doit pas être interprété comme une preuve absolue de la présence ou de l'absence d'un processus qui aboutira à un accouchement dans un délai ≤ 7 ou ≤ 14 jours suivant le prélèvement d'échantillon.
- Le résultat du test PartoSure doit toujours être utilisé en tenant compte des informations provenant de l'évaluation clinique de la patiente et d'autres procédures diagnostiques comme l'examen du col de l'utérus, l'évaluation de l'activité utérine et d'autres facteurs de risque.
- Le mode d'emploi doit être suivi scrupuleusement pour éviter les résultats incorrects.
- Les performances du test PartoSure ont été caractérisées à l'aide d'échantillons prélevés dans la cavité vaginale. Les échantillons prélevés dans d'autres régions ne doivent pas être utilisés. L'examen au spéculum n'est pas nécessaire.
- Les résultats doivent être interprétés avec précaution lorsqu'un échantillon est prélevé chez une patiente dont l'âge gestationnel n'est pas confirmé.
- Les résultats du test PartoSure sont qualitatifs et non pas quantitatifs. Ne pas effectuer d'interprétation quantitative en se basant sur l'intensité des bandes de tests ou de contrôle.
- Le test PartoSure doit être utilisé uniquement chez les patientes ayant des signes ou des symptômes de travail prématuré.
- Les résultats du test peuvent être invalides si des lubrifiants ou des antiseptiques (p. ex. gel lubrifiant K-Y® ou Surgilube®, antiseptique Betadine®) ont été utilisés par la patiente.

VALEURS ATTENDUES

PartoSure détecte la PAMG-1 humaine à l'état de traces. Des concentrations de PAMG-1 supérieures à 1 ng/ml indiquent un risque élevé d'accouchement dans les 7 jours suivants. Le seuil de 1 ng/ml a été validé dans un essai clinique multicentrique international évaluant la relation entre la présence de PAMG-1 dans les sécrétions cervicovaginales et l'intervalle de temps entre le test et l'accouchement.

CARACTÉRISTIQUES DES PERFORMANCES

La précision et la reproductibilité ont été déterminées à l'aide de trois lots du test PartoSure dans trois sites d'utilisation prévus avec trois utilisateurs prévus différents par site. Cinq réplicats de sept niveaux de concentration différents de PAMG-1 au-dessus et en dessous de la limite de détection du test PartoSure ont été utilisés, à savoir un zéro absolu (0,0 ng/ml), un négatif faible (0,2 ng/ml), un négatif fort (0,5 ng/ml), un niveau de concentration à la limite de détection (1,0 ng/ml), un positif fort (2,0 ng/ml) et deux niveaux de concentration dans l'intervalle C₅-C₉₅ du test (0,7 ng/ml et 0,9 ng/ml). Les résultats de l'étude ont démontré la détection de 100 % des négatifs aux concentrations de PAMG-1 $\leq 0,5$ ng/ml et de 100 % des positifs aux concentrations ≥ 1 ng/ml par les utilisateurs prévus.

Les performances cliniques du test PartoSure ont été déterminées dans une étude multiscite internationale. Les patientes qui avaient (i) des signes, des symptômes ou des plaintes suggérant un travail prématuré, (ii) entre 20 et 36 semaines ⁺/, de grossesse et (iii) des membranes cliniquement intactes ont été invitées à participer à l'essai. Au total, 203 patientes ont été incluses dans l'analyse finale. Les estimations des performances suivantes ont été calculées avec les intervalles de confiance à 95 % correspondants :

Mesure des performances	Accouchement dans	
	≤ 7 jours	≤ 14 jours
Sensibilité (SN ; IC 95 %*)	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Spécificité (SP ; IC 95 %*)	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Valeur prédictive négative (VPN ; IC 95 %*)	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Valeur prédictive positive (VPP ; IC 95 %*)	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

*Intervalles de confiance (IC) 95 % calculés selon la procédure de Clopper-Pearson Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

RÉACTIVITÉ CROISÉE

Le test PartoSure a été évalué à l'aide d'un panel de substances protéiques susceptibles de réactivité croisée et pouvant être présentes dans les échantillons vaginaux, comprenant la gonadotrophine chorionique humaine, la bêta-2 glycoprotéine trophoblastique, l'hormone lactogène placentaire humaine, l'alpha-fetoprotéine, l'IGFBP-3 et l'albumine sérique humaine. Quatre (4) réplicats de chaque échantillon contenant la substance susceptible de réactivité croisée ont été testés à l'aide d'un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et d'un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) de PAMG-1. Chaque substance a été testée à la plus haute concentration considérée comme cliniquement significative. Aucune des substances susceptibles de réactivité croisée testées n'a démontré de réactivité croisée avec le test PartoSure.

ÉTUDES DES INTERFÉRENCES

Lubrifiants, désinfectants, antiseptiques, savons et crèmes
Quatre (4) réplicats chacun d'un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et d'un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) ont été testés en présence de gel lubrifiant, de crème désinfectante de nitrate de miconazole, de nettoyant antiseptique, de savon liquide pour le corps et de crème vaginale. Les réplicats négatifs forts ont été correctement identifiés en présence de nitrate de miconazole, contrairement aux réplicats positifs faibles. La présence de gel lubrifiant a entraîné plusieurs résultats invalides aussi bien pour les réplicats négatifs forts que pour les positifs faibles, mais lorsqu'un résultat négatif ou positif était rapporté, ce résultat était correct. La présence d'un nettoyant antiseptique a entraîné des résultats de test invalides dans tous les réplicats. Par conséquent, il faut prendre les précautions nécessaires pour éviter la contamination de l'écouvillon ou des sécrétions cervicovaginales avec du lubrifiant ou des antiseptiques (p. ex. gel lubrifiant K-Y® ou Surgilube®, antiseptique Betadine®). Si la patiente est susceptible d'avoir appliqué un désinfectant topique (p. ex. nitrate de miconazole en crème) sur la zone vaginale au cours des 24 heures précédentes, retardez le prélèvement de l'échantillon jusqu'à ce que 24 heures se soient écoulées depuis l'application, car ce type de produit peut entraîner des faux négatifs. La présence de savon ou de crème n'a pas entraîné d'interférences avec le test de PartoSure.

AGENTS PHARMACOLOGIQUES

Quatre (4) réplicats chacun d'un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et d'un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) ont été testés en présence de 10 substances interférentes non pertinentes biologiquement : 17-OH progesterone (50 µg/ml), ampicilline (152 µmol/L), céfalexine (337 µmol/L), érythromycine (81,6 µmol/L), gentamicine (21 µmol/L), dexaméthasone (1,53 µmol/L), sulfate de magnésium (50 µg/ml), oxytocine (58 µU/ml), terbutaline (1 mg/ml) et ritodrine (100 µg/ml). Aucune de ces substances n'a interféré avec le test PartoSure.

Pathogènes bactériens vaginaux

Quatre (4) réplicats chacun d'un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et d'un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) ont été testés en présence de 3 pathogènes bactériens vaginaux : Gardnerella vaginalis, Candida albicans et Trichomonas vaginalis. Aucun de ces agents pathogènes vaginaux n'a interféré avec le test PartoSure.

Saignements maternels

Quatre (4) réplicats chacun d'un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et d'un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) ont été testés en présence de dix (10) échantillons individuels de sang maternel à trois (3) niveaux de mélange correspondant à des quantités de sang maternel importantes, modérées ou à l'état de traces sur l'écouvillon de prélèvement vaginal. Les résultats ont démontré que les saignements vaginaux modérés ou importants peuvent contribuer aux difficultés d'interprétation du résultat du test PartoSure et entraîner des faux positifs.

Sperme et urine

Un échantillon négatif fort (0,2 ng/ml) et un échantillon positif faible (2,0 ng/ml) ont été testés en présence de 10 échantillons individuels de sperme et de 10 échantillons individuels d'urine maternelle. Ni le sperme ni l'urine maternelle n'ont interféré avec le test PartoSure.

BIBLIOGRAPHIE

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. *NIH Consensus Statement*: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin* no. 127: Management of Preterm Labor. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Berghele V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

NAMJENA

Test PartoSure brzi je, imunokromatografski test za koji nisu potrebni instrumenti za *in vitro* detekciju placentalnog alfa mikroglobulina-1 (PAMG-1) u vaginalnom isjetku trudnica. Proizvod je namijenjen kao pomoć za brzu procjenu rizika od prijevremenog poroda u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana od vremena prikupljanja cervikovaginalnog uzorka trudnica koje pokazuju znakove i simptome ranog prijevremenog poroda te koje imaju netaknutu amniotsku membranu i minimalno otvaranje vrata maternice (≤ 3 cm), uzetog između gestacijske dobi od 20 tjedana, 0 dana i 36 tjedana, 6 dana.

SAŽETAK I OBJAŠNJENJE TESTA

Točna procjena rizika od prijevremenog poroda klinički je bitna za trudnoće u kojima postoji prijetnja od prijevremenog poroda. Osobito je bitna u pogledu primjene kortikosteroida, koji imaju optimalan učinak unutar 7 dana od primjene! te prijevoza pacijentica u centar za tercijarnu skrb gdje je moguća skrb za prerano rođeno novorođenče. Samo klinička procjena, uključujući mjerenje duljine i otvaranja vrata maternice, nije dovoljna za predviđanje skorog poroda.² Slično tome, trenutno dostupni testovi biomarkera, kao što su testovi koji se temelje na detekciji fetalnog fibronektina, imaju iznimno lošu prediktivnu vrijednost za skoriji porod.³ Stoga je točno predviđanje vremena od poroda kod pacijentica kojima prijeti prijevremeni porod i dalje bitno kliničko pitanje. Visoke negativne i pozitivne prediktivne vrijednosti testa PartoSure mogu omogućiti pravodobnu identifikaciju pacijentica koje bi imale koristi od dostupnih intervencija kao što su antenatalni kortikosteroidi. Osim toga, točnijom identifikacijom tih pacijentica vjerojatno će se smanjiti troškovi povezani s nepotrebnim primanjem u bolnicu zbog netočnih prediktivnih vrijednosti dobivenih postojećim metodama. Rezultat testa je samostalni sustav kojim se dobivaju brzi, kvalitativni rezultati bez primjene vanjskih instrumenata ili invazivnog pregleda spekulomom.

NAČELO TESTA

Test PartoSure je imunokromatografski test s bočnim tokom (engl. lateral flow) osmišljen za utvrđivanje prisutnosti humanog placentalnog alfa mikroglobulina-1 (PAMG-1). U testu se upotrebljavaju monoklonska protutijela s dovoljnom razinom osjetljivosti za otkrivanje 1 ng/ml spoja PAMG-1. Za analizu uzorak cervikovaginalnog isjetka koji se prikupio štapićem za uzimanje brisa ekstrahira se u otapalo. Prisutnost antigena PAMG-1 zatim se detektira umetanjem testne trake s lateralnim tokom u bočicu. Uzorak teče od upijajuće podloge do nitrocelulozne membrane te prolazi kroz reaktivno područje koje sadrži monoklonska anti-PAMG-1 protutijela konjugirana s česticama zlata. Kompleks antigen-protutijelo teče do testnog područja gdje ga imobilizira drugo anti-PAMG-1 protutijelo. To uzrokuje pojavu testne linije. Nevezani kompleksi antigen-protutijelo nastavljaju teći niz testnu traku i imobilizira ih drugo protutijelo. To uzrokuje pojavu linije za internu kontrolu.

REAGENSI I KOMPONENTE

Komplet testa PartoSure uključuje sljedeće komponente: testnu traku u folijskoj vrećici sa sredstvom za sušenje, sterilnim štapićem za uzimanje vaginalnog brisa s pahuljastim vrhom i plastičnom bočicom s otapalom (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S, 0,01 % Triton X100). Za izvođenje testa PartoSure nisu potrebni nikakvi dodatni materijali.

MJERE OPREZA I UPOZORENJA

- Zabranjena je upotreba drugih štapića za uzimanje brisa ili otapala osim onih isporučених u ovom kompletu testa.
- Uzorke treba prikupiti prije prikupljanja uzorka za kulturu.
- Za prikupljanje vaginalnih uzoraka za mikrobiološku kulturu često su potrebne agresivne tehnike prikupljanja koje mogu uzrokovati abraziju sluznice vrata maternice ili vagine i koje mogu potencijalno utjecati na pripremu uzorka.
- Traba voditi brigu o tome da se štapić za uzimanje brisa ili cervovaginalni iscjedak ne kontaminiraju lubrikantima ili antisepticima (npr. lubrikanti u gelu K-Y® ili Surgilube®, sredstvo za ispiranje Betadine®). Te tvari mogu utjecati na upijanje uzorka u štapić za uzimanje brisa ili na reakciju protutijelo-antigen test PartoSure te uzrokovati nevažne rezultate testa.
- Ako postoji sumnja da je pacijentica lokalno primijenila sredstvo za dezinfekciju (npr. Monistat®, kremu s mikonazolom nitratom) na vaginalno područje unutar posljednja 24 sata, odgodite prikupljanje uzorka dok ne prođe 24 sata od primjene lokalnog sredstva za dezinfekciju jer takvi proizvodi mogu uzrokovati lažno negativne rezultate testa.
- Test PartoSure nije namijenjen za upotrebu na ženama s umjerenim ili obilnim vaginalnim krvarenjem. Prisutnost vaginalnog krvarenja može doprinijeti otežanom tumačenju rezultata testa PartoSure. Testiranje uzorka s umjerenom do obilnom količinom krvi može uzrokovati lažno pozitivne rezultate. Ako ste nakon vizualnog pregleda zabrinuti zbog prisutnosti umjerenog ili obilnog vaginalnog krvarenja, preporuča se prikupljanje uzorka nakon prestanka aktivnog vaginalnog krvarenja.
- Uzorke ne treba prikupljati od pacijentica kod kojih postoji sumnja na ili je poznata abrupcija posteljice ili predležača posteljice.
- Nemojte upotrebljavati test PartoSure nakon datuma isteka roka trajanja, koji je otisnut na pakiranju proizvoda.
- Komponente kompleta testa PartoSure služe samo za jednokratnu upotrebu.
- Uzorci koji se ne testiraju unutar 24 sata od prikupljanja moraju se čuvati u hladnjaku na 2° do 8 °C i testirati unutar pet dana od prikupljanja.
- Test PartoSure služi za *in vitro* dijagnostičku upotrebu i nijedna komponenta testa nije za unutarnju primjenu.
- Nemojte upotrebljavati komplet ako je integritet štapića za uzimanje brisa ili pakiranja testne trake ugrožen ili ako je došlo do istjecanja bočice s otapalom.
- Nemojte savijati ni preklapati testnu traku ili folijsku vrećicu koja sadrži testnu traku; to bi moglo oštetiti traku i dovesti do netočnih rezultata.
- Komplet testa PartoSure Test sadrži plastičnu bočicu s otapalom (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S, 0,01 % Triton X100). Natrijev azid može reagirati s vodovodnim cijevima te formirati potencijalno eksplozivne metalne azide. Izbjegavajte kontakt s kožom, očima i odjećom. U slučaju kontakta s bilo kojim od navedenih reagensa, područje temeljito isperite vodom. Ako odlažete reagens, uvijek isperite odvod velikim volumenom vode kako biste spriječili nakupljanje azida.
- Traba se pridržavati mjera opreza vezanih uz sigurnost prilikom prikupljanja, rukovanja i odlaganja uzorka.
- Upotrijebljeni kompleti testa PartoSure biološki su opasni; odložite sve komponente pridržavajući se potrebnih mjera opreza.

ČUVANJE I STABILNOST

Čuvajte komplet PartoSure na suhom mjestu na temperaturi od 15 do 25 °C. Test se ne smije zamrzavati. Kada se čuva u folijskoj vrećici na preporučenoj temperaturi, test je stabilan do datuma isteka roka trajanja otisnutog na vrećici. Testna traka PartoSure treba se upotrijebiti unutar šest (6) sati nakon vađenja testne trake iz folijske vrećice.

KONTROLA KVALITETE

Testna traka PartoSure sadrži mehanizam za internu kontrolu postupka kojom se osigurava analitička funkcionalnost. Pojava jedne ili dviju linija u području s rezultatima testne trake potvrđuje integritet postupka i komponenti testa.

POSTUPAK TESTA

- Primitite bočicu s otapalom za čep i pobrinite se da se sva tekućina u bočici spusti na dno. Otvorite bočicu s otapalom i postavite je u okomiti položaj.
- Kako biste prikupili uzorak iz vagine, upotrebljavajte isključivo sterilni štapić za uzimanje brisa s pahuljastim vrhom ispuščenom u kompletu testa PartoSure. Izvadite štapić za uzimanje brisa iz pakiranja prema uputama na pakiranju. Vrh štapića ne bi trebao dodirnuti nijednu površinu prije umetanja u vaginu. Držite štapić za uzimanje brisa na sredini drška i dok pacijentica leži na leđima, pažljivo umetnite vrh štapića u vaginu dok vam prsti ne dotaknu kožu (ne dublje od 5 – 7 cm). Izvadite štapić za uzimanje brisa iz vagine **nakon 30 sekundi**.
- Nakon što izvadite štapić za uzimanje brisa iz vagine odmah stavite vrh u isporučenu bočicu s otapalom i isperite okretanjem u trajanju od **30 sekundi**.
- Izvadite štapić iz bočice i odložite ga.
- Otvorite folijsku vrećicu uzduž ureza za otvaranje i izvadite testnu traku PartoSure.
- Umetnite bijeli kraj testne trake (označen strelicama usmjerenjima prema dolje) u bočicu s otapalom.
- Izvadite testnu traku iz bočice ako su dvije linije jasno vidljive u testnom području ili nakon točno 5 minuta.** Očitajte rezultat tako da stavite testnu traku na čistu, suhu i ravnu površinu u okolini dobro osvijetljenoj prirodnom ili fluorescentnim svjetlom. Na pozitivan rezultat ukazuju dvije linije u testnom području, a na negativan rezultat ukazuje jedna linija u testnom području. Nemojte očitavati ili tumačiti rezultate nakon što je prošlo 10 minuta od umetanja testne trake u bočicu.

Dvije linije: POZITIVAN	Jedna linija: NEGATIVAN	Nema linija: NEVAŽEĆI
Kontrolna linija ↓ Testna linija	Kontrolna linija ↓	Samo testna linija
Pozitivan: Dvije linije	Negativan: Jedna kontrolna linija	Nevažeci: Nema linija ili samo testna linija
Skori porod u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana vrlo je vjerojatan	Skori porod u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana vrlo je malo vjerojatan	Rezultati nisu važeći; ponovite testiranje
Intenzitet linija može varirati; rezultat testa važeći je čak i ako su linije blijede ili nejednake. Nemojte tumačiti rezultate testa na temelju intenziteta linija.		

OGRAĐENJA TESTA

- Rezultat testa PartoSure ne bi se trebao tumačiti kao apsolutni dokaz prisutnosti ili odsutnosti procesa koji će dovesti do poroda u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana od prikupljanja uzorka.
- Rezultati testa PartoSure uvijek se trebaju koristiti u kombinaciji s informacijama dobivenima kliničkom procjenom pacijentice ili drugim dijagnostičkim postupcima, kao što su pregled vrata maternice, procjena aktivnosti maternice i procjena drugih faktora rizika.
- Potrebno je točno se pridržavati ovih uputa; nepridržavanje može uzrokovati netočne rezultate.
- Učinkovitost testa PartoSure određena je pomoću uzorka uzetog iz vaginalne šupljine. Uzorci uzeti iz drugih područja ne smiju se upotrebljavati. Pregled spekulomom nije potreban.
- Rezultate treba oprezno tumačiti kada se uzorak uzima od pacijentice s nepotvrđenom gestacijskom dobi.
- Rezultati testa PartoSure kvalitativni su, a ne kvantitativni. Ne treba donositi kvantitativne procjene na temelju intenziteta testne ili kontrolne linije.
- Test PartoSure treba se upotrebljavati samo na pacijenticama sa znakovima i simptomima prijevremenog poroda.
- Može doći do nevažnih rezultata testa ako je pacijentica upotrebljavala lubrikante ili antiseptike (npr. lubrikant u gelu K-Y® ili Surgilube®, sredstvo za ispiranje Betadine®).

OČEKIVANE VRIJEDNOSTI

PartoSure detektira količine humanog PAMG-1 u tragovima. Koncentracije PAMG-1 veće od 1 ng/ml ukazuju na povećani rizik od poroda u sljedećih 7 dana. Granična vrijednost od 1 ng/ml potvrđena je međunarodnim kliničkim ispitivanjem provedenim u više centara procjenom povezanosti spoja PAMG-1 prisutnog u cervikovaginalnom isjetku i vremenskog intervala od testa do poroda.

RADNE ZNAČAJKE

Preciznost i ponovljivost određene su pomoću tri serije testa PartoSure na tri ciljne lokacije s tri različita ciljana korisnika na svakoj lokaciji. Upotrebljavalo se pet ponavljanja sedam različitih koncentracija spoja PAMG-1 iznad i ispod granice detekcije testa PartoSure, uključujući apsolutnu nulu (0,0 ng/ml), nisku negativnu razinu (0,2 ng/ml), visoku negativnu razinu (0,5 ng/ml), granicu detekcije (1,0 ng/ml), nisku pozitivnu razinu (2,0 ng/ml) i dvije koncentracije unutar intervala C5-C95 za proizvod (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Rezultati ispitivanja pokazali su da su ciljani korisnici dobili 100 % negativnih očitavanja pri razinama PAMG-1 $\leq 0,5$ ng/ml i 100 % pozitivnih očitavanja pri razinama PAMG-1 ≥ 1 ng/ml.

Klinička učinkovitost testa PartoSure određena je međunarodnim ispitivanjem na više lokacija. Pacijentice koje su (i) pokazivale znakove i simptome ili imale pritužbe koje ukazuju na prijevremeni porod, (ii) bile između 20 i 36⁷, tjedna gestacijske dobi i (iii) imale klinički netaknute membrane bile su pozvane da sudjeluju u ispitivanju. Ukupno, 203 pacijentica bilo je uključeno u konačnu analizu. Izračunate su sljedeće procjene učinkovitosti s odgovarajućim intervalima pouzdanosti od 95 %:

Mjerenje učinkovitosti	Porod unutar	
	≤ 7 dana	≤ 14 dana
Osjetljivost (95 % CI*)	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Specifičnost (95 % CI*)	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Negativna prediktivna vrijednost (NPV) (95 % CI*)	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) (95 % CI*)	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

*Intervali pouzdanosti (CI) od 95 % izračunati su Clopper-Pearsonovim postupkom Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. lipanj 2015;43(4):395-402.

KRIŽNA REAKTIVNOST

Test PartoSure procijenjen je pomoću panela potencijalno križno reaktivnih proteinskih tvari koje se mogu pronaći u vaginalnim uzorcima, uključujući humani korionski gonadotropin, trofoblastični beta-2 glikoprotein, humani placentalni laktogen, alfa-fetoprotein, IGFBP-3 i humani serumski albumin. Testirano je četiri (4) ponavljanja svakog uzorka koji sadrži potencijalno križno reaktivnu tvar primjenom uzorka s visokom negativnom razinom spoja PAMG-1 (0,2 ng/ml) i uzorka s niskom pozitivnom razinom spoja (2,0 ng/ml). Svaka potencijalno križno reaktivna tvar testirana je pri najvećoj koncentraciji tvari koja se smatrala klinički relevantnom. Nijedna od testiranih potencijalno reaktivnih tvari nije pokazala križnu reaktivnost s testom PartoSure.

ISPITIVANJA INTERFERENCIJE

Lubrikanti, sredstva za dezinfekciju, antiseptici, sapuni i kreme Četiri (4) ponavljanja visoko negativnog uzorka (0,2 ng/ml) i nisko pozitivnog uzorka (2,0 ng/ml) testirano je kako bi se odredila interferencija s lubrikantom u gelu, dezinfekcijskom kremom s mikonazolom nitratom, antiseptičkim sredstvom za ispiranje, sapunom za pranje tijela i vaginalnom kremom. Iako su sva visoko negativna ponavljanja točno identificirana u prisutnosti mikonazol nitrata, nisko pozitivna ponavljanja nisu. Prisutnost lubrikanta u gelu uzrokovala je nekoliko nevažnih rezultata za visoko negativna i nisko pozitivna ponavljanja, iako je u slučajevima u kojem je dobio negativan ili pozitivan rezultat, taj rezultat bio točan. Prisutnost antiseptičkog sredstva za ispiranje dovela je do nevažnih rezultata testa za sva ponavljanja. Stoga, treba voditi brigu o tome da se štapić za uzimanje brisa ili cervovaginalni iscjedak ne kontaminiraju lubrikantima ili antisepticima (npr. lubrikant u gelu K-Y® ili Surgilube®, sredstvo za ispiranje Betadine®). Ako postoji sumnja da je pacijentica lokalno primijenila sredstvo za dezinfekciju (npr. Monistat®, kremu s mikonazolom nitratom) na vaginalno područje unutar posljednja 24 sata, odgodite prikupljanje uzorka dok ne prođe 24 sata od primjene jer takvi proizvodi mogu uzrokovati lažno negativne rezultate testa. Prisutnost sapuna ili kreme nije utjecala na test PartoSure.

Farmakološka sredstva

Četiri (4) ponavljanja visoko negativnog uzorka (0,2 ng/ml) i nisko pozitivnog uzorka (2,0 ng/ml) testirano je kako bi se odredila interferencija s 10 interferirajućih tvari koje nisu na biološkoj bazi uključujući: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicilin (152 µmol/L), cefaleksin (337 µmol/L), eritromicin (81,6 µmol/L), gentamicin (21 µmol/L), deksametazon (1,53 µmol/L), magnezijev sulfat (50 µg/ml), okscitron (58 µU/ml), terbutalin (1 mg/ml) i ritodrin (100 µg/ml). Nijedna od tih neobioloških tvari nije interferirala s testom PartoSure.

Vaginalni bakterijski patogeni

Četiri (4) ponavljanja visoko negativnog uzorka (0,2 ng/ml) i nisko pozitivnog uzorka (2,0 ng/ml) testirano je kako bi se odredila interferencija s 3 vaginalna bakterijska patogena, konkretno Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas. Nijedna od tih vaginalnih bakterijskih patogena nije interferirala s testom PartoSure.

Maternalno krvarenje

Četiri (4) ponavljanja visoko negativnog uzorka (0,2 ng/ml) i nisko pozitivnog uzorka (2,0 ng/ml) testirano je kako bi se odredila interferencija s deset (10) individualnih uzoraka maternalne krvi na tri (3) najviše razine mješavine za koje je utvrđeno da predstavljaju razinu maternalnog krvarenja „u tragovima“, umjerenu razinu odnosno „obilnu“ razinu na štapiću za uzimanje vaginalnog brisa. Umjerenom ili obilnom vaginalnom krvarenjem stoga može doprinijeti poteškoćama s tumačenjem rezultata testa PartoSure i uzrokovati lažno pozitivne rezultate.

Sperma i urin

Visoko negativni (0,2 ng/ml) i nisko pozitivni uzorak (2,0 ng/ml) testirani su kako bi se odredila interferencija s 10 individualnih uzoraka sperme i 10 individualnih uzoraka urina trudnice. Nije se pokazala interferencija niti sperme niti urina trudnice s testom PartoSure.

BIBLIOGRAFIJA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
- Berghele V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® Test

PETUNJUK UNTUK PENGGUNAAN DIAGNOSTIK *IN VITRO*



TUJUAN PENGGUNAAN

PartoSure Test (Uji PartoSure) merupakan uji imunokromatografi yang cepat, noninstrumen, kualitatif untuk deteksi *in vitro* placentar alpha microglobulin-1 (PAMG-1) dalam sekresi vagina wanita hamil. Perangkat ini dirancang sebagai alat bantu untuk menilai dengan cepat risiko persalinan dini dalam waktu ≤ 7 atau ≤ 14 hari sejak pengambilan sampel cervicovaginal pada wanita hamil dengan tanda dan gejala persalinan dini, membran amnion utuh, dan dilatasi servik minimal (≤ 3 cm), yang sampelnya diambil antara 20 minggu, 0 hari dan 36 minggu, 6 hari kehamilan.

RINGKASAN DAN PENJELASAN PENGUJIAN

Penilaian risiko persalinan dini penting secara klinis pada kehamilan yang terancam mengalami persalinan dini. Hal ini benar khususnya terkait dengan pemberian kortikosteroid, yang memiliki manfaat optimal dalam 7 hari pemberian,¹ juga mentransfer pasien ke pusat perawatan tersier yang dapat merawat bayi yang lahir prematur. Evaluasi klinis sendiri, termasuk pengukuran panjang dan dilatasi servik, tidak cukup mampu memprediksi persalinan segera.² Demikian pula halnya dengan uji biomarker yang tersedia saat ini, seperti yang berdasarkan pada deteksi fibronektin fetal, memiliki nilai prediksi yang sangat buruk untuk persalinan segera.³ Karena itu, prediksi waktu persalinan yang akurat pada pasien yang terancam persalinan sebelum waktunya tetap merupakan masalah klinis penting. Nilai prediksi negatif dan positif PartoSure Test yang tinggi memungkinkan identifikasi tepat waktu pada pasien yang akan mendapat manfaat dari intervensi yang tersedia seperti kortikosteroid antenatal. Selain itu, identifikasi yang lebih akurat dari para pasien ini amat mungkin mengurangi biaya yang terkait dengan masuk rumah sakit yang disebabkan oleh nilai prediksi positif yang buruk dari sejumlah metode yang ada. Kit uji ini merupakan sistem lengkap yang memberikan hasil cepat dan kualitatif tanpa instrumentasi luar atau pemeriksaan spekulum invasif.

PRINSIP PENGUJIAN

PartoSure Test (Uji PartoSure) merupakan aliran lateral asai imunokromatografi yang dirancang untuk mengidentifikasi placentar alpha microglobulin-1 (PAMG-1) manusia. Pengujian ini memakai antibodi monoklon yang cukup peka untuk mendeteksi 1 ng/ml of PAMG-1. Untuk analisis, sampel cairan cervicovaginal yang diambil dengan apusan vagina diekstraksi ke dalam pelarut. Keberadaan antigen PAMG-1 kemudian dideteksi dengan menyelipkan strip uji aliran lateral ke dalam vial. Sampel yang mengalir dari bantalan penyerap ke membran nitroselulosa, melewati area reaktif yang mengandung antibodi anti-PAMG-1 monoklon yang terkonjugasi ke sebuah partikel emas. Kompleks antigen-antibodi tersebut mengalir ke daerah uji di mana ia dimobilisasi oleh antibodi anti-PAMG-1 yang kedua. Peristiwa ini menyebabkan munculnya garis uji. Kompleks antigen-antibodi yang tak terikat terus mengalir di sepanjang strip uji dan dimobilisasi oleh antibodi yang kedua. Ini menyebabkan munculnya garis kontrol internal.

REAGAN DAN KOMPONEN

Kit PartoSure Test meliputi beberapa komponen berikut: strip PartoSure Test dalam kantong foil dengan desikan (bahan pengering), apusan vagina steril, dan satu vial plastik dengan cairan pelarut (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₅, 0,01% Triton X100). Tidak diperlukan bahan tambahan untuk melakukan Uji PartoSure.

PERHATIAN DAN PERINGATAN

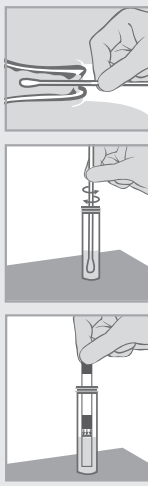
- Dilarang menggunakan apusan atau cairan pelarut selain dari yang disediakan dengan kit uji.
- Spesimen harus diambil sebelum pengambilan spesimen kultur.
- Pengambilan spesimen vagina untuk kultur mikrobiologi seringkali membutuhkan teknik pengambilan yang agresif yang dapat menyebabkan abrasi mukosa servik atau vagina dan dapat berpotensi mengganggu persiapan sampel.
- Kehati-hatian harus diterapkan agar tidak mencemari apusan atau sekresi cervicovaginal dengan pelumas atau antiseptik (misalnya K-Y® atau jel pelumas Surgilube®, Pembersih Betadine®). Zat-zat ini dapat mengganggu penyerapan spesimen oleh apusan atau reaktif antibodi-antigen PartoSure Test dan menyebabkan hasil pengujian yang tidak valid.
- Jika dicurigai bahwa pasien telah menerapkan disinfektan topikal (misalnya Monistat®, krim mikonazol nitrat) ke area vagina dalam waktu 24 jam, tunda pengambilan spesimen hingga 24 jam dari penerapan disinfektan topikal karena produk-produk ini dapat menyebabkan hasil pengujian negatif palsu.
- PartoSure Test tidak dimaksudkan untuk penggunaan pada wanita dengan peradahan vagina sedang atau berat. Adanya peradahan vagina dapat berkontribusi pada sulitnya menginterpretasikan hasil PartoSure Test. Pengujian pada sampel dengan peradahan sedang hingga banyak dapat menyebabkan hasil positif palsu. Jika setelah pemeriksaan visual Anda khawatir mengenai keberadaan darah sedang atau banyak, disarankan agar sampel diambil setelah peradahan vagina aktif berhenti.
- Spesimen tidak boleh diambil dari pasien yang diduga atau diketahui mengalami placenta abruption (placenta terlepas dari dinding rahim) atau placenta previa.
- Jangan menggunakan PartoSure Test setelah tanggal kedaluwarsa yang tertera pada kemasan produk.
- Komponen kit PartoSure Test hanya untuk satu kali pemakaian.
- Spesimen yang tidak diuji dalam waktu 24 jam setelah pengambilan harus disimpan dalam lemari pendingin pada suhu 2° hingga 8°C dan diuji dalam lima hari setelah pengambilan.
- PartoSure Test adalah untuk penggunaan diagnostik *in vitro* saja dan tidak ada komponen pengujian yang diambil secara internal.
- Jangan menggunakan kit jika apusan atau integritas kemasan strip uji meragukan atau jika vial pelarut bocor.
- Jangan menekuk atau melipat strip uji atau kantong foil dengan strip uji berada di dalamnya; melakukan hal tersebut dapat merusak strip dan menyebabkan hasil yang tidak akurat.
- Kit PartoSure Test dilengkapi dengan vial plastik dengan cairan pelarut (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₅, 0,01% Triton X100). Natrium azida dapat bereaksi dengan pempaan untuk membentuk azida logam yang berpotensi dapat meledak. Hindari kontak dengan kulit, mata, dan pakaian. Apabila terjadi kontak dengan reagen-reagen ini, cuci area yang terkena secara menyeluruh dengan air. Jika membuang reagen ini, selalu bilas saluran air dengan volume air yang sangat banyak untuk mencegah penumpukan azida.
- Peringatan keselamatan harus dipatuhi ketika mengambil, menangani, dan membuang sampel uji.
- Kit PartoSure Test bekas mengandung bahaya biologi; buang semua komponen dengan kehati-hatian yang diperlukan.

PENYIMPANAN DAN STABILITAS

Simpan kit PartoSure Test di tempat kering pada suhu 15 hingga 25°C. Kit uji tidak boleh dibekukan. Apabila disimpan dalam kantong foil pada suhu yang disarankan, kondisi kit uji akan tetap stabil hingga tanggal kedaluwarsa yang tertera pada kantong. Strip Uji PartoSure Test sebaiknya digunakan dalam enam (6) jam setelah dikeluarkan dari kantong foil.

KENDALI MUTU

Strip Uji PartoSure dilengkapi dengan mekanisme kendali prosedural internal yang memastikan fungsionalitas analitik. Munculnya satu atau dua garis di dalam daerah hasil strip uji memverifikasi integritas prosedur dan komponen uji.



PROSEDUR PENGUJIAN

- Ambil vial pelarut pada tutupnya dan pastikan semua cairan di dalam vial tidak tumpah ke bagian bawah. Buka vial pelarut dan tempatkan pada posisi vertikal.
- Untuk mengambil sampel dari vagina, gunakan kumpulan apusan yang steril saja yang disediakan dengan kit PartoSure Test. Keluarkan apusan dari bungkusnya dengan mengikuti petunjuk pada kemasan. Ujung apusan tidak boleh menyentuh apa pun sebelum diselipkan ke dalam vagina. Pegang apusan di bagian tengah batangnya dan, saat bagian berbaring terentang, dengan hati-hati selipkan ujung apusan ke dalam vagina hingga jari-jari menyentuh kulit (kedalaman tidak lebih dari 5-7 cm). Keluarkan apusan dari vagina setelah 30 detik.
- Setelah apusan dikeluarkan dari vagina, segera tempatkan ujungnya ke vial pelarut yang disediakan dan bilas dengan memutar-mutarnya selama 30 detik.
- Keluarkan apusan dari vial dan buang.
- Robek kantong foil pada takik robekan dan keluarkan strip PartoSure Test.
- Selipkan ujung berwarna putih strip uji (ditandai dengan tanda panah yang menghadap ke bawah) ke dalam vial dengan pelarut.
- Keluarkan strip uji dari vial jika terlihat dua garis dengan jelas di dalam daerah pengujian atau tepat setelah 5 menit. Baca hasilnya dengan menempatkan strip uji di atas permukaan yang bersih, kering, dan rata di lingkungan dengan penerangan yang baik dengan penerangan alami atau lampu pijar. Hasil yang positif ditunjukkan oleh dua garis di dalam daerah pengujian hasil negatif ditunjukkan dengan satu garis di dalam daerah pengujian. Jangan membaca atau menginterpretasikan hasil setelah 10 menit/berlalu sejak strip diselipkannya strip uji ke dalam vial.

Dua garis: POSITIF	Satu garis: NEGATIF	Tidak ada garis: TIDAK VALID
Garis Uji	Garis Kontrol	Garis Uji Saja
Positif: Dua Garis	Negatif: Satu Garis Kontrol	Tidak Valid: Tidak ada garis atau Garis Uji Saja
Persalinan segera dalam waktu ≤ 7 atau ≤ 14 hari kemungkinan besar	Persalinan segera dalam waktu ≤ 7 atau ≤ 14 hari kemungkinan kecil	Hasil tidak valid; uji ulang

Intensitas garis dapat bervariasi; hasil pengujian valid bahkan jika garis terlihat samar-samar atau tidak rata. Jangan menginterpretasikan hasil pengujian berdasarkan pada intensitas garis.

KETERBATASAN PENGUJIAN

- Hasil PartoSure Test tidak boleh diinterpretasikan sebagai bukti absolut untuk keberadaan atau ketiadaan proses yang akan menyebabkan persalinan dalam waktu ≤ 7 atau ≤ 14 hari sejak pengambilan spesimen.
- Hasil PartoSure Test harus selalu digunakan bersama-sama dengan informasi yang tersedia dari evaluasi klinis pasien dan prosedur diagnostik lainnya seperti pemeriksaan servik, penilaian aktivitas urine, dan evaluasi faktor-faktor risiko lainnya.
- Petunjuk penggunaan ini harus benar-benar diikuti; gagal mengikutinya dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat.
- Kinerja PartoSure Test telah dicirikan dari spesimen yang diambil dari lubang vagina. Sampel yang diperoleh dari lokasi lain tidak boleh digunakan. Pemeriksaan spekulum tidak diperlukan.
- Hasil harus diinterpretasikan dengan hati-hati apabila spesimen diperoleh dari pasien yang usia kehamilannya tidak dikonfirmasi.
- Hasil PartoSure Test adalah kualitatif dan kuantitatif. Interpretasi kuantitatif tidak boleh dibuat berdasarkan pada kekuatan uji atau garis kontrol.
- PartoSure Test hanya boleh digunakan pada pasien dengan tanda dan gejala persalinan sebelum waktunya.
- Hasil uji yang tidak valid dapat terjadi jika pelumas atau antiseptik (misalnya K-Y® atau jel pelumas Surgilube®, Pembersih Betadine®) telah digunakan oleh pasien.

NILAI YANG DIHARAPKAN

PartoSure Test mendeteksi jumlah jejak PAMG-1 manusia. Konsentrasi PAMG-1 yang lebih besar dari 1 ng/ml menunjukkan peningkatan risiko persalinan dalam waktu 7 hari mendatang. Potongan 1 ng/ml divalidasi dalam percobaan klinis multipusat internasional yang mengevaluasi keterkaitan PAMG-1 yang ada dalam sekresi cervicovaginal dan interval waktu pengujian-untuk-persalinan.

KARAKTERISTIK KINERJA

Presisi dan kemampuan reproduksi ditentukan menggunakan tiga lot PartoSure Test di tiga lokasi peruntukan penggunaan oleh tiga pengguna yang berbeda di setiap lokasi. Lima replikat dari tujuh konsentrasi PAMG-1 yang berbeda di atas dan bawah batas deteksi PartoSure Test digunakan, termasuk nol mutlak (0,0 ng/ml), negatif-rendah (0,2 ng/ml), negatif-tinggi (0,5 ng/ml), batas deteksi (1,0 ng/ml), positif-rendah (2,0 ng/ml), dan dua konsentrasi dalam interval C₅-C₉₅ untuk perangkat (0,7 ng/ml dan 0,9 ng/ml). Hasil studi tersebut menunjukkan 100% bacaan negatif pada $\leq 0,5$ ng/ml dan 100% bacaan positif pada ≥ 1 ng/ml level PAMG-1 oleh pengguna yang dimaksud.

Kinerja klinis PartoSure Test ditentukan dalam studi multilokasi internasional. Pasien yang (i) melaporkan tanda, gejala, atau keluhan yang mengindikasikan persalinan sebelum waktunya, (ii) usia kehamilan antara 20 dan 36⁶/₇, minggu, dan (iii) secara klinis memiliki membran utuh diundang untuk berpartisipasi dalam percobaan. Total pasien yang dimasukkan dalam analisis akhir berjumlah 203 orang. Kinerja berikut ini memperkirakan dengan 95% interval kepercayaan dihitung:

Ukuran Kinerja	Persalinan Dalam Waktu	
	≤ 7 Hari	≤ 14 Hari
Sensitivitas (SN) (95% CI)*	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Kekhususan (SP) (95% CI)*	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Nilai Perkiraan Negatif (NPV) (95% CI)*	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Nilai Perkiraan Positif (PPV) (95% CI)*	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*95% interval kepercayaan (CI/Confidence Intervals) terkomputasi melalui prosedur Clopper-Pearson
Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

REAKTIVITAS SILANG

PartoSure Test telah dievaluasi dengan menggunakan sebuah panel zat protein reaktif silang yang potensial yang besar kemungkinan ditemukan dalam spesimen vagina, termasuk gonadotropin korionik manusia, trophoblastic beta-2 glycoprotein, laktogen plasenta manusia, alpha-fetoprotein, IGFBP-3, dan albumin serum manusia. Empat (4) replikat dari masing-masing sampel yang mengandung zat reaktif silang yang potensial diuji dengan menggunakan sampel PAMG-1 negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml). Setiap zat reaktif silang yang potensial diuji pada konsentrasi tertinggi yang dianggap relevan secara klinis. Tidak satu pun zat reaktif silang yang potensial yang diuji tersebut menunjukkan reaktivitas silang dengan PartoSure Test.

STUDI INTERFERENSI

Pelumas, Disinfektan, Antiseptik, Sabun & Krim Empat (4) replikat masing-masing sampel negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml) diuji pada jel pelumas, krim disinfektan, pembersih antiseptik, sabun pembersih badan, dan krim vagina mikonazol nitrat. Sementara semua replikat negatif-tinggi teridentifikasi dengan benar dengan keberadaan mikonazol nitrat, tidak demikian halnya dengan replikat positif-rendah. Keberadaan jel pelumas menyebabkan sejumlah hasil tidak valid baik pada replikat negatif-tinggi maupun positif-rendah, meskipun dalam beberapa kasus di mana hasil negatif atau positif dilaporkan, hasilnya benar. Keberadaan pembersih antiseptik menyebabkan hasil tes tidak valid di semua replikat. Karena itu, kehati-hatian harus diterapkan agar tidak mencemari apusan atau sekresi cervicovaginal dengan pelumas atau antiseptik (misalnya K-Y® atau jel pelumas Surgilube®, Pembersih Betadine®). Jika dicurigai bahwa pasien telah menerapkan disinfektan topikal (misalnya Monistat®, krim mikonazol nitrat) ke area vagina dalam waktu 24 jam, tunda pengambilan spesimen hingga 24 jam dari penerapan tersebut karena produk-produk ini dapat menyebabkan hasil pengujian negatif palsu. Keberadaan sabun atau krim tidak mengganggu PartoSure Test.

Agen Farmakologi

Empat (4) replikat masing-masing sampel negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml) diuji pada 10 zat berbasis nonbiologi yang meliputi: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicilin (152 µmol/L), cephalixin (337 µmol/L), eritromisin (81,6 µmol/L), gentamisin (21 µmol/L), dexamethasone (1,53 µmol/L), magnesium sulfat (50 µg/ml), oksitosin (58 µU/ml), terbutalin (1 mg/ml), dan ritodrine (100 µg/ml). Tak satu pun dari zat non-biologi ini yang mengganggu PartoSure Test.

Patogen Bakteri Vagina

Empat (4) replikat masing-masing sampel negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml) diuji pada 3 patogen bakteri vagina meliputi Gardnerella vaginalis, Candida albicans, dan Trichomonas vaginalis. Tak satu pun dari patogen invasi vagina ini yang mengganggu PartoSure Test.

Pendarahan Maternal

Empat (4) replikat masing-masing sampel negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml) diuji pada sepuluh (10) sampel darah maternal individu di tiga (3) level campuran terendah untuk mewakili tingkat "ringan," "sedang," atau "buruk" dari pendarahan maternal pada apusan sampel vagina. Karena itu pendarahan sedang atau buruk dapat berkontribusi pada kesulitan menginterpretasikan hasil PartoSure Test dan dapat menyebabkan hasil positif palsu.

Semen & Urine

Sampel negatif-tinggi (0,2 ng/ml) dan sampel positif-rendah (2,0 ng/ml) diuji pada 10 sampel semen individu dan 10 sampel urine maternal individu. Baik semen maupun urine maternal tidak menunjukkan gangguan pada PartoSure Test.

BIBLIOGRAFI

- Mengingat Kembali Kortikosteroid Antenatal: Kursus Ulangan. Pernyataan Konsensus NIH: NIH, 2000.
- Komite ACOG pada Buletin Praktik-Obstetri. Buletin Praktik ACOG no. 127: Pengelolaan Persalinan Sebelum Waktunya. Pedoman pengelolaan klinis untuk ahli obstetri-ginekologi. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes C, Visintine J, Baxter JK. Pengujian fibronektin fetal untuk mengurangi risiko persalinan dini. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Volume 4, Art. No.: CD006843. (Systematic review)

Test PartoSure®

ISTRUZIONI PER USO DIAGNOSTICO *IN VITRO*



USO PREVISTO

Il test PartoSure è un test immunocromatografico qualitativo rapido, che non necessita di strumentazione, per la rilevazione *in vitro* di alfa-1-microglobulina placentare (PAMG-1) nelle secrezioni vaginali di donne in gravidanza. Il dispositivo è concepito come aiuto per valutare rapidamente il rischio di parto pretermine che si possa verificare tra ≤ 7 e ≤ 14 giorni dal momento del prelievo del campione cervico-vaginale in donne in stato di gravidanza con segni e sintomi di inizio di travaglio pretermine, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (≤ 3 cm), con prelievo di campione effettuato tra 20 settimane e 0 giorni, e 36 settimane e 6 giorni di gestazione.

RIASSUNTO E SPIEGAZIONE DEL TEST

Un'accurata valutazione del rischio di parto prematuro è clinicamente importante per le gravidanze con minaccia di travaglio pretermine. Ciò è particolarmente vero sia per quanto riguarda il ricorso ai corticosteroidi, che offrono un'efficacia ottimale entro 7 giorni dalla loro somministrazione,¹ sia in previsione del trasferimento delle pazienti in un centro di assistenza specialistica, in grado di prendersi cura della nascita di un neonato prematuro. La sola valutazione clinica, che include la misurazione della lunghezza e della dilatazione della cervice, non è sufficientemente predittiva dell'imminenza del parto.² Analogamente, i test con biomarcatori attualmente disponibili, come quello basato sul rilevamento della fibronectina fetale, hanno valori predittivi di parto imminente estremamente bassi.³ Pertanto, la previsione accurata del tempo che manca al parto nelle pazienti con minaccia di travaglio pretermine rimane un problema clinico rilevante. Gli elevati valori predittivi negativi e positivi del test PartoSure possono consentire l'identificazione tempestiva delle pazienti che trarrebbero beneficio dagli interventi disponibili, come la somministrazione di corticosteroidi prenatali. Inoltre, un'identificazione più accurata di queste pazienti potrebbe ridurre i costi associati a ricoveri non necessari causati dai bassi valori predittivi positivi dei metodi attualmente utilizzati. Il kit dei test è un sistema autonomo che fornisce risultati qualitativi rapidi senza strumentazione esterna né esame invasivo con lo speculum.

PRINCIPIO DEL TEST

Il test PartoSure è un test immunocromatografico a flusso laterale destinato a identificare la presenza di alfa-1-microglobulina placentare (PAMG-1) umana. Il test impiega anticorpi monoclonali sufficientemente sensibili da rilevare 1 ng/ml di PAMG-1. Per l'analisi, un campione di secrezione cervico-vaginale viene prelevato con tampone vaginale ed estratto in un solvente. La presenza dell'antigene PAMG-1 viene quindi rilevata inserendo una striscia reattiva per test a flusso laterale nella fiala. Il campione fluisce da un tampone assorbente a una membrana di nitrocellulosa, passando attraverso un'area reattiva contenente anticorpi monoclonali anti-PAMG-1 coniugati con una particella d'oro. Il complesso antigene-anticorpo fluisce nell'area del test dove viene immobilizzato da un secondo anticorpo anti-PAMG-1. Questo evento determina la comparsa della linea di test. I complessi antigene-anticorpo si continuano a fluire lungo la striscia reattiva e vengono immobilizzati da un secondo anticorpo. Ciò porta alla comparsa della linea di controllo interna.

REAGENTI E COMPONENTI

Il kit di test PartoSure comprende i seguenti componenti: la striscia reattiva per test PartoSure in una busta di alluminio con essiccante, un tampone vaginale in cotone sterile e una fiala di plastica con soluzione solvente (0,9% NaCl, 0,05% NaN₃, 0,01% Triton X100). Per eseguire il test PartoSure non sono necessari altri materiali.

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

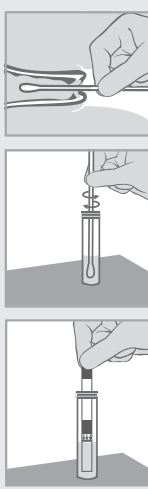
- Non è consentito l'uso di un tampone o una soluzione di solvente diversa da quella fornita con il kit di test.
- I campioni per il test devono essere prelevati prima di quelli per la coltura microbiologica.
- Il kit di test PartoSure è destinato all'uso in donne con emorragia vaginale moderata o abbondante. La presenza di emorragia vaginale può contribuire alla difficoltà di interpretazione del risultato del test PartoSure. L'analisi di un campione che presenta una concentrazione di sangue da moderata ad abbondante può portare a risultati falsi positivi. Se all'esame visivo si riscontra una preoccupante presenza di sangue vaginale da moderato ad abbondante, si raccomanda di prelevare il campione dopo la cessazione dell'emorragia vaginale attiva.
- I campioni non devono essere ottenuti da pazienti con distacco della placenta o placenta previa sospetta o nota.
- Non utilizzare il test PartoSure dopo la data di scadenza stampata sulla confezione del prodotto.
- I componenti del kit di test PartoSure sono monouso.
- I campioni che non siano analizzati entro 24 ore dal prelievo devono essere conservati a una temperatura compresa tra 2° e 8 °C e analizzati entro cinque giorni dal prelievo.
- Il test PartoSure è destinato esclusivamente all'uso diagnostico *in vitro* e tutti i suoi componenti sono esclusivamente per uso esterno.
- Non utilizzare il kit se l'integrità della confezione del tampone o della striscia reattiva è compromessa o in presenza di perdite dalla fiala del solvente.
- Non piegare o curvare la striscia reattiva o la busta di alluminio con la striscia reattiva al suo interno; la striscia si potrebbe danneggiare con conseguenti risultati inesatti.
- Il kit di test PartoSure include una fiala di plastica con soluzione solvente (0,9% NaCl, 0,05% NaN₃, 0,01% Triton X100). L'azoto di sodio può reagire con le tubature dell'impianto idraulico formando azoturi di metalli potenzialmente esplosivi. Evitare il contatto con la cute, gli occhi e gli indumenti. In caso di contatto con uno di questi reagenti, lavare accuratamente con acqua. Nello smaltimento di questo reagente, sciaguarlo sempre lo scarico con grandi quantità di acqua per evitare l'accumulo di azoturi.
- Durante il prelievo, la manipolazione e lo smaltimento di campioni per il test, osservare le precauzioni di sicurezza.
- Il kit di test PartoSure usati sono considerati a rischio biologico; smaltire tutti i componenti usando le precauzioni necessarie.

CONSERVAZIONE E STABILITÀ

Conservare il kit PartoSure in luogo asciutto, a una temperatura compresa tra 15 e 25 °C. Il test non deve essere congelato. Se conservato nella busta di alluminio alla temperatura raccomandata, il test è stabile fino alla data di scadenza riportata sulla busta. La striscia reattiva del test PartoSure deve essere utilizzata entro sei (6) ore dalla sua rimozione dalla busta di alluminio.

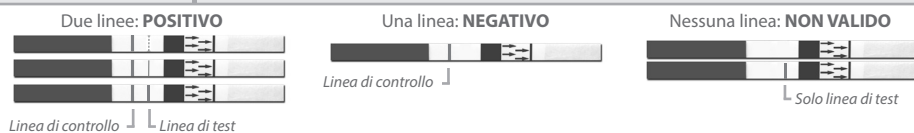
CONTROLLO QUALITÀ

La striscia reattiva del test PartoSure contiene un meccanismo interno di controllo procedurale che ne garantisce la funzionalità analitica. La comparsa di una o due linee nell'area dei risultati della striscia dimostra l'integrità della procedura e dei componenti del test.



PROCEDURA DEL TEST

- Prendere la fiala del solvente dal cappuccio e assicurarsi che tutto il liquido in essa presente sia caduto sul fondo. Aprire la fiala del solvente e posizionarla in verticale.
- Per raccogliere un campione dalla vagina, utilizzare esclusivamente il tampone in cotone sterile fornito con il kit di test PartoSure. Rimuovere il tampone dalla confezione seguendo le istruzioni riportate su quest'ultima. La punta del tampone non deve toccare nulla prima dell'inserimento nella vagina. Tenere il tampone al centro dello stelo e, con la pavezza sdraiata sulla punta, inserire con cura la punta nella vagina fino a quando le dita non toccano la pelle (non più di 5-7 cm di profondità). Estrarre il tampone dalla vagina **dopo 30 secondi**.
- Dopo aver rimosso il tampone dalla vagina, immergere immediatamente la punta nella fiala del solvente fornita e sciacquarla ruotando per **30 secondi**.
- Rimuovere il tampone dalla fiala e smaltirlo.
- Strappare la busta di alluminio in corrispondenza della linea di strappo e rimuovere la striscia reattiva del test PartoSure.
- Inserire l'estremità bianca della striscia reattiva (contrassegnata dalle frecce rivolte verso il basso) nella fiala del solvente.
- Rimuovere la striscia reattiva dalla fiala se sono chiaramente visibili due linee nell'area di test o dopo 5 minuti esatti.** Leggere i risultati posizionando la striscia reattiva su una superficie pulita, asciutta e piana, in un ambiente ben illuminato da luce naturale o fluorescente. Un risultato positivo è indicato da due linee nell'area del test, mentre un risultato negativo è indicato da una singola linea nell'area del test. Non leggere o interpretare i risultati dopo 10 minuti dall'inserimento della striscia reattiva nella fiala.



Positivo: Due linee	Negativo: Una linea di controllo	Non valido: Nessuna linea o solo linea di test
Parto imminente entro ≤ 7 o ≤ 14 giorni altamente probabile	Parto imminente entro ≤ 7 o ≤ 14 giorni altamente improbabile	Risultati non validi; ripetere il test

L'intensità delle linee può variare; il risultato del test è valido anche se le linee sono lievi o non uniformi. Non interpretare il risultato del test in base all'intensità delle linee.

LIMITI DEL TEST

- Il risultato del test PartoSure non deve essere interpretato come prova assoluta della presenza o dell'assenza di un processo che porterà un parto da ≤ 7 a ≤ 14 giorni dopo il prelievo del campione.
- Il risultato del test PartoSure deve essere sempre utilizzato in combinazione con le informazioni rese disponibili dalla valutazione clinica della paziente e da altre procedure diagnostiche, quali l'esame della cervice e la valutazione dell'attività uterina, e tenendo conto di altri fattori di rischio.
- Le presenti istruzioni per l'uso devono essere seguite scrupolosamente; in caso contrario, i risultati potrebbero essere imprecisi.
- Le prestazioni del test PartoSure sono state determinate su campioni prelevati dalla cavità vaginale. I campioni ottenuti da altre zone non devono essere utilizzati. Non è richiesto un esame con lo speculum.
- Quando si ottiene un campione da una paziente con età gestazionale non confermata, i risultati devono essere interpretati con cautela.
- I risultati del test PartoSure sono qualitativi e non quantitativi. Non si deve effettuare alcuna interpretazione quantitativa in base all'intensità delle linee del test o di controllo.
- Il test PartoSure deve essere usato solo in pazienti con segni e sintomi di travaglio pretermine.
- I risultati del test potrebbero non essere validi se la paziente ha utilizzato lubrificanti o antisettici (ad es. lubrificante in gel K-Y® o Surgilube®, sapone liquido Betadine®).

RISULTATI ATTESI

PartoSure rileva tracce minime di PAMG-1 umana. Concentrazioni di PAMG-1 superiori a 1 ng/ml indicano un rischio elevato di parto entro i successivi 7 giorni. Il limite di 1 ng/ml è stato convalidato in uno studio clinico internazionale multicentrico, che ha valutato l'associazione della PAMG-1 presente nelle secrezioni cervico-vaginali e l'intervallo di tempo tra il test e il parto.

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

La precisione e la riproducibilità sono state determinate utilizzando tre lotti del test PartoSure in tre potenziali siti di destinazione, su tre potenziali utilizzatrici in ciascun sito. Sono stati utilizzati cinque replicati di sette diverse concentrazioni di PAMG-1, superiori e inferiori al limite di rilevazione del test PartoSure, tra cui uno zero assoluto (0,0 ng/ml), un basso negativo (0,2 ng/ml), un alto negativo (0,5 ng/ml), il limite di rilevazione (1,0 ng/ml), un basso positivo (2,0 ng/ml) e due concentrazioni nell'intervallo C₅-C₉₅ per il dispositivo (0,7 ng/ml e 0,9 ng/ml). I risultati di questo studio hanno dimostrato valori negativi al 100% a livelli di PAMG-1 $\leq 0,5$ ng/ml e valori positivi al 100% a livelli di PAMG-1 ≥ 1 ng/ml delle potenziali utilizzatrici.

Le prestazioni cliniche del test PartoSure sono state determinate in uno studio internazionale multicentrico. Sono state invitate a partecipare allo studio pazienti che (i) presentavano segni, sintomi o disturbi indicanti travaglio pretermine, (ii) erano tra le 20 e le 36⁺ settimane di gestazione e (iii) presentavano membrane clinicamente intatte. In totale, sono state incluse nell'analisi finale 203 pazienti. Sono state calcolate le seguenti stime di prestazione, con i corrispondenti intervalli di confidenza del 95%:

Misura delle prestazioni	Parto entro	
	≤ 7 giorni	≤ 14 giorni
Sensibilità (SN) (IC 95%*)	80% (63,1%–91,6%)	63% (47,4%–76,1%)
Specificità (SP) (IC 95%*)	95% (90,1%–97,5%)	96% (90,9%–98,2%)
Valore predittivo negativo (NPV) (IC 95%*)	96% (91,5%–98,3%)	89% (83,4%–93,5%)
Valore predittivo positivo (PPV) (IC 95%*)	76% (58,8%–88,2%)	81% (64,8%–92,0%)

*Intervalli di confidenza (IC) del 95% calcolati con la procedura di Clopper-Pearson. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015; *44*(4):395-402.

CROSS-REATTIVITÀ

Il test PartoSure è stato valutato utilizzando un campione rappresentativo di sostanze protettive potenzialmente cross-reattive, che possono essere presenti in campioni vaginali, tra cui gonadotropina corionica umana, beta-2 glicoproteina trofoblastica, lattogeno placentare umano, alfa-fetoproteina, IGFBP-3 e albumina sierica umana. Quattro (4) replicati di ciascun campione contenenti la sostanza potenzialmente reattiva sono stati analizzati utilizzando un campione PAMG-1 alto negativo (0,2 ng/ml) e un campione basso positivo (2,0 ng/ml). Ciascuna sostanza potenzialmente cross-reattiva è stata analizzata alla massima concentrazione di sostanza considerata clinicamente rilevante. Nessuna delle sostanze potenzialmente cross-reattive analizzate ha dimostrato cross-reattività con il test PartoSure.

STUDI SULLE INTERFERENZE

Lubrificanti, disinfettanti, antisettici, saponi e creme. Quattro (4) replicati ciascuno di un campione alto negativo (0,2 ng/ml) e un campione basso positivo (2,0 ng/ml) sono stati analizzati rispetto a lubrificante in gel, crema disinfettante a base di miconazolo nitrate, detergente antisettico, sapone per il lavaggio del corpo e crema vaginale. Tutti i replicati alto negativo sono stati correttamente identificati in presenza di miconazolo nitrate, a differenza dei replicati basso positivi. La presenza di lubrificante in gel ha portato a diversi risultati non validi sia per i replicati alto negativo che per quelli basso positivi, sebbene nei casi in cui è stato segnalato un risultato negativo o positivo, il risultato era corretto. La presenza di detergente antisettico ha portato a risultati di test non validi in tutti i replicati. Pertanto, occorre prestare attenzione a non contaminare il tampone o le secrezioni cervico-vaginali con lubrificanti o antisettici (ad es. lubrificante in gel K-Y® o Surgilube®, sapone liquido Betadine®). Se si sospetta che la paziente abbia applicato un disinfettante topico (ad es. Monistat®, crema a base di miconazolo nitrate) sull'area vaginale meno di 24 ore prima del prelievo del campione, attendere che siano trascorse 24 ore dall'applicazione, in quanto questi prodotti possono comportare risultati del test falso negativo. La presenza di sapone o crema non ha interferito con il test PartoSure.

Agenti farmacologici

Quattro (4) replicati ciascuno di un campione alto negativo (0,2 ng/ml) e di un campione basso positivo (2,0 ng/ml) sono stati analizzati rispetto a 10 sostanze interferenti non biologiche, tra cui: 17-OH progesterone (50 µg/ml), ampicillina (152 µmol/L), cefalexina (337 µmol/L), eritromicina (81,6 µmol/L), gentamicina (21 µmol/L), desametasone (1,53 µmol/L), solfato di magnesio (50 µg/ml), ossitocina (58 µU/ml), terbutalina (1 mg) e ritrodina (100 µg/ml). Nessuna di queste sostanze non biologiche ha interferito con il test PartoSure.

Patogeni batterici vaginali

Quattro (4) replicati di un campione alto negativo (0,2 ng/ml) e di un campione basso positivo (2,0 ng/ml) sono stati analizzati rispetto a 3 patogeni batterici vaginali, tra cui Gardnerella vaginalis, Candida albicans e Trichomonas vaginalis. Nessuno di questi agenti patogeni di infezione vaginale ha interferito con il test PartoSure.

Emorragia materna

Quattro (4) replicati ciascuno di un campione alto negativo (0,2 ng/ml) e basso positivo (2,0 ng/ml) sono stati analizzati rispetto a dieci (10) campioni di sangue materno individuale ai tre (3) livelli di miscelazione più bassi determinati per rappresentare livelli di emorragia materna "in tracce", "moderata" o "abbondante" sul tampone di prelievo vaginale. Un'emorragia vaginale moderata o abbondante può quindi contribuire alla difficoltà dell'interpretazione del risultato di un test PartoSure e può portare a risultati falsi positivi.

Sperma e urina

Un campione alto negativo (0,2 ng/ml) e un campione basso positivo (2,0 ng/ml) sono stati analizzati rispetto a 10 campioni individuali di sperma e 10 campioni individuali di urina materna. Né lo sperma né l'urina materna hanno dimostrato interferenze con il test PartoSure.

BIBLIOGRAFIA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. *NIH Consensus Statement: NIH*, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.* *Obstet Gynecol* 2012; *119*:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® сынағы

IN VITRO ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ПАЙДАЛУ НҰСҚАУЛАРЫ



ПАЙДАЛУ МАҚСАТЫ

PartoSure сынағы – жүкті әйелдердің қынаптың бөлінетін сары суындағы плацентарлық альфа-микроглобулинді-1 (PAMG-1) *in vitro* анықтау үшін жылдам, құралдарды пайдаланбай, сапалы иммунохроматографиялық сынақ. Құрылығ мерзімінен бұрын босану белгілері, интатқыз амниотикалық мембранасы және 20 апта, 0 күн және 36 апта, 6 күн жүктілік мерзімі арасында сынама алынған минималды жатыр мойнының (≤ 3 см) бар жүкті әйелдерден цервикагиналдық сынама алған уақыттан ≤ 7 немесе ≤ 14 күн ішінде мерзімінен бұрын босану қаупін жылдам бағалауға арналған.

СЫНАҚТЫҢ ҚЫСҚА СЫПАТТАМАСЫ МЕН ТҮСІНДІРМЕСІ

Мерзімінен бұрын босану қаупінің дәл бағалануы мерзімінен бұрын босану қаупі төніп тұрған жүкті әйелдердің арасында клиникалық тұрғыдан маңызды болып табылады. Бұл өлшегінен кейін 7 күн ішінде оңтайлы пайдасы бар кортикостероидтардың енгізілуіне,¹ сондай-ақ емделушілерді шала туылған сәбилерге күтім көрсете алатын жоғары мамандандырылған жәрдем көрсету орталығына тапсыру жағдайында дұрыс шешім болады. Жатыр мойнының ұзындығы мен дилатациясын өлшеуді қоса клиникалық бағалау ғана жүктіліктің соңына жетпеуін болжап білу жеткіліксіз.² Соған ұқсас, ұрық фибронектинін анықтау негізінде сияқты ағымдағы биомаркер сынақтары да жүктіліктің соңына жетпеуін болжап білу мүмкіндігі төмен.³ Осылайша, мерзімінен бұрын босану қаупі бар емделушілердің жүктіліктің соңына жетпеуінің дәл болжамы маңызды клиникалық проблема болып тұр. PartoSure сынағының жоғары теріс және оң болжамдық мәндері антигенділік кортикостероидтар сияқты жасауға болатын шаралар кемектестіріп емделушілерді уақытты анықтауға мүмкіндік береді. Оған қоса, осындай емделушілерді дәлірек анықтау ақ едістердің нашар оң болжамдық мәндерден болған қажет емес әрекеттерге қатысты шығындарды азайту мүмкін. Сынақ жинағы сыртқы құралдарды пайдаланусыз немесе айнада инвазивтік қараусыз жылдам сапалы нәтижелерді қамтамасыз ететін автономды жүйе болып табылады.

СЫНАҚТЫҢ ҚАҒИДАСЫ

PartoSure сынағы адамның плацентарлық альфа-микроглобулинді-1 (PAMG-1) анықтауға арналған бүйірлік ағын, иммунохроматографиялық сарптама болып табылады. Сынақ PAMG-1 құрамының 1 нг/мл мөлшерін анықтауға сезімтал моноклоналдық қарсы денелерді пайдаланады. Сарптама үшін, қынап тампона арқылы жиналған цервикагиналдық ағу сынама еріткіште экстрагирленеді. PAMG-1 антигенінің болуы бүйірлік ағынды сынақ жолағын сауытқа енгізу арқылы анықталады. Сынама сіңіруші төсемеден алтын бөлшектеріне қосындыланған моноклоналдық анти PAMG-1 қарсы денелері бар реактивті аймақ арқылы нитроцеллюлозалық мембранаға ағады. Антиген мен қарсы дененің көшеі сынақ аймағына түсіп, екінші анти-PAMG-1 қарсы денесімен имобилизацияланады. Бұл әрекет сынақ жолағының пайда болуына әкеледі. Байланысқан антиген және қарсы дене көшеңдері сынақ жолағы бойымен ағуын жалғастырып, оларды екінші қарсы дене имобилизациялайды. Бұл ішкі басқару жолағының пайда болуына әкеледі.

РЕАГЕНТТЕР ЖӘНЕ КОМПОНЕНТЕР

PartoSure сынақ жинағына келесі компоненттер кіреді: құрғатышы бар жұқапты қалташадағы PartoSure сынақ жолағы, стерильді флокирленген қынаптық тампон және еріткіш ерітіндісі бар пластик сауыт (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). PartoSure сынағын орындау үшін ешқандай қосымша материалдар қажет емес.

САҚТЫҚ ШАРАЛАР МЕН ЕСКЕРТУЛЕР

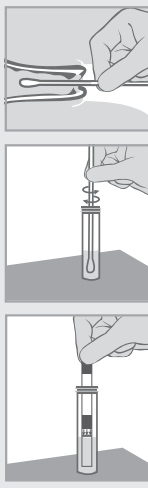
- Сынақ жинағындағыдан өзгеше кез келген тампонды немесе еріткіш ерітіндіні пайдалануға болмайды.
- Сынамаларды өсіріңді сынамаларына дейін жинау керек.
- Микробиологиялық өсіріндіге арналған қынаптық сынама аларды жинауға жатыр мойнының немесе қынаптың шырысты қабығын бұзуы мүмкін құралды жинау әдістерін жиі талап етеді, сондай-ақ сынамаңды дайындауына кедергі келтіруі ықтимал.
- Тампонды немесе цервикагиналдық қарсы сұды майлағыштармен немесе антисептикермен (мыс., K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanse®) ластан алмау керек. Бұл заттер тампон сынамаңның сіңірілуіне немесе PartoSure сынағының қарсы дене және антиген өздеріне кедергі келтіріп, жарамсыз сынақ нәтижелеріне әкелуі мүмкін.
- Егер емделуші 24 сағат ішінде қынап аймағына жергілікті дезинфекциялайтын құралды (мыс., Monistat®, миконазол нитрат крем) қолданғанына күдік туындаса, сынама аларды жинауды жергілікті дезинфекциялайтын құралдарды қолданғаннан кейін 24 сағатқа кейінге қалдыру керек, себебі бұл емдер жалған немесе теріс сынақ нәтижелеріне әкелуі мүмкін.
- PartoSure сынағы бірқалыпты немесе қынаптық қан ағулары бар әйелдерге арналмаған. Қынаптық қан ағудың болуы PartoSure сынағының нәтижесін ашуды қиындатуы мүмкін. Бірқалыпты және қатты қан ағу сынамаңды сынама жинағанда нәтижелерге әкелуі мүмкін. Егер ағуыңды қарағанда бірқалыпты немесе қатты қынаптық қан ағудың бар екені анықталса, сынамаңды босанды қынаптық қан ағу тоқтағаннан кейін жинау ұсынылады.
- Плацентаның қабыршақтауы немесе плацентаның алдын ала жатуына күдік бар не белгілі емделушілерден сынама аларды алынбауы керек.
- PartoSure сынамаңның енімін қалтамасында баспы шығарылған жарамдылық мерзімінен кейін пайдаланбаңыз.
- PartoSure сынақ жинағының компоненттері тек бір рет пайдалануға арналған.
- Кинаудан кейін 24 сағат ішінде сынама аларды тоңазытқышта 2-8 °С температурада сақтап, жиналғаннан кейін бес күн ішінде сыналуы керек.
- PartoSure сынағы *in vitro* диагностикалауында ғана пайдалануға арналған және сынақтық ешқандай компонентін ішке қабылдауға болмайды.
- Егер тампонның немесе сынақ жолағының қалтамасы бұзылған немесе еріткіштің түтік тесік болса, жинақты пайдаланбаңыз.
- Сынақ жолағы немесе жұқапты қалташаны сынақ жолағымен майыстырмаңыз немесе бүктемеңіз, себебі жолақты зақымдал, қате нәтижелерге әкелуі мүмкін.
- PartoSure сынақ жинағында еріткіш ерітіндісі (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100) бар пластик сауыт бар. Натрий ағзид су құбырымен әрекеттесіп, ықтимал жарылысқа күлтіп металл азидтердің түзуіне әкелуі мүмкін. Теріге, көзге және киімге тигізбеңіз. Осы реагенттің кез келген тисе, аймақты сумен жасылал жуыңыз. Осы реагентті утилизациялағанда, азидтің түзілуін болдырмау үшін ағзыбын үлкен көлемдегі сумен өржаңдан шайыңыз.
- Сынамаларды жинағанда, өңдегенде және утилизациялағанда сақтық шараларын сақтау керек.
- Пайдаланылған PartoSure сынақ жинақтары биологиялық қауіпті болып табылады; барлық компоненттерді қажетті сақтық шараларымен утилициялаңыз.

САҚТАУ ЖӘНЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ

PartoSure сынақ жинағын құрғақ жерде 15–25 °С температурада сақтаңыз. Сынақты қатыруға болмайды. Жұқапты қалташада ұсынылған температурада сақтағанда, сынақ қалташа басып шығарылған жарамдылық мерзіміне дейін жарамды. Сынақ жолағын жұқапты қалташадан шығарғаннан кейін PartoSure сынақ жолағы алты (6) сағат ішінде пайдаланылуы керек.

САПА БАСҚАРУ

PartoSure сынақ жолағы аналитикалық функционалдылықты қамтамасыз ететін ішкі процедуралық басқару механизмін қамтиды. Сынақ жолағының нәтижелері аймағында бір немесе екі сызықтық пайда болуы сынақ процедурасы мен компоненттердің бүтіндігін тексереді.



СЫНАҚ ПРОЦЕДУРАСЫ

- Еріткіш бар сауытты оның қақпағынан ұстап, сауытты бүкіл сұйықтық түбіне түскенін тексеріңіз. Еріткіш бар сауытты ашып, оны тік күйге қойыңыз.
- Қынапты сынама жинау үшін, PartoSure сынақ жинағымен жабықталған стерильді флокирленген тампонды ғана пайдаланыңыз. Қаптамадағы нұсқауларға сәйкес тампонды қалтамасынан алыңыз. Қынапқа енгізу алдында тампонның ұшы ешқандай жерге тимеу керек. Тампонды тұтқасының ортасынан ұстап, емделуші арқасымен жатқанда тампонның ұшын қынапқа саусақтар теріге тигенше (5–7 см тереңдіктен көп емес) абайлап енгізіңіз. **30 секундтан кейін** түтіккі қынаптан алып тастаңыз.
- Тампонды қынаптан алғаннан кейін, ұшын дереу еріткіш бар сауытқа қойып, **30 секунд** бойы айналдырып шайыңыз.
- Тампонды сауыттан алып, оны утилициялаңыз.
- Жұқапты қалташаны жұртып ашып, PartoSure сынақ жолағын алыңыз.
- Сынақ жолағының ақ түсті ұшын (төмен қараған көрсеткішпен белгіленген) еріткіш бар сауытқа енгізіңіз.
- Егер сынақ аймағында екі сызық анық көрінесе немесе **5 минуттан кейін сынақ жолағын сауыттан алыңыз.** Сынақ жолағын табиғи немесе флуоресценттік жарықтан бар жақсы желдетілетін ортадағы таза, құрғақ және тепіс жерге қойып нәтижелерді оқыңыз. Оң нәтиже сынақ аймағында екі сызықпен көрсетіледі, ал теріс нәтиже сынақ аймағында бір сызықпен көрсетіледі. Сынақ жолағын сауытқа енгізгеннен 10 минут өткеннен кейін нәтижелерді оқымаңыз немесе өңдемеңіз.

Екі сызық: ОҢ	Бір сызық: ТЕРІС	Сызықтар жоқ: ҚАТЕ
Бақылау сызығы Сынақ сызығы	Бақылау сызығы	Тек сынақ сызығы
Оң: Екі сызық	Теріс: Бір бақылау сызығы	Қате: Сызықтар жоқ немесе төк сынақ сызығы
≤ 7 немесе ≤ 14 күн ішінде жүктіліктің соңына жетпеуі ықтималдылығы жоғары	≤ 7 немесе ≤ 14 күн ішінде жүктіліктің соңына жетпеуі ықтималдылығы төмен	Нәтижелер қате; қайта сынау

Сызықтардың қарқындылығы өзгеруі мүмкін; сызықтар әлсіз немесе біркелкі көрінбесе де, сынақ нәтижесі жарамды болып табылады. Сызықтардың қарқындылығына негізделген сынақ нәтижесін өңдемеңіз.

СЫНАҚ ШЕКТЕУЛЕРІ

- PartoSure сынақ нәтижесі сынама аларды жинағаннан кейін ≤ 7 немесе ≤ 14 күндік жүктіліктің соңына жетпеуіне әкелетін процесстің бар немесе жоқ күйлігі ретінде қарастырылмайды.
- PartoSure сынақ нәтижесі емделушінің клиникалық бағалауынан алуға болатын ақпаратпен және жатыр мойнын қару, жатыр белсенділігін бағалау және басқа қауіп факторларын бағалау сияқты басқа диагностикалық процедуралармен бірге өржаңдан пайдаланылуы керек.
- Осы нұсқаулар міндетті түрде орындалуы керек оны орындамау қате нәтижелерге әкелуі мүмкін.
- PartoSure сынақ тиімділігі қынап құсыған алынған сынама алардан сипатталды. Басқа орындардан алынған сынама алар пайдаланылмайды керек. Айнамен қару сынаққа қажет емес.
- Расталмаған гестациялық мөлшері анықталмаған емделушіден сынама алығанда нәтижелерді абайлап өңдеуі керек.
- PartoSure сынақ нәтижелері мөлшерлік емес, сапалы болып табылады. Мөлшерлік өңделу сынақтың немесе бақылау сызықтарының тұрақтылығының негізінде жасалауы керек.
- PartoSure сынағы мерзімінен бұрын босану белгілері бар емделушілерге ғана пайдаланылуы керек.
- Егер емделуші майлағыштарды немесе антисептикерді (мыс., K-Y® немесе Surgilube®) вазинін негізіндегі майлағыш, Betadine® тазартқышы) пайдаланса, қате сынақ нәтижелері пайда болуы мүмкін.

КҮТІЛЕТІН МӨНДЕР

PartoSure сынағы адамның PAMG-1 аз мөлшерін анықтайды. 1 нг/мл шамасынан үлкен PAMG-1 концентрациясы келесі 7 күн ішінде жүктіліктің соңына жетпеудің жоғары қауіпін көрсетеді. 1 нг/мл шамасының қысқаруы цервикагиналдық сөзге бар PAMG-1 және сынақтық жүктіліктің соңына жету уақытының байланысы бағаланған халықаралық көп орталықты клиникалық зерттеуде расталған.

ӨНІМДІЛІК ПАЙДАЛАУЛАРЫ

Дәлдік пен репродуктивтілігі үшін PartoSure сынақ топтамасын үш мақсатты пайдалану кезінде, әр бөлікте әртүрлі үш пайдаланушы арқылы анықталған. PartoSure сынағының анықтау шегіне жоғары және төмен жеті әртүрлі PAMG-1 концентрациясының бес көшірме нұсқасы, сондай-ақ абсолютті нөл (0,0 нг/мл), төмен-теріс (0,2 нг/мл), жоғары-теріс (0,5 нг/мл), анықталу шегі (1,0 нг/мл), төмен-оң (2,0 нг/мл) және құрылығ арналасан C₅, C₉ интервалында екі концентрация пайдаланылған (0,7 нг/мл және 0,9 нг/мл). Осы зерттеудің нәтижелері мақсатты пайдаланушылар арқылы ≤ 0,5 нг/мл шамасында 100 % теріс және ≥ 1 нг/мл PAMG-1 деңгейлерінде 100 % оң мәнді көрсетті.

PartoSure сынағының клиникалық сипаттамасы халықаралық көп бөлімді зерттеуде анықталды. Мерзімінен бұрын босану белгілері (і), симптомдары немесе шағындары туралы айқын емделушілер (і) жүктіліктің 20 және 36¹ апта аралығында болды және (і) зерттеуге қатысу үшін клиникалық зақымдалмаған мембраналар шақырылды. Соңғы сарптамаға барлығы 203 емделуші қосылған. Тиісті 95 % сенімді аралықтары бар келесі тиімділік бағалаулары есептелген:

Тиімділік көрсеткіші	Жүктіліктің соңына жетпеу аралығы	
	≤ 7 күн	≤ 14 күн
Сезімталдығы (SN) (95 % CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Сезімталдығы (SP) (95 % CI*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Теріс болжамды мән (NPV) (95 % CI*)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Оң болжамды мән (PPV) (95 % CI*)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

* 95 % сенімді аралықтары (CI) Clopper-Pearson процедурасы арқылы есептелгенді.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo G. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

АЙҚАС РЕАКТИВТІЛІГІ

PartoSure сынағы қынап сынама аларынан табуға болатын ықтимал аймақ реактивті ауыз заттардың тақтасын, сондай-ақ адамның хороникалық гонадотропинін, трофобласттық бета-2 гликопротеинін, адамның плацентарлық лактогенін, альфа-фетопропротеинін, IGFBP-3 және адамның сарысулық альбуминін пайдалану арқылы бағаланған. Құрамында ықтимал аймақ реактивті заттар бар әр сынамаңның төрт (4) көшірме нұсқасы жоғары-теріс PAMG-1 сынамаңсы (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамаңсы (2,0 нг/мл) арқылы сыналған. Әр ықтимал аймақ реактивті затты клиникалық тұрғыда маңызды деп есептелген заттардың максималды концентрациясында сыналған. Ықтимал аймақ реактивті заттардың ешқайсысы PartoSure сынағымен аймақ реактивтілікті көрсетпеді.

КЕДЕРГІ ЗЕРТТЕУЛЕРІ

Жақпа майлар, дезинфекциялау құралдары, антисептикер, сабындар және кремдер
 Әрбір жоғары-теріс сынамаңның (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамаңның (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы вазинін негізіндегі майлағышқа, миконазол нитратты дезинфекциялау кремінде, антисептик тазалағышқа, дене жуу сабынында және қынап кремінде тексерілген. Барлық жоғары-теріс көшірме нұсқалар миконазол нитратты болғанда дұрыс анықталғанымен, төмен-теріс көшірме нұсқалары болған жоқ. Вазинін негізіндегі майлағыштың болуы жоғары-теріс және төмен-оң көшірме нұсқаларының бірнеше қате нәтижелеріне әкелді, дегенмен теріс немесе оң нәтижелер туралы сынабағанда, нәтижелер дұрыс болды. Антисептикалық тазалағыштың болуы барлық көшірме нұсқаларында қате сынақ нәтижелеріне әкелді. Сондықтан, тампонды немесе цервикагиналдық қарсы сұды майлағыштармен немесе антисептикермен (мыс., K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanse®) ластан алмау керек. Егер емделуші 24 сағат ішінде қынап аймағына жергілікті дезинфекциялайтын құралды (мыс., Monistat®, миконазол нитрат крем) қолданғанына күдік туындаса, сынама аларды жинауды жергілікті дезинфекциялайтын құралды қолданғаннан кейін 24 сағатқа кейінге қалдыру керек, себебі бұл емдер жалған немесе теріс сынақ нәтижелеріне әкелуі мүмкін. Сабынның немесе кремнің болуы PartoSure сынағына кедергі келтірмеді.

Фармакологиялық агенттер

Әрбір жоғары-теріс сынамаңның (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамаңның (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы келесілерді қоса, 10 биологиялық емес негіздегі кедергі заттерде тексерілген: 17-ОН прогестерон (50 мкг/мл), ампициллин (152 мкмоль/л), цефалексин (337 мкмоль/л), эритромицин (81,6 мкмоль/л), гентамицин (21 мкмоль/л), дексаметазон (1,53 мкмоль/л), магий сульфаты (50 мкг/мл), окситолин (58 мБІРЛІК/мл), тербуталилин (1 мкг/мл) және ритодин (100 мкг/мл). Осы биологиялық емес заттардың ешқайсысы PartoSure сынағына кедергі келтірмеді.

Қынаптық бактериялық патогендер

Әрбір жоғары-теріс сынамаңның (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамаңның (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы гарднерелланы, ақ кандиданы және қынаптық трихомонаданы қоса, 3 қынаптық бактериялық патогендерге тексерілген. Осы қынаптық инфекция патогендерінің ешқайсысы PartoSure сынағына кедергі келтірмеді.

Аналық қан ағу

Сынама алу мақсатында қынаптық тампонда аналық қан ағудың «аз мөлшерді», «бірқалыпты» немесе «көп» деңгейлерін ұсыну үшін әрбір жоғары-теріс сынамаңның (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамаңның (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы қосылған екі төмен үш (3) деңгейдегі оң (10) бөлек аналық қан сынамаңсында тексерілген. Осыған сәйкес, бірқалыпты немесе көп қынаптық қан ағу PartoSure сынақ нәтижесінің өңделуін қиындатып, жалған-оң нәтижелерге әкелуі мүмкін.

Ұрық және зәр

Жоғары-теріс (0,2 нг/мл) сынама және төмен-оң сынама (2,0 нг/мл) ұрықтың 10 бөлек сынама аларында және аналық зәрдің 10 бөлек сынамаңсында тексерілген. Ұрық та, аналық зәр де PartoSure сынамаңсында кедергі көрсетпеді.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. *NH Consensus Statement.* *NH.* 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.* *Obstet Gynecol.* 2012; 119:1308-1316.
- Berghella V, Hayes E, Vasiline J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. no.: CD006843. (Systematic review)

„PartoSure®“ tyrimas

„IN VITRO“ DIAGNOSTIKOS INSTRUKCIJOS

PASKIRTIS

„PartoSure“ tyrimas – tai greitas, neinstrumentinis, kokybinis imunochromatografinis tyrimas, skirtas placentiniam alfa mikroglobulinui-1 (PAMG-1) nėščiosios makšties išskyrose *in vitro* nustatyti. Prietaisas sukurtas kaip pagalbini priemonė, padedanti greitai įvertinti riziką priešlaikinio gimdymo per ≤ 7 arba ≤ 14 dienų nuo nėščiosios nuo priešlaikinio gimdymo ženklais ir simptomais, sveika amniono membrana ir minimaliu gimdos kaklelio (≤ 3 cm) išsiplėtimu cervikovaginalinio mėginio paėmimo laiko, kai mėginys paėmamas tarp 20 savaitės 0 dienų ir 36 savaitės 6 dienų nėštumo laikotarpiu.

TYRIMO SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

Tikslius priešlaikinio gimdymo rizikos vertinimas kliniškai svarbus nėščiosioms, kurioms gresia priešlaikinis gimdymas. Tai ypač aktualu tiek skiriant kortikosteroidus, kurie optimaliai suveikia per 7 dienas nuo to laiko, kai duodama, tiek perkeltiant pacientes į tretinės sveikatos priežiūros centrą, kuriame teikiama neišnešioti kūdikio gimdymo priežiūra. Tik klinikinio vertinimo, įskaitant gimdos kaklelio ilgio ir išsiplėtimo matavimą, nepakanka priešlaikiniam gimdymui prognozuoti.² Taip pat šiuo metu siūlomų biologinių žymeklių tyrimų, pvz., pagrįstų vaisiaus fibronektino nustatymu, priešlaikinio gimdymo prognozavimas labai silpnas.³ Todėl tiksli gimdymo laiko prognozė pacientėms, kurioms gresia priešlaikinis gimdymas, išlieka svarbi klinikinė problema. Stipriai neigiamos arba teigiamos „PartoSure“ tyrimo prognozavimo reikšmės gali leisti laiku identifikuoti pacientes, kurioms gali padėti galimos intervencijos, pvz., priešgimdyvinių kortikosteroidų. Be to, tikslesnis šių pacientų identifikavimas, tikėtina, sumažins išlaidas, susijusias su nereikalinga hospitalizacija, skiriama dėl esamų metodų silpnai teigiamos prognozės reikšmių. Tyrimo rinkinys yra atskira sistema, leidžianti greitai gauti kokybinius rezultatus, nenaudojant papildomų prietaisų ar invazinio tyrimo pasitelkiant skėtikį.

TYRIMO PRINCIPAS

„PartoSure“ tyrimas – foninio srauto imunochromatografinis tyrimas, skirtas žmogaus placentiniam alfa mikroglobulinui-1 (PAMG-1) nustatyti. Tyrimo naudojami monokloniniai antikūnai yra pakankamai jautrus aptikti 1 ng/ml PAMG-1. Tyrimui makšties tamponu imamas cervikovaginalinių išskyros mėginys ištraukiamas į tirpiklį. Tuomet, įmerkus soninio srauto tyrimo juostelę į indelį, nustatoma, ar yra PAMG-1 antigeno. Mėginys teka iš sugeriamojo tampono į nitroceliuliozinę membraną per reakcijos sritį, kurioje yra monokloninių anti-PAMG-1 antikūnų, konjuguotų su auksu dalelėmis. Antigeno ir antikūno kompleksas teka į tyrimo sritį, kurioje jį imobilizuoja antrinis anti-PAMG-1 antikūnas. Dėl šio proceso atsiranda tyrimo linija. Nesurišti antigeno ir antikūno kompleksai toliau teka tyrimo juostele ir juos imobilizuoja antriniai antikūnai. Dėl to atsiranda vidinės kontrolės linija.

REAGENTAI IR KOMPONENTAI

„PartoSure“ tyrimo rinkinį sudaro šie komponentai: „PartoSure“ tyrimo juostelė folijos maišelyje su sausikliu, sterilus makšties tamponas ir plastikinis indelis su tirpikliu (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % „Triton X100“). „PartoSure“ tyrimui atlikti nereikia jokių papildomų medžiagų.

ATSARGUMO PRIEMONĖS IR ĮSPĖJIMAI

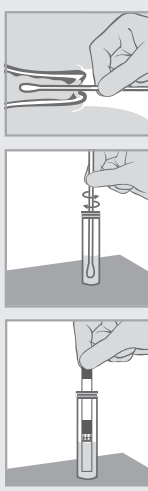
- Draudžiama naudoti kitus tamponus arba tirpiklius, kurie nėra pateikti rinkinyje.
- Mėginys reikia imti prieš imant kultūrų mėginys.
- Makšties mikrobiologinių kultūrų mėginiai dažnai imami taikant agresyvių emimo metodus. Tuomet gali būti nutrinta gimdos kaklelio arba makšties gleivinė ir gali trukti paruošti mėginį.
- Reikia imtis atsargumo priemonių, kad tamponas arba cervikovaginalinės išskyros nebūtų užterštos tepalais arba antiseptikais (pvz., K-Y® arba „Surgilube™“ tepimo žele, „Betadine“ Cleanser®). Šios medžiagos gali trukdyti absorbuoti mėginį tamponu arba „PartoSure“ tyrimo antikūno ir antigeno reakcijai ir rodyti neteisingus tyrimo rezultatus.
- Jei įtariama, kad per 24 valandas pacientė makšties srityje naudojo išviršinę dezinfekavimo priemonę (pvz., „Monistat™“ mikonazolo nitrato kremą), atidėkite mėginio emimą, kol praeis 24 valandos nuo to laiko, kai buvo naudojama išviršinė dezinfekavimo priemonė, nes dėl šių gaminių gali būti rodomi neteisingi rezultatai.
- „PartoSure“ tyrimas neįskaita naudoti moterims, kurioms vidutiniškai arba stipriai pasireiškia kraujavimas iš makšties. Dėl kraujavimo iš makšties gali būti sudėtinga interpretuoti „PartoSure“ tyrimo rezultatus. Tiriant mėginį su vidutiniškai arba stipriai kraujavimu užterštu mėginiumi, galima gauti klaidingai teigiamus rezultatus. Jei po vizualinės apžiūros kyla įtarimų, kad galimas vidutinis arba stiprus kraujavimas iš makšties, rekomenduojama mėginius imti pasibaigus aktyviam kraujavimui iš makšties.
- Mėginių negalima imti iš pacienčių, kurioms įtariama arba nustatyta placentos abrupcija arba perimeja.
- Nenaudokite „PartoSure“ tyrimo pasibaigus galiojimo datai, kuri išspausdinta ant gaminio pakuotės.
- „PartoSure“ tyrimo rinkinio komponentai skirti naudoti vieną kartą.
- Mėginys, kurio neištiriami per 24 valandas, reikia laikyti šaldytuve 2–8 °C temperatūroje ir iširti per penkias dienas nuo paėmimo.
- „PartoSure“ tyrimas skirtas tik *in vitro* diagnostikai ir jokių tyrimo komponentų negalima naudoti viduje.
- Nenaudokite rinkinio, jeigu tampono ar tyrimo juostelės pakuotė pažeista arba ištekėjus tirpiklis.
- Nelankstykite tyrimo juostelės arba folijos maišelio su tyrimo juostele jame – galite pažeisti juostelę ir gauti netikslius rezultatus.
- „PartoSure“ tyrimo rinkinyje yra plastikinis indelis su tirpikliu (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % „Triton X100“). Natrio azidas gali reaguoti su vandentiekio sistemos komponentais ir sudaryti sprogius metalų azidus. Saugokitės, kad nepatektų į akis, ant odos ir drabužių. Įvykus kontaktui su šiais reagentais, paveiktą vietą kruopščiai nuplaukite vandeniu. Jei šį reagentą išmetate, visuomet nuplaukite į kanalizaciją dideliu kiekiu vandens, kad nesusikauptų azidai.
- Imant, tvarkant ir išmetant tyrimo mėginius reikia laikytis saugos priemonių.
- Panaudoti „PartoSure“ tyrimo rinkiniai yra biologiška pavojingi – išmeskite visus komponentus laikydamiesi būtinų atsargumo priemonių.

LAIKYMAS IR STABILUMAS

„PartoSure“ tyrimo rinkinį laikykite saugojimo vietoje 15–25 °C temperatūroje. Tyrimo negalima užšaldyti. Laikant folijos maišelyje rekomenduojamoje temperatūroje, tyrimas stabilus iki ant maišelio nurodytos galiojimo datos. „PartoSure“ tyrimo juostelės reikia panaudoti per šešias (6) valandas nuo to laiko, kai tyrimo juostelė išimama iš folijos maišelio.

KOKYBĖS KONTROLĖ

„PartoSure“ tyrimo juostelėje yra vidinis procedūros kontrolės mechanizmas, užtikrinantis analitinės funkcijas. Vienos arba dviejų linijų pasirodymas tyrimo juostelės rezultatų srityje patvirtina tyrimo procedūros ir komponentų integralumą.



TYRIMO PROCEDŪRA

1. Įmkite tirpiklio indelį už dangtelio ir įsitikinkite, kad visas skystis indelyje yra ant dugno. Atidarykite tirpiklio indelį ir pastatykite jį vertikaliai.
2. Įmdami mėginį iš makšties, naudokite tik sterilų tamponą, pateiktą „PartoSure“ tyrimo rinkinyje. Išimkite tamponą iš pakuotės, kaip nurodyta instrukcijoje ant pakuotės. Negalima nieko liesti tampono galiuku prieš įkišant jį į makštį. Laikykite tamponą už kotelio vidurio, pacientei gulint ant nugaros, atsargiai įkiškite tampono galiuką į makštį, kol pirštais paliesite odą (ne giliau nei 5–7 cm). Ištraukite tamponą iš makšties po 30 sekundžių.
3. Ištraukę tamponą iš makšties, nedelsdami įkiškite galiuką į pateiktą tirpiklio indelį ir skalaukite jį sukdam 30 sekundžių.
4. Ištraukite tamponą iš indelio ir išmeskite.
5. Atplėškite folijos maišelį ties plėšimo išpjomomis ir ištraukite „PartoSure“ tyrimo juostelę.
6. Įkiškite baltą tyrimo juostelės galą (pažymėtas žemyn nukreiptomis rodyklėmis) į indelį su tirpikliu.
7. Ištraukite tyrimo juostelę iš indelio, jeigu aiškiai matomos dvi linijos tyrimo srityje arba lygiai po 5 minučių. Rezultatus nuskaitykite padėje juostelę ant švaraus, sauso, lygaus paviršiaus gerai natūralia arba fluorescencine šviesa apšviestoje vietoje. Teigiama rezultata rodo dvi linijos tyrimo srityje, neigiamą – viena linija tyrimo srityje. Nenuskaitykite ar neinterpretuokite rezultatų praėjus 10 minučių nuo to laiko, kai tyrimo juostelė įmerkta į tyrimo indelį.

Dvi linijos: TEIGIAMAS	Viena linija: NEIGIAMAS	Nėra linijų: NEGALIOJA
Kontrolinė linija ↓ Tyrimo linija	Kontrolinė linija ↓	Tik tyrimo linija
Teigiamas: dvi linijos	Neigiamas: viena kontrolinė linija	Negalioja: nėra linijų arba tik tyrimo linija
Gresiantis gimdymas per ≤ 7 arba ≤ 14 dienų labai tikėtinas	Gresiantis gimdymas per ≤ 7 arba ≤ 14 dienų labai netikėtinas	Rezultatai negalioja; pakartokite tyrimą

Linijų ryškumas gali skirtis; tyrimo rezultatai galioja, net jeigu linijos yra blankios arba nelygios. Neinterpretuokite tyrimo rezultatu, remdamiesi linijų ryškumu.

TYRIMO APBIOJIMAI

- „PartoSure“ tyrimo rezultatai negalima interpretuoti kaip absoliutus proceso, dėl kurio per ≤ 7 arba ≤ 14 dienų nuo mėginio paėmimo įvyks gimdymas, buvimas arba nebuvimo įrodymas.
- „PartoSure“ tyrimo rezultatai visuomet reikia vertinti kartu su pacientės klinikinio vertinimo informacija ir kitomis diagnostinėmis procedūromis, pvz., gimdos kaklelio tyrimu, gimdos aktyvumo vertinimu ir kitų rizikos veiksnių vertinimu.
- Būtina tiksliai vykdyti šias naudojimo instrukcijas – priešingu atveju galima gauti netikslius rezultatus.
- „PartoSure“ tyrimo efektyvumas apibūdinamas naudojant iš makšties ertmės paimtus mėginus. Negalima naudoti iš kitų vietų paimtų mėginių. Nereikalingas tyrimas naudojant skėtikį.
- Kai mėginys paimtas iš pacientės, kurios nėštumo trukmė nepatvirtinta, rezultatus reikia interpretuoti atsargiai.
- „PartoSure“ tyrimo rezultatai yra kokybiniai, o ne kiekybiniai. Negalima interpretuoti kiekybiškai, remiantis tyrimo arba kontrolinės linijos ryškumu.
- „PartoSure“ tyrimą galima naudoti tik pacientėms su priešlaikinio gimdymo požymiais ir simptomais.
- Neteisingus rezultatus galima gauti, jei pacientė naudojo tepalus arba antiseptikus (pvz., K-Y® arba „Surgilube™“ tepimo žele, „Betadine“ Cleanser®).

TIKĖTINOS REIKŠMĖS

„PartoSure“ aptinka žmogaus PAMG-1 pėdsakus. Didesnis nei 1 ng/ml PAMG-1 koncentracija rodo padidėjusią gimdymo per ateinančias 7 dienas riziką, 1 ng/ml galutinė riba buvo patvirtinta atlikus tarptautinius kliniškinius tyrimus keliuose centruose, kurių metu buvo vertinamas PAMG-1 buvimas cervikovaginalinėse išskyrose ir laikotarpio nuo tyrimo iki gimdymo ryšys.

VEIKIMO CHARAKTERISTIKOS

Tikslumas ir atkuriamumas buvo nustatyti pasitelkus tris „PartoSure“ tyrimo partijas trijose numatytuose naudojimo vietose su trimis skirtingomis numatytomis naudotomis kiekvienoje vietoje. Buvo naudoti „PartoSure“ tyrimo septynių skirtingų PAMG-1 koncentracijų, viršijančių aptikimo ribą ir jos nesiekiančių, penki pakartojimai, įskaitant absoliutus nulio (0,0 ng/ml), silpnai neigiamos (0,2 ng/ml), stipriai neigiamos (0,5 ng/ml), aptikimo ribos (1,0 ng/ml), silpnai teigiamos (2,0 ng/ml), ir dvi koncentracijos prietaiso C₅-C₉ intervalė (0,7 ng/ml ir 0,9 ng/ml). Šio tyrimo rezultatai parodė 100 % teigiamas $\leq 0,5$ ng/ml reikšmes ir 100 % teigiamas ≥ 1 ng/ml PAMG-1 lygio numatytųjų naudotojų reikšmes.

„PartoSure“ tyrimo kliniškis efektyvumas buvo nustatytas atlikus tarptautinį tyrimą keliose vietose. Dalyvauti tyrimo buvo pakviestos pacientės, kurioms (i) pasireiškė požymiai, simptomai arba kurios pateikė skundų, verčiančių įtarti priešlaikinį gimdymą, kurioms (ii) buvo 20–36%, nėštumo savaitė ir kurių (iii) membranos buvo kliniškai nepažeistos. Iš viso į galutinę analizę buvo įtrauktos 203 pacientės. Buvo apskaičiuoti toliau nurodyti efektyvumo vertinimai atitinkamais 95 % pasikliutaisiais intervalais:

Efektyvumo matavimas	Gimdymas per	
	≤ 7 dienos	≤ 14 dienų
Jautrumas (SN) (95 % CI)*	80 % (63,1–91,6 %)	63 % (47,4–76,1 %)
Tikslumas (SP) (95 % CI)*	95 % (90,1–97,5 %)	96 % (90,9–98,2 %)
Prognozinė neigiamo tyrimo vertė (NPV) (95 % CI)*	96 % (91,5–98,3 %)	89 % (83,4–93,5 %)
Prognozinė teigiamo tyrimo vertė (PPV) (95 % CI)*	76 % (58,8–88,2 %)	81 % (64,8–92,0 %)

*95 % pasikliutinieji intervalai (CI) apskaičiuoti taikant Clopper-Pearson procedūrą Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

KRYZMINIS REAKTYVUMAS

„PartoSure“ tyrimas įvertintas naudojant potencialiai kryžmiškai reaguojančių baltyminių medžiagų, įskaitant žmogaus chorioninį gonadotropiną, trofoblastinį beta-2 glikoproteiną, žmogaus placentos laktogeną, alfa-fetoproteiną, IGFBP-3 ir žmogaus serumo albuminą, plokštelę, tikintis jų rasti makšties mėginiuose. Keturi (4) pakartojimai kiekvieno mėginio su potencialiai kryžmiškai reaktiviomis medžiagomis buvo tirti naudojant stipriai neigiamą PAMG-1 mėginį (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamą mėginį (2,0 ng/ml), kiekviena potencialiai kryžmiškai reaktivi medžiaga buvo tiriama su didžiausia koncentracija medžiagos, kuri buvo laikoma kliniškai reikšminga. Ne viena iš tirtų potencialiai kryžmiškai reaktivių medžiagų nepasivymėjo kryžminių reaktyvumu su „PartoSure“ tyrimu.

TRUKDŲ TYRIMAI

Tepalai, dezinfekavimo priemonės, antiseptikai, muilai ir kremai Kiekvieno stipriai neigiamo mėginio (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamo mėginio (2,0 ng/ml) keturi (4) pakartojimai buvo tirti su tepimo žele, mikonazolo nitrato dezinfekavimo kremu, antiseptiniu vaikišku, kūno plovimo muilu ir makšties kremu. Visuose stipriai neigiamos koncentracijos pakartojimuose mikonazolo nitratas buvo identifiкуotas teisingai, o silpnai teigiamos koncentracijos pakartojimuose – ne. Naudojant tepimo želę gauti keli tik stipriai neigiamos, tiek silpnai teigiamos koncentracijos pakartojimų neteisingi rezultatai, nors pateikiant neigiamą arba teigiamą rezultata rezultatus buvo teisingas. Naudojant antiseptinį vaikiškį neteisingi buvo visų pakartojimų rezultatai. Todėl reikia imtis atsargumo priemonių, kad tamponas arba cervikovaginalinės išskyros nebūtų užterštos tepalais arba antiseptikais (pvz., K-Y® arba „Surgilube™“ tepimo žele, „Betadine“ Cleanser®). Jei įtariama, kad per 24 valandas pacientė makšties srityje naudojo išviršinę dezinfekavimo priemonę (pvz., „Monistat™“ mikonazolo nitrato kremą), atidėkite mėginio emimą, kol praeis 24 valandos nuo to laiko, kai buvo naudojama, nes dėl šių gaminių gali būti rodomi neteisingi rezultatai. Muilas arba kremas „PartoSure“ tyrimui netrukdo.

Farmakologinės medžiagos

Kiekvieno stipriai neigiamo mėginio (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamo mėginio (2,0 ng/ml) keturi (4) pakartojimai buvo tirti su 10 nebiologinių trukdančių medžiagų, įskaitant: 17-OH progesteroną (50 µg/ml), apiciliną (152 µmol/L), cefaleksiną (337 µmol/L), eritromiciną (81,6 µmol/L), gentamiciną (21 µmol/L), deksametazoną (1,53 µmol/L), magnio sulfatą (50 µg/ml), oksitociną (58 µU/ml), terbutalino (1 mg/ml) ir ritodriną (100 µg/ml). Nė viena iš šių nebiologinių medžiagų „PartoSure“ tyrimui netrukdo.

Makšties bakteriniai patogenai

Kiekvieno stipriai neigiamo mėginio (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamo mėginio (2,0 ng/ml) keturi (4) pakartojimai buvo tirti su 3 makšties bakteriniais patogenais, įskaitant Gardnerella vaginalis, Candida albicans ir Trichomonas vaginalis. Nė vienas iš šių makšties infekcijos patogenų „PartoSure“ tyrimui netrukdo.

Gimdyminis kraujavimas

Kiekvieno stipriai neigiamo mėginio (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamo mėginio (2,0 ng/ml) keturi (4) pakartojimai buvo tirti su 3 makšties gimdyvinio kraujavimo mėginiumi, naudojant tris (3) mažiausių priemaišų lygius, nustatytus reprezentuoti „pėdsakų“, „vidutinių“ arba „stiprų“ gimdyvinio kraujavimo lygius makšties tepinėlyje. Vidutinis arba stiprus kraujavimas iš makšties gali apsunkinti „PartoSure“ tyrimo rezultatų interpretavimą ir rodyti klaidingai teigiamus rezultatus.

Sperma ir šlapimas

Stipriai neigiamas (0,2 ng/ml) mėginys ir silpnai neigiamas mėginys (2,0 ng/ml) buvo tirti su 10 atskiru spermos mėginiumi ir 10 atskirų gimdyvės šlapimo mėginiumi. Nė spermos, nei gimdyvės šlapimo mėginiai „PartoSure“ tyrimui netrukdo.

LITERATŪRA

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

ПРЕДВИДЕНА УПОТРЕБА

PartoSure тестот претставува брз квалитативен имунохроматографски тест без инструменти за *ин vitro* откривање на плацентарен алфа микроглобулин-1 (PAMG-1) во вагиналните секретни кај бремени жени. Средството е дизајнирано како помош за брзо проценување на ризикот од предремно породување во ≤ 7 или ≤ 14 денови од времето на земањето на цервиковагиналниот примерок кај бремна жена со знаци и симптоми на рани и предремни породилни болки, интактни амнионски мембрани, и минимална цервикална дилатација (≤ 3 cm), со бремен примерок помеѓу 20-тата недела, 0 денови и 36-тата недела, 6 денови во бременоста.

РЕЗИМЕ И ОБЈАСНУВАЊЕ НА ТЕСТОТ

Точната проценка на ризикот од предремно породување е клинички многу важно кај бременостите во кои постои закана од предремни породилни болки. Ова е особено точно во однос на внесувањето кортикостероиди, што може да обезбеди оптимален период на придобивка од 7 денови по внесувањето,¹ како и за преносот на пациентите во центар за терцијална нега каде постои можност за обезбедување нега за предреме роденото бебе. Единствено клиничката евалуација, вклучувајќи го мерењето на цервикалната должина и дилатација, не може да обезбеди доволна предвидливост за неодојно блиско породување.² Слично, тековно достапните тестови со биомаркери, како тестовите кои се засноваат на откривање фетален фибронектин, нудат исклучително ниски вредности во однос на предвидувањето на неодојно блиско породување.³ Според тоа, прецизното предвидување на времето за породување кај пациентите кај кои постои закана од предремни породилни болки останува важна клиничка грижа. Високите негативни и позитивни вредности на предвидување овозможени од тестот PartoSure можат да овозможат навремено идентификување на пациентите кои би придобиле од достапните интервенции како антенаталните кортикостероиди. Дополнително, попрецизната идентификација на овие пациенти најверојатно ќе го намали трошокот поврзан со непотребните приманија во болница предизвикани од ниските позитивни вредности на предвидување овозможени од постојните методи. Овој комплет со тест претставува самостоен систем кој овозможува брзи, квалитативни резултати без користење на инструменти или инвазивен преглед со уреди за вагинално раширување.

ПРИНЦИП НА ТЕСТОТ

Тестот PartoSure претставува имунохроматографско испитување со латерален проток дизајниран да го идентификува присуството на човечкиот плацентарен алфа микроглобулин-1 (PAMG-1). Тестот опфаќа моноклонални антитела кои се доволно чувствителни да откријат 1 ng/ml од PAMG-1. За анализа, со помош на вагинално стапче се зема примерок од цервиковагиналниот исцедок и истиот се екстрахира во раствор. Потоа, се открива присуството на PAMG-1 антигенот преку вметнување на тест-лента за латерален проток во шишенцето. Примерокот протекнува од апсорбентното перичне на нитроцелулозна мембрана, поминувајќи низ реактивна зона која содржи моноклонални анти-PAMG-1 антитела конјугирани со златна честичка. Комплексот антиген-антитело протекнува во зоната за тестирање каде се имобилизира со второ анти-PAMG-1 антитело. Овој настан доведува до појавување на тест-линијата на лентата. Неврзаните комплекси на антиген-антитело продолжуваат да протекнуваат долж тест-лентата и се имобилизираат од второ антитело. Овој настан доведува до појава на внатрешната контролна линија.

РЕАГЕНСИ И КОМПОНЕНТИ

Комплетот на тестот PartoSure ги вклучува следните компоненти: PartoSure тест-лента во вреќичката од фолија со сушач, стерилно вагинално стапче, како и пластично шишенце со раствор (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Не се потребни никакви дополнителни материјали за извршување на тестот PartoSure.

МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Забрането е користење на какво било друго стапче или раствор освен обезбедените во комплетот за тест.

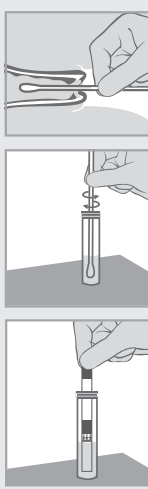
•Мострите треба да се земаат пред земањето на мострите за култура.
Земањето на вагинални мостри за микробиолошки култури најчесто бара агресивни техники на земање кои можат да ја оштетат цервикалната или вагиналната слуз и потенцијално да интерферираат во подготвувањето на примерокот.
•Мора да се внимава да не се контаминира стапчето или цервиковагиналните секретни со лубриканти или антисептици (на пример K-Y® или Surgilube® гел за лубрикација, средство за чистење Betadine®). Овие супстанции можат да интерферираат во апсорпцијата на мострата од страна на стапчето или во реакцијата на антипело-антигенот од тестот PartoSure и може да доведе до невалидни резултати од тест.
•Доколку се сомневате дека пациентот има нанесено средство за локална дезинфекција (на пример Monistat®, крем од миконазол нитрат) во областа на вагината во изминатите 24 часа, одложете го земањето на мострата за 24 часа од нанесувањето на средството за локална дезинфекција, бидејќи овие производи можат да доведат до лажно-негативни резултати од тест.
•Тестот PartoSure не е предвиден за користење кај жени со средно или обилно вагинално крвање. Присуството на вагинално крвање може да придонесе за отежување на толкувањето на резултатот од тестот PartoSure. Тестирање на средно или обилно крвав примерок може да доведе до лажно-негативни резултати. Доколку по визуелниот преглед сте загрижени за присуството на средно или обилна вагинална крв, се препорачува примерокот да биде земен по прекинувањето на активното вагинално крвање.
•Мострите не треба да се земаат од пациенти кај кои постои сомнение или е познато дека имало абрулпција на плацентата или плацентата превија.
•Не го користете тестот PartoSure по датумот на истекување, кој е отпечатан на пакувањето за производот.
•Компонентите од комплетот на тестот PartoSure се единствено за еднократна употреба.
•Мострите кои не се тестираат во рамки на 24 часа од земањето, мора да се складираат во фриџидер на температура од 2° до 8°C и да се тестираат во рамки на пет денови од земањето.
•Тестот PartoSure е предвиден единствено за *ин vitro* дијагностичка употреба и ниту една компонента од тестот не треба да се зема интерно.
•Не го користете комплетот доколку е загорен интегритетот на пакетот кој ги содржи стапчето или тест-лентата или доколку има протечено шишенцето со раствор.
•Не ја виткајте или свиткувајте тест-лентата или вреќичката од фолија во која се наоѓа тест-лентата; доколку го сторите истото може да ја оштетите лентата и тоа да доведе до неточни резултати.
•Комплетот на тестот PartoSure вклучува пластично шишенце со раствор (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₃, 0,01 % Triton X100). Натриум ацетат може да реагира во водоводните цевки и со тоа да формира потенцијално експлозивни металини азиди. Избегнувајте контакт со кожата, очите и облеката. Во случај на контакт со кој било од овие реагенси, измијте ја областа темелно со вода. Доколку го отстранувате овој реагенс, исплакнете го одвојот со големи количества вода за да спречите натапожување на азиди.
•Треба да се почитуваат безбедносните мерки на претпазливост кога се земаат, ракуваат и отстрануваат примероците од тестот.
•Искористените комплекти на тестот PartoSure се биолошки опасни; отстранете ги сите компоненти користејќи ги неопходните мерки на претпазливост.

СКЛАДИРАЊЕ И СТАБИЛНОСТ

Складирајте го комплетот на тестот PartoSure на суво место и температура од 15 до 25°C. Тестот не треба да се замрзнува. Како и складиран во вреќичката од фолија на препорачаната температура, тестот ќе биде стабилен до датумот на истекување кој е отпечатан на вреќичката. Тест-лентата од PartoSure треба да се користи во рамки на шест (6) часа по отстранување на тест-лентата од вреќичката од фолија.

КОНТРОЛА НА КАЛИТЕТ

Тест-лентата од PartoSure содржи внатрешен механизам за процедурална контрола кој осигурува аналитичка функционалност. Појавувањето на една или две линии во зоната за резултати од тест-лентата го потврдува интегритетот на процедурата за тестот и компонентите.



ПРОЦЕДУРА ЗА ИЗВРШУВАЊЕ НА ТЕСТОТ

- Земете го шишенцето со раствор и протресете за да осигурите дека целата содржина се наоѓа на дното. Отворете го шишенцето со раствор и поставете го вертикална положба.
- За да земете примерок од вагината, користете го единствено стерилното стапче кое е обезбедено во комплетот на тестот PartoSure. Отстранете го стапчето од пакетот следејќи ги упатствата на пакувањето. Врвот од стапчето не треба да допре ништо друго пред истото да биде вметнато во вагината. Задржете го стапчето на средина, и додека пациентот е легнат на грб, внимателно вметнувајте го врвот од стапчето во вагината додека прстите не ја допраат кожата (не повеќе од 5-7 cm длабоко). Извлечете го стапчето од вагината откако ќе изминат **30 секунди**.
- Откако ќе го извадите стапчето од вагината, веднаш ставете го врвот во шишенцето со раствор и измијте го стапчето со вртење околу **30 секунди**.
- Отстранете го стапчето од шишенцето и отстранете го истото.
- Отворете ја вреќичката од фолија со кинене на местата со засекувања и извадете ја PartoSure тест-лентата.
- Вметнете го белиот крај од тест-лентата (означен со стрелки кои покажуваат надолу) во шишенцето со раствор.
- Отстранете ја тест-лентата од шишенцето доколку јасно се гледаат две линии во зоната за тестирање или откако точно ќе поминат **5 минути**. Прочитајте ги резултатите така што ќе ја поставите тест-лентата на чиста, сува и рамна површина во околина со добро природно осветлување или флуоресцентно осветлување. Позитивниот резултат се укажува со две линии во зоната за тестирање, додека пак негативниот резултат се укажува со една линија во зоната за тестирање. Не ги читајте или толкувајте резултатите доколку изминале 10 минути по вметнување на тест-лентата во шишенцето.

Две линии: ПОЗИТИВНО	Една линија: НЕГАТИВНО	Нема линии: НЕВАЛИДНО
Контролна линија ↓ Тест-линија	Контролна линија ↓	Единствено тест-линија
Позитивно: Две линии	Негативно: Една контролна линија	Невалидно: Нема линии или единствено тест-линија
Неодојно блиско породување ≤ 7 или ≤ 14 денови е многу веројатно	Неодојно блиско породување ≤ 7 или ≤ 14 денови е многу неверојатно	Резултатите се невалидни; повторно тестирај

Интензитетот на линиите може да варира; резултатот од тестот е валиден дури и доколку линиите се бледи или нерамни. Не го толкувајте резултатот од тестот врз основа интензитетот на линиите.

ОГРАНИЧУВАЊА НА ТЕСТОТ

- Резултатот од тестот PartoSure не треба да се толкува како апсолутен доказ за присуство или отсуство на процес кој може да резултира со породување ≤ 7 или ≤ 14 денови од земањето на мострата.
- Резултатот од тестот PartoSure секогаш треба да се користи во однос на достапните информации од клиничката евалуација на пациентот, како и останатите дијагностички процедури како цервикални прегледи, проена на активната на утерусот и евалуацијата на останатите фактори за ризик.
- Овие упатства за употреба мора точно да се следат; непочитувањето на истите може да доведе до неточни резултати.
- Изведбата на тестот PartoSure се карактеризира од мострите кои се змени од вагиналната празнина. Примероците кои се добиени од други локации не треба да се користат. Не е потребен преглед со уреди за вагинално раширување.
- Резултатите треба да се толкуваат со внимание кога одредена мостра се добива пациент со непотврден период на бременост.
- Резултатите од тестот PartoSure се квалитативни, а не квантитативни. Толкувањето на „не квантитативни“ треба да се извршува врз основа на јачината на тестот или контропните линии.
- Тестот PartoSure единствено треба да се користи кај пациенти со знаци и симптоми на предремни породилни болки.
- Можат да се јават невалидни резултати од тест доколку пациентот користел лубриканти или антисептици (на пример K-Y® или Surgilube® гел за лубрикација, средство за чистење Betadine®).

ОЧЕКУВАНИ ВРЕДНОСТИ

PartoSure открива количини на човечки PAMG-1. Концентрациите од PAMG-1 кои се поголеми од 1 ng/ml укажуваат на зголемен ризик од породување во наредните 7 денови. Граничната вредност од 1 ng/ml е потврдена во меѓународен мулти-центар за клинички испитувања кој ја евалуираше асоцијацијата на PAMG-1 присутни во цервиковагиналниот секрет и временскиот интервал во однос на периодот од тест до достава.

КАРАКТЕРИСТИКИ НА ИЗВЕДБА

Прецизноста и репродуктивноста се утврдени со користење на три лотови од тестот PartoSure во три локации за предвидено користење од страна на три различни предвидени корисници за секоја локација. Користени се пет копии упатуваат на различни PAMG-1 концентрации над и под границијата на откривање на тестот PartoSure, вклучително и апсолутна нула (0,0 ng/ml), нискокопозитивна (0,2 ng/ml), и висококопозитивна (0,5 ng/ml), границата на откривање (1,0 ng/ml), нискокопозитивна (2,0 ng/ml), и две концентрации во рамки на интервал од C₅-C₉₅ за средството (0,7 ng/ml и 0,9 ng/ml). Резултатите од оваа студија демонстрираа 100 % негативни отчитувања при $\leq 0,5$ ng/ml и 100 % позитивни отчитувања при ≥ 1 ng/ml PAMG-1 нивоа кај предвидени корисници.

Клиничката изведба на тестот PartoSure е утврдена во рамки на меѓународна студија со повеќебројни локации. Поканети да учествуваат во испитувањето беа пациенти кои (i) пријавија знаци, симптоми или жалења кои упатуваат на предремни породилни болки, (ii) се наоѓаа помеѓу 20 и 36%, недели од бременоста, и (iii) имаа клинички интактни мембрани. Вкупно, 203 пациенти беа вклучени во финалната анализа. Со соодветните интервали на доверба од 95 %, пресметана е следната проена на изведбата:

Мерење на изведба	Породување за	
	≤ 7 денови	≤ 14 денови
Чувствителност (SN) (95 % CI) ^a	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Специфичност (SP) (95 % CI) ^a	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Негативна предвидлива вредност (NPV) (95 % CI) ^a	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Позитивна предвидлива вредност (PPV) (95 % CI) ^a	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

^a95 % интервали на доверба (CI) пресметано со помош на процедурата на Clopper-Pearson
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

ВКРСТЕНА РЕАКТИВНОСТ

Тестот PartoSure е евалуиран со користење на панел од потенцијално вкрстени реактивни протекни супстанции кои најчесто можат да се најдат во вагиналните мостри, вклучително човечки хорионски гонадотропин, трофанблестичен бета-2 гликопротеин, човечки плацентарен лактоген, алфа-фетопроtein, IGFBP-3, како и човечки серум албумин. Тестирање се четири (4) копии од секој примерок кои содржат потенцијално вкрстени реактивни супстанции со користење на висококопозитивен PAMG-1 примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml). Секоја потенцијална вкрстена реактивна супстанција е тестирана при највисока концентрација на супстанцијата кој се смета за клинички релевантна. Ниту една тестирана потенцијално вкрстени реактивни супстанции демонстрира вкрстена реактивност со тестот PartoSure.

СТУДИИ ЗА ИНТЕРФЕРЕНЦИЈА

Лубриканти, средства за дезинфекција, антисептици, сапуни и креми
Четири (4) копии, секоја со висококопозитивен примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестираани со гел за лубрикација, крема за дезинфекција со миконазол нитрат, антисептично средство за чистење, сапун за тело и вагинален крем. Додека сите висококопозитивни копии се точно идентификувани во присуство на миконазол нитрат, нискокопозитивните копии не се идентификувани. Присуството на гел за лубрикација доведе до неколку невалидни резултати кај висококопозитивни и нискокопозитивни копии, и тоа во случаи кога е пријавен негативен или позитивен резултат, резултатот беше неточен. Присуството на антисептично средство за чистење доведе до невалидни резултати од тест кај сите копии. „Според тоа, мора да се внимава да не се контаминира стапчето или цервиковагиналните секретни со лубриканти или антисептици (на пример K-Y® или Surgilube® гел за лубрикација, средство за чистење Betadine®). Доколку се сомневате дека пациентот има нанесено средство за локална дезинфекција (на пример Monistat®, крем од миконазол нитрат) во областа на вагината во изминатите 24 часа, одложете го земањето на мострата за 24 часа од нанесувањето, бидејќи овие производи можат да доведат до лажно-негативни резултати од тест. Присуството на сапун или крем не покажа интерференција во тестот PartoSure.

Фармаколошки агенси

Четири (4) копии, секоја со висококопозитивен примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестираани со 10 неблокиро засновани супстанции кои предизвикуваат интерференција, вклучително: 17-OH прогестерон (50 µg/ml), ампицилин (152 µmol/L), цефалексин (337 µmol/L), еритромицин (81,6 µmol/L), гентамицин (21 µmol/L), дексаметозон (1,53 µmol/L), магнезиум сулфат (50 µg/ml), окситоцин (58 µg/ml), тербуталин (1 mg/ml) и ритодрин (100 µg/ml). Ниту една од овие неблокиро супстанции изврши интерференција во тестот PartoSure.

Вагинални патогени бактерии

Четири (4) копии, секоја со висококопозитивен примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестираани со 3 вагинални патогени бактерии, вклучително Gardnerella vaginalis, Candida albicans и Trichomonas vaginalis. Ниту една од овие вагинални патогени бактерии изврши интерференција во тестот PartoSure.

Генитално крвање во бременост

На стапчето за земање вагинален примерок, четири (4) копии, секоја со висококопозитивен примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестираани со десет (10) индивидуални примероци од генитално крвање во бременоста во триите (3) нивоа на најниска примеса за кои е утврдено дека претставуваат „мали“, „средни“ и „високи“ нивоа на генитално крвање во бременоста. Средното или обилно вагинално крвање може да придонесе за отежување на толкувањето на резултатот од тестот PartoSure.

Сперма и урина

Висококопозитивен примерок (0,2 ng/ml) и нискокопозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестираани со 10 индивидуални примероци од сперма и 10 индивидуални примероци од урина во бременоста. Ниту спермата ниту уринатата во бременоста не демонстрира интерференција во тестот PartoSure.

БИБЛИОГРАФИЈА

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

PartoSure® -test

GEBRUIKSAANWIJZING VOOR IN-VITRODIAGNOSTISCH GEbruik



BEOOGD GEbruik

De PartoSure-test is een snelle, niet-instrumentele, kwalitatieve immunochromatografische test voor *in-vitro* detectie van placentair alfa-microglobuline-1 (PAMG-1) in vaginale afscheiding van zwangere vrouwen. Het apparaat is bedoeld als hulpmiddel voor een snelle beoordeling van het risico op een premature bevalling binnen ≤ 7 of ≤ 14 dagen vanaf het moment van afname van het cervicovaginaal monster bij zwangere vrouwen met tekenen en symptomen die wijzen op een premature bevalling, met een intact amnionisch membraan en met minimale cervicale dilatatie (≤ 3 cm), waarbij het monster in de periode tussen de 20 weken, 0 dagen en 36 weken, 6 dagen van de zwangerschap is afgenomen.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Een nauwkeurige risicobeoordeling van een premature geboorte is klinisch belangrijk bij zwangerschappen met een dreigende premature bevalling. Dit geldt met name in verband met de toediening van corticosteroiden, die een optimale werking hebben binnen 7 dagen na toediening, maar ook met de overdracht van patiënten naar een tertiair zorgcentrum waarin er voor een premature baby kan worden gezorgd. Alleen een klinische evaluatie, met inbegrip van een meting van de cervixlengte en -dilatatie, geeft niet voldoende informatie over een naderende bevalling. Ook hebben de momenteel beschikbare biomarkertests, zoals de test op basis van de detectie van foetaal fibronectine, zeer lage voorspellende waarden voor een naderende bevalling. Een nauwkeurige voorspelling van het moment van bevallen van patiënten met een dreigende premature bevalling blijft dus een belangrijk klinisch vraagstuk. Dankzij de hoge negatieve en positieve voorspellende waarden van de PartoSure-test kunnen patiënten vroegtijdig worden geïdentificeerd die baat zouden kunnen hebben bij beschikbare interventies, zoals antenatale corticosteroiden. Bovendien zorgt een nauwkeurigere identificatie van deze patiënten naar alle waarschijnlijkheid voor een vermindering van de kosten in verband met onnodige opnames in het ziekenhuis als gevolg van de lage positieve voorspellende waarden van bestaande methodes. De testset is een afzonderlijk systeem voor snelle, kwalitatieve resultaten zonder externe instrumenten of een ingrijpend speculumonderzoek.

UITGANGSPUNEN VAN DE TEST

De PartoSure-test is een immunochromatografische test van het type laterale flow die is ontwikkeld om de aanwezigheid van humaan placentair alfa-microglobuline-1 (PAMG-1) vast te kunnen stellen. Bij de test wordt gebruikgemaakt van monoklonale antistoffen die voldoende gevoelig zijn voor de detectie van 1 ng/ml PAMG-1. Voor de analyse wordt, met behulp van een vaginaal wattenstaafje, een monster van cervicovaginaal afscheiding verzameld, dat vervolgens in een oplosmiddel wordt geëxtraheerd. Daarna wordt de aanwezigheid van PAMG-1-antigen gedetecteerd door een laterale-flowteststrip in de flacon te plaatsen. Het monster stroomt van een absorberende laag naar een nitrocellulosemembraan, via een reactief gebied met monoklonale anti-PAMG-1-antistoffen die zijn geconjugeerd aan een gouddeeltje. Het antigeen-antistofcomplex stroomt naar het testgebied, waar het door een tweede anti-PAMG-1-antistof wordt geïmmobiliseerd. Deze gebeurtenis resulteert in het verschijnen van de testlijn. Niet-gebonden antigeen-antistofcomplexen blijven over de teststrip stromen en worden door een tweede antistof geïmmobiliseerd. Zodoende verschijnt er een interne controlelijn.

REAGENTIA EN COMPONENTEN

De PartoSure-testset bestaat uit de volgende componenten: de PartoSure-teststrip in een folieverpakking met droogmiddel, een steriel vaginaal wattenstaafje met polyester kop en een plastic flacon met een oplosmiddel (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Voor het uitvoeren van de PartoSure-test zijn geen extra materialen nodig.

VOORZORGSMAATREGELEN EN WAARSCHUWINGEN

- Het gebruik van een ander wattenstaafje of oplosmiddel dan het meegeleverde wattenstaafje of oplosmiddel is verboden.
- Er moeten monsters worden afgenomen voorafgaand aan de afname van kweekmonsters.
- Voor het afnemen van vaginale monsters voor microbiologische kweek is vaak een agressieve afname-techniek vereist waarbij cervicaal of vaginaal slijmvlies kan worden afgeschraafd, hetgeen de monsterbereiding kan beïnvloeden.
- Let erop dat het wattenstaafje of de cervicovaginaal afscheiding niet verontreinigd wordt door glycmiddel of ontsmettingsmiddelen (zoals glycmiddel van K-Y® of Surgilube®, of een reinigingsmiddel van Betadine®). Deze stoffen kunnen de absorptie van het monster door het wattenstaafje of de antistof-antigeenreactie van de PartoSure-test beïnvloeden en tot ongediende testresultaten leiden.
- Indien wordt vermoed dat de patiënt in de afgelopen 24 uur een topisch ontsmettingsmiddel (zoals miconazolnitraatcrème van Monistat®) aan het vaginale gebied heeft aangebracht, mag het monster pas na het verstrijken van 24 uur na het aanbrengen van het topische ontsmettingsmiddel worden afgenomen, aangezien deze producten tot foutnegatieve testresultaten kunnen leiden.
- De PartoSure-test is niet bedoeld voor gebruik bij vrouwen met een gemiddelde tot hevige vaginale bloeding. Bij de aanwezigheid van vaginaal bloed kan de PartoSure-test lastiger te interpreteren zijn. Het testen van een monster met een gemiddelde tot grote hoeveelheid bloed kan leiden tot foutpositieve resultaten. Als u zich bij een visuele inspectie zorgen maakt over de aanwezigheid van een gemiddelde of grote hoeveelheid vaginaal bloed, wordt u aangeraden het monster pas af te nemen nadat de actieve vaginale bloeding is gestopt.
- Er mogen geen monsters worden afgenomen van patiënten met een vermoede of bekende placentaloslatie of placenta previa.
- Gebruik de PartoSure-test niet na de uiterste gebruiksdatum, die vermeld staat op de verpakking van het product.
- De componenten van de PartoSure-test zijn bedoeld voor eenmalig gebruik.
- Monsters die niet binnen 24 uur na afname zijn getest, moeten gekoeld (bij 2 °C tot 8 °C) worden bewaard en binnen vijf dagen na afname worden getest.
- De PartoSure-test is uitsluitend bedoeld voor *in-vitro* diagnostisch gebruik en geen enkele component van de test mag inwendig worden gebruikt.
- Gebruik de set niet als de verpakking met het wattenstaafje of de teststrip is beschadigd of als de flacon met het oplosmiddel heeft gelekt.
- Buiig of vouw de teststrip of de folieverpakking met de teststrip niet; dit kan de strip beschadigen en tot onnauwkeurige resultaten leiden.
- De PartoSure-testset bevat een plastic flacon met oplosmiddel (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Natriumazide kan met leidingen reageren en zo potentieel explosieve metaalaziden vormen. Vermijd contact met de huid, ogen en kleding. Bij contact met een van deze reagentia dient u het getroffen gebied grondig met water te wassen. Wanneer u dit reagens afvoert, dient u het afvoerkanal met een grote hoeveelheid water door te spoelen om ophoping van aziden te voorkomen.
- Neem veiligheidsmaatregelen in acht bij het afnemen, verwerken en afvoeren van testmonsters.
- Gebruikte PartoSure-testsets zijn biologisch gevaarlijk; voer daarom alle componenten conform de benodigde voorzorgsmaatregelen af.

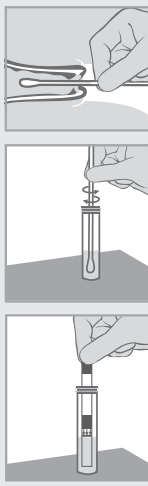
OPSLAG EN STABILITEIT

Bewaar de PartoSure-testset op een droge plek bij een temperatuur van 15 °C tot 25 °C. De test mag niet worden bevroren. Als de test in de folieverpakking wordt bewaard bij de aanbevolen temperatuur, is hij stabiel tot de vervaldatum op de folieverpakking. De PartoSure-teststrip moet binnen zes (6) uur nadat de teststrip uit de folieverpakking is gehaald, worden gebruikt.

KWALITEITSCONTROLE

De PartoSure-teststrip bevat een intern mechanisme voor procedurecontrole dat een analytische functionaliteit garandeert. Met één of twee lijnen in het resultaatgebied van de teststrip wordt de integriteit van de procedure en de componenten bevestigd.

TESTPROCEDURE



1. Pak de flacon met oplosmiddel beet bij de dop en zorg dat alle vloeistof in de flacon naar de bodem is gezakt. Open de flacon met oplosmiddel en zet deze rechtop neer.
2. Gebruik alleen het steriele wattenstaafje met polyester kop dat bij de PartoSure-testset is meegeleverd voor het afnemen van een monster uit de vagina. Haal het wattenstaafje uit de verpakking volgens de instructies op de verpakking. De kop van het wattenstaafje mag nergens mee in contact komen voordat het in de vagina wordt ingebracht. Laat de patiënt op haar rug liggen. Houd het wattenstaafje bij het midden van de schacht vast en breng het uiteindelijk voorzichtig in de vagina in totdat uw vingers contact maken met de huid (maximaal 5-7 cm diep). Trek het wattenstaafje na **30 seconden** terug uit de vagina.
3. Plaats, onmiddellijk nadat de wattenstaafje uit de vagina is gehaald, het uiteinde in de meegeleverde flacon met oplosmiddel en spoel door de flacon **30 seconden** rond te draaien.
4. Haal het wattenstaafje uit de flacon en werp het weg.
5. Scheur de folieverpakking open bij de scheurstrook en haal de PartoSure-teststrip uit de verpakking.
6. Plaats het witte uiteinde van de teststrip (met de pijlen omlaag) in de flacon met oplosmiddel.
7. **Haal de teststrip uit de flacon zodra er duidelijk twee lijnen zichtbaar zijn in het testgebied of na precies 5 minuten.** Lees de resultaten af door de teststrip op een schoon, droog en plat oppervlak onder voldoende natuurlijk licht of een fluorescentielamp te leggen. Een positief resultaat wordt aangeduid met twee lijnen in het testgebied; een negatief resultaat met één lijn in het testgebied. Lees de resultaten niet af en interpreteer deze niet als er 10 minuten zijn verstreken nadat u de teststrip in de flacon hebt geplaatst.

Twee lijnen: POSITIEF	Eén lijn: NEGATIEF	Geen lijnen: ONGELDIG
Controlelijn ↓ Testlijn	Controlelijn ↓	Alleen testlijn
Positief: twee lijnen	Negatief: een controlelijn	Ongeldig: geen lijnen of alleen testlijn
Naderende bevalling binnen ≤ 7 of ≤ 14 dagen is zeer waarschijnlijk	Naderende bevalling binnen ≤ 7 of ≤ 14 dagen is zeer onwaarschijnlijk	Resultaten niet geldig; test opnieuw

De intensiteit van de lijnen kan verschillen. De test is ook geldig als de lijnen vaag of onregelmatig zijn. Baseer uw interpretatie van het testresultaat niet op de intensiteit van de lijnen.

BEPERKINGEN VAN DE TEST

- Het resultaat van de PartoSure-test mag niet worden geïnterpreteerd als absoluut bewijs van de aan- of afwezigheid van een proces dat leidt tot een bevalling ≤ 7 of ≤ 14 dagen na de monsternamening.
- Het resultaat van de PartoSure-test moet altijd worden gebruikt in combinatie met informatie op basis van de klinische evaluatie van de patiënt en andere diagnostische procedures, zoals een cervicaal onderzoek, de beoordeling van de uterine activiteit en de beoordeling van andere risicofactoren.
- Deze gebruiksaanwijzing moet strikt worden opgevolgd; als u dit niet doet, kan dit tot onnauwkeurige resultaten leiden.
- De prestaties van de PartoSure-test zijn gekenmerkt op basis van monsters uit de vaginahalte. Er mogen geen monsters uit andere plekken worden gebruikt. Een speculumonderzoek is niet nodig.
- De resultaten moeten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd wanneer het monster is afgenomen van een patiënt met een onbevestigde zwangerschapsduur.
- De resultaten van de PartoSure-test zijn kwalitatief, niet kwantitatief. Er mag geen kwantitatieve interpretatie worden gegeven op basis van de test- of controlelijnen.
- De PartoSure-test mag alleen worden gebruikt bij patiënten met tekenen en symptomen die wijzen op een premature bevalling.
- Er kunnen ongediende testresultaten optreden als de patiënt een glycmiddel of antisepticum heeft gebruikt (zoals glycmiddel van K-Y® of Surgilube®, of reinigingsmiddel van Betadine®).

VERWACHTE WAARDEN

PartoSure detecteert minimale hoeveelheden humaan PAMG-1. PAMG-1-concentraties die hoger zijn dan 1 ng/ml duiden op een verhoogd risico op een bevalling binnen de komende 7 dagen. De cutoffwaarde van 1 ng/ml is gevalideerd tijdens een internationaal, multicentrisch klinisch onderzoek aangaande de evaluatie van het verband tussen PAMG-1 dat aanwezig was in cervicovaginaal afscheiding en het tijdsinterval van de test tot aan de bevalling.

PRESTATIEKENMERKEN

De nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid zijn vastgesteld met behulp van drie partijen van de PartoSure-test op drie locaties voor het beoogde gebruik door drie verschillende beoogde gebruikers op elke locatie. Er werden vijf herhalingen van zeven verschillende PAMG-1-concentraties boven en onder de detectiegrens van de PartoSure-test gebruikt, met inbegrip van een absolute nulconcentratie (0,0 ng/ml), een laag-negatieve concentratie (0,2 ng/ml), een hoog-negatieve concentratie (0,5 ng/ml), een concentratie gelijk aan de detectiegrens (1,0 ng/ml), een laag-positieve concentratie (2,0 ng/ml) en twee concentraties binnen het C₅-C₉₅-interval van het apparaat (0,7 ng/ml en 0,9 ng/ml). De resultaten van dit onderzoek wezen op 100% negatieve aflezingen bij $\leq 0,5$ ng/ml en 100% positieve aflezingen bij ≥ 1 ng/ml PAMG-1 van beoogde gebruikers.

De klinische prestaties van de PartoSure-test zijn vastgesteld tijdens een internationaal, multicentrisch onderzoek. Patiënten die (i) tekenen, symptomen of klachten hadden die wezen op een premature bevalling, (ii) tussen de 20 en 36^{ste}, weken zwanger waren, en (iii) een klinisch intact membraan hadden, werden uitgenodigd om aan het onderzoek deel te nemen. Er werden in totaal 203 patiënten opgenomen in de uiteindelijke analyse. De volgende geschatte prestaties met een overeenkomend betrouwbaarheidsinterval van 95% werden berekend:

Soort prestatie	Bevalling binnen	
	≤ 7 dagen	≤ 14 dagen
Gevoeligheid (SN) (95% CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specificiteit (SP) (95% CI*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Negatief voorspellende waarde (NPV) (95% CI*)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Positief voorspellende waarde (PPV) (95% CI*)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

* betrouwbaarheidsinterval (CI) van 95% berekend met de Clopper-Pearson-methode Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

KRUISREACTIVITEIT

De PartoSure-test is geëvalueerd met behulp van een panel met potentieel kruisreactieve proteïnestoffen die vaak in vaginale monsters worden gevonden, met inbegrip van humaan chorionisch gonadotropine, trofoblastisch bèta-2 glycoproteïne, humaan placentair lactogeen, alfafoetoproteïne, IGFBP-3 en humaan serumalbumine. Er werden vier (4) herhalingen van elk monster met de potentieel kruisreactieve stof getest met behulp van een hoog-negatief PAMG-1-monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml). Elke potentieel kruisreactieve stof werd getest met de hoogste concentratie van de stof die als klinisch relevant werd beschouwd. Geen van de potentieel kruisreactieve stoffen die werden getest, duidde op kruisreactiviteit met de PartoSure-test.

INTERFERENTIEONDERZOEKEN

Glijmiddelen, ontsmettingsmiddelen, antiseptica, zeep en crèmes Er werden vier (4) herhalingen met elk een hoog-negatief monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml) getest op glijmiddel, ontsmettingscrème op basis van miconazolnitraat, antiseptisch reinigingsmiddel, douchegeel en vaginale crème. Hoewel alle hoog-negatieve herhalingen correct werden geïdentificeerd bij de aanwezigheid van miconazolnitraat, werden de laag-positieve herhalingen niet correct geïdentificeerd. De aanwezigheid van glijmiddel leidde bij zowel hoog-negatieve als laag-positieve herhalingen tot meerdere ongediende resultaten, hoewel het resultaat wel correct was in gevallen waarbij er een negatief of positief resultaat werd gerapporteerd. De aanwezigheid van een antiseptisch reinigingsmiddel leidde bij alle herhalingen tot ongediende testresultaten. Let er daarom op dat het wattenstaafje of de cervicovaginaal afscheiding niet verontreinigd wordt door glijmiddel of ontsmettingsmiddelen (zoals glijmiddel van K-Y® of Surgilube®, of een reinigingsmiddel van Betadine®). Indien wordt vermoed dat de patiënt in de afgelopen 24 uur een topisch ontsmettingsmiddel (zoals miconazolnitraatcrème van Monistat®) aan het vaginale gebied heeft aangebracht, mag het monster pas na het verstrijken van 24 uur na het aanbrengen van het ontsmettingsmiddel worden afgenomen, aangezien deze producten tot foutnegatieve testresultaten kunnen leiden. De aanwezigheid van zeep of crème had geen invloed op de PartoSure-test.

Farmacologische middelen

Er werden vier (4) herhalingen van een hoog-negatief monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml) getest op 10 interfererende stoffen die geen biologische basis hebben, met inbegrip van: 17-OH-progesteron (50 µg/ml), ampicilline (152 µmol/l), cefalexine (337 µmol/l), erythromycine (81,6 µmol/l), gentamicine (21 µmol/l), dexamethason (1,53 µmol/l), magnesiumsulfaat (50 µg/ml), oxytocine (58 µU/ml), terbutaline (1 mg/ml) en ritodrine (100 µg/ml). Geen van deze niet-biologische stoffen had invloed op de PartoSure-test.

Vaginale bacteriële pathogenen

Er werden vier (4) herhalingen van een hoog-negatief monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml) getest op tien (10) afzonderlijke monsters van bloed tijdens de zwangerschap op de drie (3) laagste vermengingsgraden waarvan is vastgesteld dat deze voor een 'minimale', 'gemiddelde' of 'grote' hoeveelheid bloed tijdens de zwangerschap staan op het wattenstaafje voor de vaginale monsterafname. Bij de aanwezigheid van een gemiddelde of grote hoeveelheid vaginaal bloed kan de PartoSure-test daarom lastiger te interpreteren zijn, hetgeen kan leiden tot foutpositieve resultaten.

Bloeding tijdens de zwangerschap

Er werden vier (4) herhalingen van een hoog-negatief monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml) getest op tien (10) afzonderlijke monsters van bloed tijdens de zwangerschap op de drie (3) laagste vermengingsgraden waarvan is vastgesteld dat deze voor een 'minimale', 'gemiddelde' of 'grote' hoeveelheid bloed tijdens de zwangerschap staan op het wattenstaafje voor de vaginale monsterafname. Bij de aanwezigheid van een gemiddelde of grote hoeveelheid vaginaal bloed kan de PartoSure-test daarom lastiger te interpreteren zijn, hetgeen kan leiden tot foutpositieve resultaten.

Sperma en urine

Een hoog-negatief monster (0,2 ng/ml) en een laag-positief monster (2,0 ng/ml) werden getest op 10 afzonderlijke spermamonsters en 10 afzonderlijke monsters met urine tijdens de zwangerschap. Noch sperma, noch urine tijdens de zwangerschap had invloed op de PartoSure-test.

BRONNENLIJST

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
3. Berghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art.Nr.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® -test

INSTRUKSJONER FOR IN VITRO-DIAGNOSTISK BRUK



TILTENKT BRUK

PartoSure-testen er en kvalitativ immunkromatografisk hurtigstest uten bruk av instrumenter til *in vitro*-påvisning av placentalt alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) i vaginalt sekret hos gravide kvinner. Enheten er beregnet på å gi en rask evaluering av risikoen for fødsel før termin i ≤ 7 eller ≤ 14 dager fra tiden for den cervikovaginale prøvetakingen hos gravide kvinner med tegn og symptomer på tidlig fødsel før termin, intakt fosterhinne og minimal cervixdilatasjon (≤ 3 cm), der prøven tas i svangerskapsperioden mellom 20 uker, 0 dager og 36 uker, 6 dager.

SAMMENDRAG OG FORKLARING AV TESTEN

En nøyaktig risikovurdering av fødsel før termin er klinisk signifikant i svangerskap med truet fødsel før termin. Dette er spesielt viktig med hensyn til både administrasjon av kortikosteroider, som har en optimal nytte innen 7 dager fra administrasjon,¹ så vel som overføring av pasienter til et tertiært behandlingssenter som kan ta hånd om fødselen av et prematurt barn. Kun klinisk evaluering, inkludert måling av cervixlengde og -dilatasjon, er ikke en tilstrekkelig indikasjon på nært forestående fødsel.² Likeledes har aktuelle, tilgjengelige biomarkortester, f.eks. basert på påvisning av føtal fibronektin, ekstremt dårlige prediktive verdier for nært forestående fødsel.³ Således er nøyaktig prediksjon av gjenværende tid til fødsel hos pasienter med risiko for fødsel før termin, fortsatt en viktig klinisk bekymring. De høye negative og positive prediktive verdiene av PartoSure-testen kan gi mulighet for en rettidig identifisering av pasienter som kan dra nytte av tilgjengelige intervensjoner, f.eks. antenatale kortikosteroider. Dessuten vil en mer nøyaktig identifisering av disse pasientene sannsynligvis redusere kostnadene knyttet til unødvendige innleggelsesforårsaker av de dårlige positive prediktive verdiene fra eksisterende metoder. Testsettet er et selvstendig system som gir raske, kvalitative resultater uten ekstern instrumentering eller en invasiv spekulumundersøkelse.

TESTPRINSIPPER

PartoSure-testen er en immunkromatografisk analyse med lateral flow beregnet på å identifisere forekomsten av humant placentalt alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1). Testen benytter monoklonale antistoffer som er sensitive nok til å oppdage 1 ng/ml av PAMG-1. Til analysen må det tas en prøve av cervikovaginalt sekret innhentet med en vaginal prøvepinne i et løsemiddel. Forekomst av PAMG-1-antigen påvises deretter ved å sette inn en teststrimmel for lateral flow i prøveglasset. Prøven går gjennom et absorpsjonsfelt i en nitrocellulosemembran, og passerer gjennom et reaktivt område med monoklonale anti-PAMG-1-antistoffer konjugert til en gullpartikkel. Antigen-antistoffkomplekset føres videre til testområdet der det immobiliseres av et annet anti-PAMG-1-antistoff. Dette får teststreken til å vises. Ubundne antigen-antistoff-komplekser videreføres langs teststrimmelen og immobiliseres av et annet antistoff. Dette får den interne kontrollstreken til å vises.

REAGENSER OG KOMPONENTER

PartoSure-testsettet omfatter følgende komponenter: PartoSure teststrimmel i en foliepose med sikkativ, en steril, velurisert vaginal prøvepinne og et prøveglass av plast med løsemiddelløsning (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). Det kreves ingen ytterligere materialer for å utføre PartoSure-testen.

FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

- Det er forbudt å bruke andre prøvepinner eller løsemiddelløsninger enn utstyret som følger med testsettet.
- Prøvene må tas for det tas kulturprøver. Når det tas vaginale prøver til mikrobiologisk dyrkning, er det ofte nødvendig med aggressive prøvetakingsteknikker som kan skade cervikale eller vaginale slimhinner og potensielt påvirke prøveprepareringen.
- Pass på at prøvepinne og cervikovaginalt sekret ikke kontamineres med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube® smøremiddel, Betadine® rensmiddel). Disse stoffene kan forstyrre absorpsjonen av prøven på prøvepinne eller PartoSure-testens antistoff-antigen-reaksjon, og det kan gi ugyldige testresultater.
- Hvis man mistenker at pasienten har brukt et lokalt desinfiseringsmiddel (f.eks. Monistat®, mikonazolnitrakrem) i skjedeområdet de siste 24 timene, må prøvetakingen utsettes til det har gått 24 timer fra påføring av det lokale desinfiseringsmiddelet, siden disse produktene kan føre til falskt negative testresultater.
- PartoSure-testen skal ikke brukes på kvinner med moderate eller store vaginale blødninger. Forekomsten av vaginal blødning kan gjøre det vanskelig å tolke PartoSure-testresultatet. Testing av en moderat til svært blodig prøve kan føre til falskt positive resultater. Hvis du ved en visuell undersøkelse er bekymret for forekomsten av moderat eller mye vaginalt blod, anbefales det at prøven tas etter at den aktive vaginale blødningen har stoppet.
- Prøver skal ikke tas fra pasienter der det er mistanke om eller kjent abruptio placentae eller placenta previa.
- Ikke bruk PartoSure-testen etter utløpsdatoen, som er angitt på produktemballasjen.
- Komponentene i PartoSure-testsettet er kun til engangsbruk.
- Prøver som ikke testes innen 24 timer etter prøvetaking, må oppbevares kjølig ved 2–8 °C og testes innen fem dager etter prøvetaking.
- PartoSure-testen er kun til *in vitro*-diagnostisk bruk, og ingen prøvekomponent er til innvortes bruk.
- Ikke bruk settet hvis emballasjen til prøvepinne eller teststrimmelen er ødelagt, eller hvis prøveglasset med løsemiddel har lekket.
- Ikke bøy eller brett teststrimmelen eller folieposen med teststrimmelen inni. Dette kan skade strimmelen og føre til unøyaktige resultater.
- PartoSure-testsettet inneholder et prøveglass i plast med løsemiddelløsning (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). Natriumazid kan reagere med røppolegget og danne potensielt eksplosive metallazider. Unngå kontakt med hud, øyne og klær. Hvis du kommer i kontakt med noen av disse reagensene, må du vaske området grundig med vann. Hvis du heller ut dette reagenset, må du åpne allsidig skyllles med store mengder vann for å hindre azidoppbygging.
- Følg sikkerhetsreglene ved prøvetaking, håndtering og kassering av prøver.
- Brukte PartoSure-testsett regnes som biologisk farlig avfall. Ta nødvendige forholdsregler når du kasserer komponentene.

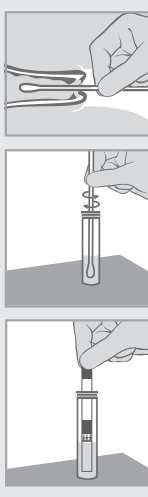
OPPBEVARING OG STABILITET

Oppbevar PartoSure-testsettet på et tørt sted ved 15–25 °C. Testen skal ikke fryses. Ved oppbevaring i folieposen ved anbefalt temperatur er testen stabil frem til utløpsdatoen skrevet på posen PartoSure-teststrimmelen skal brukes innen seks (6) timer etter at teststrimmelen er tatt ut av folieposen.

KVALITETSKONTROLL

PartoSure-teststrimmelen inneholder en intern prosessuell kontrollmekanisme som sikrer analytisk funksjonalitet. Visning av en eller to streker i resultatområdet på teststrimmelen bekrefter at testprosedyren og komponentene fungerer som de skal.

TESTPROSEDYRE



1. Ta tak i lokket på prøveglasset, og se til at all væske har sunket ned til bunnen. Ta av korken på glasset, og sett det i oppreist stilling.
2. Ta en prøve fra skjeden kun ved hjelp av den sterile, vatterte prøvepinne som følger med PartoSure-testsettet. Ta prøvepinne ut av pakken, og følg instruksjonene angitt på emballasjen. Spissen på prøvepinne skal ikke komme i berøring med noe før innføring i skjeden. La pasienten ligge på rygg. Hold i midten av prøvepinne, og for spissen på prøvepinne forsiktig inn i skjeden inntil fingrene berører huden (ikke mer enn 5–7 cm dypt). Trekk ut prøvepinne fra skjeden **etter 30 sekunder**.
3. Etter at prøvepinne er fjernet fra skjeden, skal spissen umiddelbart plasseres i det medfølgende prøveglasset med løsemiddel og fuktes ved å rotere glasset i **30 sekunder**.
4. Fjern prøvepinne fra prøveglasset, og kast den.
5. Riv opp folieposen langs den stiplede linjen, og ta ut PartoSure-teststrimmelen.
6. Sett inn den hvite enden av teststrimmelen (merket med piler som peker nedover) i prøveglasset med løsemiddel.
7. **Ta ut teststrimmelen fra prøveglasset hvis to streker vises tydelig i testområdet, eller etter nøyaktig 5 minutter.** Les av resultatene ved å plassere teststrimmelen på en ren, tørr og flat overflate i et godt opplyst miljø med enten naturlig eller fluorescerende belysning. Et positivt resultat angis av to streker i testområdet, mens et negativt resultat angis med en enkel strek i testområdet. Resultatene skal ikke avleses eller tolkes etter at det har gått mer enn 10 minutter siden teststrimmelen ble satt inn i prøveglasset.

To streker: POSITIV	Én strek: NEGATIV	Ingen streker: UGYLDIG
Kontrollstreke ↓ Teststreke	Kontrollstreke ↓	Kun teststreke
Positiv: To streker	Negativ: Én kontrollstreke	Ugyldig: Ingen streker eller kun teststreke
Forventet fødsel innen ≤ 7 eller ≤ 14 dager er svært sannsynlig	Forventet fødsel innen ≤ 7 eller ≤ 14 dager er svært usannsynlig	Resultater ikke gyldige; test på nytt

Det kan variere hvor tydelig strekene synes. Testresultatet er gyldig selv om strekene er svake eller ujevne. Ikke tolk testresultatet basert på hvor godt strekene synes.

TESTBEGRENSNINGER

- PartoSure-testresultatet må ikke tolkes som absolutt bevis for nærvær eller fravær av en prosess som vil føre til fødsel ≤ 7 eller ≤ 14 dager fra prøvetaking.
- PartoSure-testresultatet skal alltid brukes i forbindelse med informasjon som er tilgjengelig fra den kliniske evalueringen av pasienten og andre diagnostiske prosedyrer, f.eks. undersøkelse av livmorhalsen, vurdering av livmoraktivitet og evaluering av andre risikofaktorer.
- Denne bruksanvisningen må følges nøyaktig. Hvis dette ikke blir gjort, kan det føre til unøyaktige resultater.
- PartoSure-testytelsen er vurdert basert på vaginale prøver. Prøver som tas fra andre steder, skal ikke brukes. En spekulumundersøkelse er ikke nødvendig.
- Resultatet må tolkes forsiktig når en prøve tas fra en pasient der fosteralder er ubekjent.
- PartoSure-testresultater er kvalitative og ikke kvantitative. Det må ikke foretas kvantitativ tolking basert på testens eller kontrollstrekens styrke.
- PartoSure-testen skal kun brukes på pasienter med tegn og symptomer på fødsel før termin.
- Ugyldige testresultater kan forekomme hvis smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube® smøremiddel, Betadine® rensmiddel) er brukt av pasienten.

FORVENTEDE VERDIER

PartoSure oppdager spormengder av humant PAMG-1. PAMG-1-konsentrasjoner større enn 1 ng/ml angir en høyere risiko for fødsel innen de neste 7 dagene. En cutoff på 1 ng/ml ble validert i en internasjonal klinisk multisenterstudie der forbindelsen av PAMG-1 som er til stede i cervikovaginale utsondringer, og testintervallet fra test til fødsel ble evaluert.

YTELSESEGNSKAPER

Presisjon og reproduserbarhet ble bestemt ved hjelp av tre loter av PartoSure-testen ved tre tiltenkte brukssteder på tre forskjellige tiltenkte brukere på hvert sted. Fem replikater med sju forskjellige PAMG-1-konsentrasjoner over og under deteksjonsgrensen for PartoSure-testen ble brukt, inkludert en absolutt null (0,0 ng/ml), en lav-negativ (0,2 ng/ml), en høy-negativ (0,5 ng/ml), deteksjonsgrensen (1,0 ng/ml), en lav-positiv (2,0 ng/ml) og to konsentrasjoner innenfor C₅-C₉₅-intervallet for enheten (0,7 ng/ml og 0,9 ng/ml). Resultatene fra denne studien viste 100 % negative avlesninger ved $\leq 0,5$ ng/ml og 100 % positive avlesninger ved ≥ 1 ng/ml PAMG-1-nivåer hos tiltenkte brukere.

Den kliniske ytelsen av PartoSure-testen ble bestemt i en internasjonal multisenterstudie. Pasienter som (i) rapporterte tegn, symptomer eller plager som antydte fødsel før termin, (ii) var mellom 20 og 36^u, ukers svangerskap og (iii) hadde klinisk intakte membraner, ble invitert til å delta i studien. Totalt ble 203 pasienter inkludert i den endelige analysen. Følgende ytelsestimater med tilsvarende 95 % konfidensintervaller ble beregnet:

Ytelsesmål	Fødsel innen	
	≤ 7 dager	≤ 14 dager
Sensitivitet (SN) (95 % CI) ^a	80 % (63,1 %–91,6 %)	63 % (47,4 %–76,1 %)
Spesifisitet (SP) (95 % CI) ^a	95 % (90,1 %–97,5 %)	96 % (90,9 %–98,2 %)
Negativ prediktiv verdi (NPV) (95 % CI) ^a	96 % (91,5 %–98,3 %)	89 % (83,4 %–93,5 %)
Positiv prediktiv verdi (PPV) (95 % CI) ^a	76 % (58,8 %–88,2 %)	81 % (64,8 %–92,0 %)

^a95 % konfidensintervaller (CI) beregnet via Clopper-Pearson-prosedyren Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* Juli 2015;43(4):395-402.

KRYSSREAKTIVITET

PartoSure-testen ble evaluert ved hjelp av et panel av potensielt kryssreaktive proteinstoffer som var sannsynlige å finne i vaginalprøver, inkludert humant chorionisk gonadotropin, trofoblastisk beta-2-glykoprotein, humant placentalt laktogen, alfa-fetoprotein, IGFBP-3 og humant serumalbumin. Fire (4) replikater av hver prøve med det potensielt kryssreaktive stoffet ble testet ved hjelp av en høy-negativ PAMG-1-prøve (0,2 ng/ml) og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml). Hvert potensielt kryssreaktivt stoff ble testet ved høyeste konsentrasjon av stoffet som ble vurdert klinisk relevant. Ingen av de potensielt kryssreaktive stoffene som ble testet, viste kryssreaktivitet med PartoSure-testen.

INTERFERENSSTUDIER

Smøremidler, desinfiseringsmidler, antiseptiske midler, såper og kremer Fire (4) replikater hver av en høy-negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml) ble testet mot smøremidler, desinfiseringskrem med mikonazolnitratt, antiseptisk rengjøringsmiddel, kroppssåpe og vaginalkrem. Alle høy-negative replikater ble riktig identifisert i nærvær av mikonazolnitratt, lav-positiv replikater ble ikke det. Nærvær av smøremiddel førte til flere ugyldige resultater for både høy-negative og lav-positiv replikater, men i tillegg der et negativt eller positivt resultat ble rapportert, var resultatet riktig. Nærvær av antiseptisk rengjøringsmiddel førte til ugyldige testresultater i alle replikater. Vær derfor ekstra nøye med ikke å kontaminere prøvepinne eller cervikovaginalt sekret med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube® smøremiddel, Betadine® rensmiddel). Hvis man mistenker at pasienten har brukt et lokalt desinfiseringsmiddel (f.eks. Monistat®, mikonazolnitrakrem) i skjedeområdet de siste 24 timene, må prøvetakingen utsettes til det har gått 24 timer fra påføring, siden disse produktene kan føre til falskt negative testresultater. Tilstedeværelsen av såpe eller krem forstyrret ikke PartoSure-testen.

Farmakologiske stoffer

Fire (4) replikater hver av en høy-negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml) ble testet mot 10 ikke-biologiske baserte forstyrende stoffer, inkludert: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicillin (152 µmol/l), cefaleksin (337 µmol/l), erytromycin (81,6 µmol/l), gentamycin (21 µmol/l), deksametason (1,53 µmol/l), magnesiumsulfat (50 µg/ml), oktyocin (58 µU/ml), terbutalin (1 mg/ml) og ritodrin (100 µg/ml). Ingen av disse ikke-biologiske stoffene forstyrret PartoSure-testen.

Vaginale bakterielle patogener

Fire (4) replikater hver av en høy-negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml) ble testet mot 3 vaginale bakterielle patogener, inkludert Gardnerella vaginalis, Candida albicans og Trichomonas vaginalis. Ingen av disse vaginale infeksjonspatogener forstyrret PartoSure-testen.

Blødning hos gravide

Fire (4) replikater hver av en høy-negativ prøve (0,2 ng/ml) og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml) ble testet mot ti (10) individuelle blodprøver av gravide ved de (3) laveste blodingsnivåene bestemt til å representere «små», «moderate» eller «moderate» nivåer av blødning hos gravide på den vaginale prøvepinne. Moderat eller stor vaginal blødning kan derfor gjøre det vanskelig å tolke PartoSure-testresultatet, noe som kan føre til falskt positive resultater.

Sæd og urin

En høy-negativ (0,2 ng/ml) prøve og en lav-positiv prøve (2,0 ng/ml) ble testet mot 10 individuelle prøver av sæd, samt 10 individuelle prøver av urin fra gravide. Verken sæd eller urin fra gravide viste interferens med PartoSure-testen.

BIBLIOGRAFI

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

PRZEZNACZENIE

Test PartoSure to szybki, jakościowy test immunochromatograficzny przeznaczony do detekcji alfa-1 mikroglobuliny płodowej (PAMG-1) w wydzielinie pochwy ciężarnych kobiet w warunkach *in vitro*. Do wykonania testu nie są wymagane dodatkowe urządzenia. Wyrob został opracowany w celu ułatwienia szybkiej oceny ryzyka wystąpienia przedwczesnego porodu w ciągu ≤ 7 lub ≤ 14 dni od pobrania próbki wydzieliny szyjkowo-pochwowej od ciężarnych kobiet z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedwczesnego porodu, nienaruszonymi błonami owodniowymi oraz minimalnym rozszerzeniem szyjki macicy (≤ 3 cm); próbka pobierana jest między 20. tygodniem, 0. dniem a 36. tygodniem, 6. dniem ciąży.

INFORMACJE OGÓLNE I OBJAŚNIENIE TESTU

Dokładna ocena ryzyka przedwczesnego urodzenia dziecka jest klinicznie istotna w przypadku ciąży zagrożonych przedwczesnym porodem. Ma to szczególne znaczenie zarówno w kontekście podawania kortykosteroidów, których optymalne działanie jest obserwowane w ciągu 7 dni od ich przyjęcia¹, jak i w kontekście przeniesienia pacjentki na oddział specjalistyczny, na którym możliwe jest zapewnienie opieki w przypadku przedwczesnego urodzenia niemowlęcia. Sama ocena kliniczna, obejmująca pomiar długości i rozszerzenia szyjki macicy, nie jest wystarczającym czynnikiem prognostycznym przedwczesnego porodu². Aktualnie dostępne badania biomarkerów, takie jak oparte na detekcji fibronektynu płodowej, również mają bardzo małą wartość prognostyczną³. Z tego względu dokładne przewidzenie terminu porodu u pacjentek z ciążą zagrożoną przedwczesnym porodem pozostaje ważnym problemem klinicznym. Silnie ujemne i dodatnie wartości predykcji testu PartoSure mogą umożliwić wczesną identyfikację pacjentek, które mogłyby skorzystać z dostępnych metod leczenia, takich jak podawanie kortykosteroidów w okresie przedporodowym. Ponadto bardziej precyzyjna identyfikacja takich pacjentek prawdopodobnie zmniejszy koszty związane z niepotrzebnym przyjmowaniem pacjentek do szpitala, które są spowodowane przez słabe dodatnie wartości predykcji istniejących metod. Zestaw testu to odrębny system, który umożliwia szybkie uzyskanie wyników jakościowych bez konieczności używania zewnętrznych urządzeń lub wykonywania inwazyjnego badania wzmierzkiem.

ZASADA TESTU

Test PartoSure to immunochromatograficzny test boczego przepływu przeznaczony do wykrycia obecności ludzkiej alfa-1 mikroglobuliny płodowej (PAMG-1). W teście wykorzystywane są przeciwciała monoklonalne o czułości umożliwiającej wykrycie PAMG-1 w stężeniu 1 ng/ml. Do wykonania testu wymagana jest próbka wydzieliny szyjkowo-pochwowej pobrana za pomocą wymazówki do pochwy i ekstrahowana do rozcieńczalnika. Obecność antygenu PAMG-1 jest następnie wykrywana poprzez wprowadzenie testu paskowego boczego przepływu do folki. Próbkę przepływa od wkładki chłonnej do membrany nitrocelulozowej, przechodząc przez obszar reaktywny, w którym znajdują się przeciwciała monoklonalne anti-PAMG-1 skoniugowane z cząsteczką złota. Kompleks antygen-przeciwciała przepływa do obszaru testowego, w którym jest immobilizowany przez drugie przeciwciała anti-PAMG-1. Powoduje to pojawienie się linii testowej. Niezwiązane kompleksy antygen-przeciwciała dalej przepływają przez pasek testowy i są immobilizowane przez drugie przeciwciała. Powoduje to pojawienie się linii odpowiadającej kontroli wewnętrznej.

ODCZYNNIKI I ELEMENTY

Zestaw testowy PartoSure zawiera następujące elementy: pasek testowy PartoSure w foliowej zaszetce ze środkami czyszczącymi, jałowa wymazówka kłaczkowa do pochwy i folka z tworzywa sztucznego zawierająca roztwór rozcieńczalnika (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Do przeprowadzenia testu PartoSure nie są wymagane żadne dodatkowe materiały.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I OSTRZEŻENIA

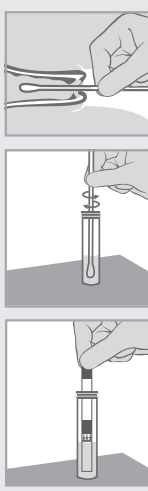
- Użyj wymazówki lub roztworu rozcieńczalnika innego niż ten, który został dołączony do zestawu testowego jest surowo wzbronione.
- Próbki należy pobierać przed pobraniem próbek do kultury mikrobiologicznych.
- Pobieranie próbek wydzieliny pochwy w celu założenia kultury mikrobiologicznych często wymaga zastosowania agresywnych technik pobierania, które mogą spowodować zeskrobienie śluzówki szyjki macicy lub pochwy i potencjalnie wpłynąć na przygotowanie próbki.
- Należy uważać, aby nie zanieczyścić wymazówki lub wydzieliny szyjkowo-pochwowej żelami nawilżającymi lub środkami antyseptycznymi (np. żelem nawilżającym K-Y[®] lub Surgilube[®], środkiem czyszczącym Betadine[®]). Substancje te mogą wpłynąć na wchłanianie próbki przez wymazówkę lub na reakcję przeciwciała-antygenu testu PartoSure i spowodować otrzymanie nieprawidłowych wyników.
- Jeśli istnieje podejrzenie, że w ciągu ostatnich 24 godzin pacjentka posmarowała obszar pochwy środkiem odkażającym do stosowania miejscowego (np. Monistat[®], krem zawierający mikonazol), nie należy pobierać próbki, dopóki nie upłyną 24 godziny od momentu zaaplikowania takich produktów, gdyż mogą one powodować otrzymanie fałszywie ujemnych wyników testu.
- Testu PartoSure nie należy wykonywać u kobiet, u których występuje umiarkowane lub ciężkie krwawienie z pochwy. Obecność krwawienia z pochwy może spowodować trudności w interpretacji wyniku testu PartoSure. Przebicie takich próbek może spowodować otrzymanie fałszywie dodatnich wyników. Jeśli po badaniu wzrokowym zaistnieje podejrzenie występowania umiarkowanego lub ciężkiego krwawienia z pochwy, zalecane jest pobranie próbki po jego ustąpieniu.
- Nie należy pobierać próbek od pacjentek w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia przedwczesnego odklejenia łożyska lub łożyska przodującego.
- Nie należy używać testu PartoSure po upłynięciu daty ważności, która jest wydrukowana na opakowaniu produktu.
- Elementy testu PartoSure są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.
- Próbki, które nie zostaną przebadane w ciągu 24 godzin od pobrania należy przechowywać w warunkach chłodniczych w temperaturze od 2° do 8°C i przebadać w ciągu pięciu dni od pobrania.
- Test PartoSure jest przeznaczony do diagnostyki *in vitro*, zatem element testu nie powinien być stosowany wewnętrznie.
- Nie należy używać zestawu, jeśli została naruszona integralność wymazówki lub opakowania paska lub jeśli wyciekła zawartość folki z rozcieńczalnikiem.
- Nie należy zginać ani składać paska testowego lub foliowej zaszetki z paskiem testowym; nieprzestrzeganie tego zalecenia może doprowadzić do uzyskania nieprawidłowych wyników.
- Zestaw testu PartoSure zawiera folkę z tworzywa sztucznego z roztworem rozcieńczalnika (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Azydek sodu może reagować z elementami kanalizacji, tworząc potencjalnie wybuchowe azydki metali. Należy unikać kontaktu ze skórą, oczami i odzieżą. W przypadku kontaktu z którymkolwiek z odczynników należy dokładnie spłukać skażony obszar wodą. Podczas użycia tego odczynnika należy zawsze obficie przepłukać kanalizację wodą, aby uniknąć gromadzenia się azydów.
- Podczas pobierania próbek, obchodzenia się z nimi oraz ich użycia należy przestrzegać środków bezpieczeństwa.
- Użyte zestawy testu PartoSure stanowią zagrożenie biologiczne; wszystkie elementy zestawu należy zutylizować, przestrzegając odpowiednich środków ostrożności.

PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ

Zestaw testu PartoSure należy przechowywać w suchym miejscu w temperaturze od 15 do 25°C. Nie zamrażać testu. Test przechowywany w foliowej zaszetce w zalecanej temperaturze zachowuje stabilność do upłynięcia daty ważności wydrukowanej na zaszetce. Paski testowe PartoSure należy zużyć w ciągu sześciu (6) godzin od wyjścia go z foliowej zaszetki.

KONTROLA JAKOŚCI

Pasek testowy PartoSure zawiera wewnętrzny mechanizm kontroli procedury, który zapewnia poprawne działanie testu analitycznego. Pojawienie się jednej lub dwóch linii w obszarze wników paska testowego potwierdza integralność procedury i elementów testu.



PROCEDURA TESTOWA

- Podnieś folkę z rozcieńczalnikiem za korek i upewnij się, że cała ciecz, która znajduje się w folce, spłynęła na dno. Otwórz folkę zawierającą rozciezczalnik i umieść ją w pozycji pionowej.
- Do pobrania próbki z pochwy należy używać wyłącznie jałowej wymazówki kłaczkowej do pochwy dołączonej do zestawu testu PartoSure. Wyciągnij wymazówkę z opakowania i postępuj zgodnie z instrukcjami umieszczonymi na opakowaniu. Należy uważać, aby nie dotknąć niczego końcówki wymazówki przed włożeniem jej do pochwy. Gdy pacjentka będzie leżeć na plecach, przyciskając wymazówkę za środek trzonka, ostrożnie wsuń końcówkę wymazówki do pochwy, do momentu, aż palce zetkną się ze skórą (nie głębiej niż na 5–7 cm). **Po 30 sekundach** wyświń wymazówkę z pochwy.
- Po wyciągnięciu wymazówki z pochwy natychmiast umieść jej końcówkę w dołączonej folce zawierającej rozciezczalnik i wypłucz ją, obracając folkę przez **30 sekund**.
- Wyciągnij wymazówkę z folki i zutylizuj ją.
- Otwórz foliową zaszetkę, pociągając za nacięcie, i wyciągnij pasek testowy PartoSure.
- Wsuń biały koniec paska testowego (oznaczony strzałkami skierowanymi w dół) do folki z rozciezczalnikiem.
- Wyciągnij pasek testowy z folki, jeśli w obszarze testowym wyraźnie widoczne są dwie linie lub po upłynięciu 5 minut.** Odczytaj wyniki, umieszczając pasek testowy na czystej, suchej powierzchni w dobrze oświetlonym (światłem naturalnym lub sztucznym) otoczeniu. Dwie linie w obszarze testowym oznaczają wyniki dodatni, natomiast pojedyncza linia w obszarze testowym oznacza wynik ujemny. Nie należy odczytywać lub interpretować wyników, jeśli od włożenia paska testowego do folki upłynęło ponad 10 minut.

Dwie linie: DODATNI	Jedna linia: UJEMNY	Brak linii: NIEPRAWIDŁOWY
Linia kontrolna ↓ Linia testowa	Linia kontrolna ↓	Tylko linia testowa
Dodatni: dwie linie	Ujemny: jedna linia kontrolna	Nieprawidłowy: brak linii lub tylko linia testowa
Ryzyko porodu w ciągu ≤ 7 lub ≤ 14 dni jest wysoce prawdopodobne	Ryzyko porodu w ciągu ≤ 7 lub ≤ 14 dni jest bardzo mało prawdopodobne	Wynik nieważny; powtórz test

Intensywność linii może się różnić; wynik testu jest ważny, nawet jeśli linie są blade lub niejednolite. Nie należy interpretować wyniku testu na podstawie intensywności linii.

OGROaniczenia TESTU

- Wyniku testu PartoSure nie należy traktować jako bezwzględnie dowodu na obecność lub nieobecność procesu, który doprowadzi do porodu w ciągu ≤ 7 lub ≤ 14 dni od pobrania próbki.
- Wynik testu PartoSure należy zawsze interpretować w połączeniu z informacjami uzyskanymi podczas oceny klinicznej pacjentki oraz innych procedur klinicznych, takich jak badanie szyjki macicy, ocena aktywności skurczowej macicy oraz ocena innych czynników ryzyka.
- Należy ściśle przestrzegać niniejszej instrukcji obsługi; niezastosowanie się do tego wymogu może spowodować otrzymanie nieprawidłowych wyników.
- Wydatność testu PartoSure oceniono na podstawie próbek pobranych z jamy pochwy. Nie należy używać próbek pobranych z innych miejsc. Nie jest wymagane wykonywanie badania wzmierzkiem.
- Należy zachować ostrożność w interpretacji wyników, jeśli próbkę pobrano od pacjentki, u której nie potwierdzono wieku ciąży.
- Wyniki testu PartoSure są jakościowe, a nie ilościowe. Nie należy dokonywać interpretacji ilościowej na podstawie intensywności linii testowej lub kontrolnej.
- Test PartoSure należy wykonywać wyłącznie u pacjentek z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi porodu przedwczesnego.
- Możliwe jest otrzymanie nieprawidłowych wyników, jeśli pacjentka używała żeli nawilżających lub środków antyseptycznych (np. żelu nawilżającego K-Y[®] lub Surgilube[®], środka czyszczącego Betadine[®]).

OCZEKIWANE WARTOŚCI

Test PartoSure wykrywa śladowe ilości ludzkiego białka PAMG-1. Stężenie białka PAMG-1 przekraczające wartość 1 ng/ml oznacza podwyższone ryzyko porodu w ciągu kolejnych 7 dni. Punkt odcięcia równy 1 ng/ml zwalidowano w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu klinicznym, oceniając wiązanie białka PAMG-1 obecnego w wydzielinie szyjkowo-pochwowej oraz czas od wykonania testu do otrzymania wyniku.

CHARAKTERYSTYKA TESTU

Precyzję i powtarzalność określono za pomocą trzech serii testu PartoSure w trzech docelowych ośrodkach przez trzech różnych, docelowych użytkowników w każdym ośrodku. Wykorzystywano pięć powtórzeń siedmiu różnych stężeń białka PAMG-1, powyżej i poniżej granicy wykrywalności testu PartoSure, w tym próbkę o stężeniu równym zero (0,0 ng/ml), słabo ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml), silnie ujemnym stężeniu (0,5 ng/ml), o stężeniu równym granicy wykrywalności (1,0 ng/ml), słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) oraz dwóch stężeniach w przedziale C₅-C₉ dla wyrobu (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Otrzymało 100% ujemnych odczytów dla próbek o stężeniu $\leq 0,5$ ng/ml oraz 100% dodatnich odczytów dla próbek o stężeniu białka PAMG-1 ≥ 1 ng/ml.

Wydatność kliniczną testu PartoSure oceniono w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu. Do badania zaproszono pacjentki, które (i) zgłaszały objawy przedmiotowe, podmiotowe lub skarżyły się na dolegliwości sugerujące ryzyko przedwczesnego porodu, (ii) były między 20. a 36. tygodniem ciąży i (iii) w badaniu klinicznym nie stwierdzono u nich naruszenia błon. Ogółem do końcowej analizy włączono 203 pacjentki. Obliczono poniższe dane szacunkowe dotyczące wydatności testu z odpowiednimi 95-procentowymi przedziałami ufności:

Miara wydajności	Poród w ciągu	
	≤ 7 dni	≤ 14 dni
Czułość (SN) (95% CI)*	80% (63,1%–91,6%)	63% (47,4%–76,1%)
Swoistość (SP) (95% CI)*	95% (90,1%–97,5%)	96% (90,9%–98,2%)
Wartość predykcja ujemna (NPV) (95% CI)*	96% (91,5%–98,3%)	89% (83,4%–93,5%)
Wartość predykcja dodatnia (PPV) (95% CI)*	76% (58,8%–88,2%)	81% (64,8%–92,0%)

*95-procentowe przedziały ufności (CI) obliczone metodą Cloppera-Pearsona
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med*. Lipiec 2015;43(4):395-402.

REAKTYWNOŚĆ KRZYŻOWA

Test PartoSure oceniono za pomocą panelu substancji białkowych, takich jak ludzka gonadotropina kosmówkowa, beta-2 glikoproteina trofoblastyczna, ludzki laktożen łożyskowy, alfa-fetoproteina, białko IGFBP-3 i ludzka albumina surowicy, które potencjalnie mogłyby wykazywać reaktywność krzyżową i mogą znajdować się w próbkach pobranych z pochwy. Przebiedzano cztery (4) powtórzenia każdej próbki zawierającej substancję, która potencjalnie mogłaby wykazywać reaktywność krzyżową, używając próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) białka PAMG-1 oraz o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml). Każda substancja, która potencjalnie mogłaby wykazywać reaktywność krzyżową, przebadano w najwyższym stężeniu, które było uważane za klinicznie istotne. Żadna z przebadanych substancji, które potencjalnie mogłyby wykazywać reaktywność krzyżową, nie wykazywała reaktywności krzyżowej z testem PartoSure.

BADANIA SUBSTANCJI ZAKŁÓCAJĄCYCH

Żele nawilżające, środki dezynfekujące, środki antyseptyczne, mydła i kremy (4) powtórzenia próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbki o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) przebadano pod kątem wpływu na wyniki dodatku żelu nawilżającego, kremu dezynfekującego zawierającego mikonazol, środka antyseptycznego, mydła do mycia ciała oraz kremu dopochwowego. Wszystkie powtórzenia próbki o silnie ujemnym stężeniu zostały prawidłowo zidentyfikowane w obecności mikonazolu, natomiast powtórzenia próbki o słabo dodatnim stężeniu nie zostały zidentyfikowane. Obecność żelu nawilżającego spowodowała otrzymanie kilku nieprawidłowych wyników zarówno dla powtórzeń próbki o silnie ujemnym stężeniu, jak i dla próbki o słabo dodatnim stężeniu, natomiast w przypadku, gdy zaraportowano wynik ujemny lub dodatni, był on poprawny. Obecność środka antyseptycznego spowodowała otrzymanie nieprawidłowych wyników we wszystkich powtórzeniach. Z tego względu należy uważać, aby nie zanieczyścić wymazówki ani wydzieliny szyjkowo-pochwowej żelami nawilżającymi lub środkami antyseptycznymi (np. żelem nawilżającym K-Y[®] lub Surgilube[®], środkiem czyszczącym Betadine[®]). Jeśli istnieje podejrzenie, że w ciągu ostatnich 24 godzin pacjentka posmarowała obszar pochwy środkiem odkażającym do stosowania miejscowego (np. Monistat[®], krem zawierający mikonazol), nie należy pobierać próbki, dopóki nie upłyną 24 godziny od momentu zaaplikowania takich produktów, gdyż mogą one powodować otrzymanie fałszywie ujemnych wyników testu. Obecność mydła lub kremu nie wpływała na wynik testu PartoSure.

Środki farmakologiczne

Cztery (4) powtórzenia próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbki o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) przebadano pod kątem wpływu na wyniki 10 niebiologicznych substancji zakłócających, takich jak: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicylina (152 µmol/l), cefaleksyna (337 µmol/l), erytromycyna (81,6 µmol/l), gentamycyna (21 µmol/l), deksametazon (1,53 µmol/l), siarczan magnezu (50 µg/ml), oksytocyna (58 µU/ml), terbutalina (1 mg/ml) i ritodryna (100 µg/ml). Żadna z powyższych substancji niebiologicznych nie wpływała na wynik testu PartoSure.

Patogeny bakteryjne pochwy

Cztery (4) powtórzenia próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbki o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) przebadano pod kątem wpływu na wyniki 3 patogenów bakteryjnych pochwy, takich jak Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas vaginalis. Żaden z tych patogenów występujących podczas zakażenia pochwy nie wpływał na wynik testu PartoSure.

Krwawienie z pochwy

Cztery (4) powtórzenia próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbki o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) przebadano pod kątem wpływu krwi na wymazówkę do pochwy na wyniki, używając dziesięciu (10) odrębnych próbek krwi matki, które zmieszano w taki sposób, aby reprezentowały trzy (3) poziomy krwawienia z pochwy: „śladowe, umiarkowane” lub „ciężkie”. Umiarkowane lub ciężkie krwawienie z pochwy może spowodować trudności w interpretacji wyników testu PartoSure i prowadzić do otrzymania fałszywie dodatnich wyników.

Nasienie i mocz

Próbki o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbki o słabo dodatnim stężeniu (2,0 ng/ml) przebadano pod kątem wpływu nasienia i moczu na wyniki, używając 10 odrębnych próbek nasienia oraz 10 odrębnych próbek moczu matki. Nie wykazano wpływu nasienia i moczu na wyniki testu PartoSure.

BIBLIOGRAFIA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. *NH Consensus Statement: NIH*, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Berghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

Teste PartoSure®

INSTRUÇÕES PARA USO EM DIAGNÓSTICO *IN VITRO*



USO PREVISTO

O teste PartoSure é um teste imunocromatográfico qualitativo e rápido, não instrumentado, para a detecção *in vitro* de alfa-microglobulina-1 placentária (PAMG-1) em secreções vaginais de mulheres grávidas. O dispositivo foi feito como auxílio para avaliar rapidamente o risco de parto prematuro em ≤ 7 ou ≤ 14 dias a partir da coleta de amostra cervicovaginal em gestantes com sinais e sintomas de parto prematuro, membranas amnióticas íntactas e dilatação cervical mínima (≤ 3 cm), amostrados entre 20 semanas, 0 dias e 36 semanas, 6 dias de gestação.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

Uma avaliação precisa do risco de parto prematuro é clinicamente significativa em gestações com risco de trabalho de parto prematuro. Esta afirmação é particularmente verdadeira no que diz respeito à administração de corticosteróides, que têm um benefício ideal dentro de 7 dias após a administração, bem como a transferência de pacientes para um centro de atendimento terciário capaz de cuidar do nascimento de um bebê prematuro. Apenas a avaliação clínica, incluindo a medida do comprimento e dilatação cervical, não é suficiente para prevenir um parto iminente.² Da mesma forma, os testes biomarcadores disponíveis no momento, como os testes baseados na detecção de fibronectina fetal, têm valores preditivos extremamente baixos de um parto iminente.³ Assim, a previsão precisa do tempo até o parto em pacientes com risco de trabalho de parto prematuro continua sendo uma preocupação clínica importante. Os altos valores preditivos negativos e positivos do teste PartoSure podem permitir a identificação oportuna de pacientes que se beneficiariam de intervenções disponíveis, como os corticosteróides antenatais. Além disso, uma identificação mais precisa desses pacientes provavelmente reduzirá os custos associados a internações desnecessárias causadas pelos valores preditivos positivos insatisfatórios dos métodos existentes. O kit de teste é um sistema autônomo que fornece resultados rápidos e qualitativos sem instrumentação externa ou exame especial invasivo.

PRINCÍPIO DO TESTE

O teste PartoSure é um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral feito para identificar a presença de alfa-microglobulina-1 placentária humana (PAMG-1). O teste emprega anticorpos monoclonais suficientemente sensíveis para detectar 1 ng/mL de PAMG-1. Para a análise, uma amostra de secreção cervicovaginal coletada por esfregaço vaginal é extraída em um solvente. Então, a presença do antígeno PAMG-1 é detectada inserindo uma tira do teste de fluxo lateral no frasco. A amostra flui de uma almofada absorvente para uma membrana de nitrocelulose, passando por uma área reativa que contém anticorpos monoclonais anti-PAMG-1 conjugados a uma partícula de ouro. O complexo antígeno-anticorpo flui para a região do teste onde é imobilizado por um segundo anticorpo anti-PAMG-1. Este evento leva ao aparecimento da linha do teste. Os complexos antígeno-anticorpo não ligados continuam a fluir ao longo da tira e são imobilizados por um segundo anticorpo. Isso leva ao aparecimento da linha de controle interno.

REAGENTES E COMPONENTES

O kit do teste PartoSure inclui os seguintes componentes: a tira do teste PartoSure em uma bolsa de alumínio com dessecante, um cotonete vaginal floculado estéril e um frasco de plástico com solução solvente (NaCl a 0,9%, NaN₃ a 0,05%, Triton X100 a 0,01%). Nenhum material adicional é necessário para realizar o teste PartoSure.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

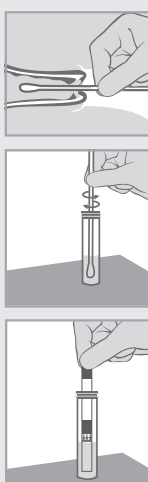
- É proibida a utilização de qualquer cotonete ou solução solvente que não seja a fornecida com o kit do teste.
- As amostras devem ser coletadas antes da coleta das amostras de cultura. A coleta de amostras vaginais para cultura microbiológica costuma requerer técnicas de coleta agressivas que podem causar desgaste na mucosa cervical ou vaginal e podem potencialmente interferir na preparação da amostra.
- Deve-se ter cuidado para não contaminar o cotonete ou secreções cervicovaginais com lubrificantes ou antissépticos (por exemplo, KY® ou gel lubrificante Surgilube®, limpador Betadine®). Estas substâncias podem interferir com a absorção da amostra pelo cotonete ou com a reação antígeno-anticorpo do teste PartoSure e levar a resultados inválidos do teste.
- Se houver suspeita de que a paciente tenha aplicado um desinfetante tópico (por exemplo, Monistat®, creme de nitrato de miconazol) na área vaginal dentro de 24 horas, atrase a coleta de amostras em até 24 horas após a aplicação do desinfetante tópico, pois esses produtos podem levar a resultados falso-negativos do teste.
- O teste PartoSure não se destina a mulheres com sangramento vaginal moderado ou grave. A presença de sangramento vaginal pode contribuir para dificultar a interpretação do resultado do teste PartoSure. Testar uma amostra de sangue de moderada a grave pode levar a resultados falso-positivos. Se, após um exame visual, estiver preocupada com a presença de sangue vaginal moderado ou grave, recomenda-se que a amostra seja colhida após a cessação do sangramento vaginal ativo.
- As amostras não devem ser obtidas de pacientes com suspeita ou conhecido descolamento de placenta prematuro ou prévio.
- Não use o Teste PartoSure após a data de validade, que está impressa na embalagem do produto.
- Os componentes do kit do teste PartoSure são apenas para uso único.
- As amostras não testadas dentro de 24 horas após a coleta devem ser armazenadas refrigeradas entre 2° e 8°C e testadas dentro de cinco dias após a coleta.
- O teste PartoSure destina-se apenas para uso em diagnóstico *in vitro* e nenhum componente do teste deve ser usado internamente.
- Não utilize o kit se a integridade da embalagem do cotonete ou da tira estiverem comprometidas ou se o frasco do solvente tiver vazado.
- Não curve nem dobre a tira do teste ou a bolsa de alumínio com a tira; isso pode danificar a tira e levar a resultados imprecisos.
- O kit do teste PartoSure inclui um frasco de plástico com solução de solvente (NaCl a 0,9%, NaN₃ a 0,05%, Triton X100 a 0,01%). A azida sódica pode reagir com o encaixe formando azidas metálicas potencialmente explosivas. Evite contato com a pele, olhos e roupas. Em caso de contato com qualquer um desses reagentes, lave bem a área com água. Se descartar este reagente, lave sempre o ralo com grandes volumes de água para evitar o acúmulo de azida.
- Precauções de segurança devem ser observadas ao coletar, manusear e descartar amostras de teste.
- Os kits de teste PartoSure usados são de risco biológico; descarte todos os componentes tomando as precauções necessárias.

ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Armazene o kit do teste PartoSure em um local seco entre 15 e 25°C. O teste não deve ser congelado. Quando armazenado na bolsa de alumínio na temperatura recomendada, o teste é estável até a data de validade impressa na bolsa. A tira do teste PartoSure deve ser usada dentro de seis (6) horas após sua remoção da bolsa de alumínio.

CONTROLE DE QUALIDADE

A tira do teste PartoSure contém um mecanismo interno de controle de procedimentos que garante a funcionalidade analítica. O aparecimento de uma ou duas linhas na região de resultados da tira verifica a integridade do procedimento e dos componentes do teste.



PROCEDIMENTO DE TESTE

- Pegue o frasco de solvente pela tampa e certifique-se de que todo o líquido no frasco tenha caído para o fundo. Abra o frasco do solvente e coloque-o na posição vertical.
- Para coletar uma amostra vaginal, use apenas o cotonete estéril flocado fornecido com o kit do teste PartoSure. Retire o cotonete da embalagem seguindo as instruções na embalagem. A ponta do cotonete não deve tocar em nada antes da inserção na vagina. Segure o cotonete no meio do seu eixo e, enquanto a paciente estiver deitada de costas, insira cuidadosamente a ponta do cotonete na vagina até os dedos tocarem a pele (não mais do que 5-7 cm de profundidade). Retire o cotonete da vagina **após 30 segundos**.
- Após a remoção do cotonete da vagina, coloque imediatamente a ponta no frasco de solvente fornecido e lave-o rodando por **30 segundos**.
- Retire o cotonete do frasco e descarte-o.
- Rasgue a bolsa de alumínio nas linhas de picote e remova a tira do teste PartoSure.
- Insira a extremidade branca da tira do teste (marcada com as setas voltadas para baixo) no frasco com solvente.
- Retire a tira do frasco se duas linhas estiverem claramente visíveis na região do teste ou após 5 minutos. Leia os resultados colocando a tira em uma superfície limpa, seca e plana em um ambiente bem iluminado com iluminação natural ou fluorescente. Um resultado positivo é indicado por duas linhas na região de teste, enquanto um resultado negativo é indicado por uma única linha na região de teste. Não leia nem interprete os resultados após 10 minutos a partir da inserção da tira de teste no frasco.

Duas linhas: POSITIVO	Uma linha: NEGATIVO	Sem linhas: INVÁLIDO
Linha de controle ↓ Linha do teste	Linha de controle ↓	← Apenas a linha do teste
Positivo: Duas linhas	Negativo: Uma linha de controle	Inválido: Sem linhas ou apenas a linha do teste
Parto iminente dentro de ≤ 7 ou ≤ 14 dias é altamente provável	Parto iminente dentro de ≤ 7 ou ≤ 14 dias é altamente improvável	Resultados inválidos; Faça o teste novamente

A intensidade das linhas pode variar; o resultado do teste é válido mesmo que as linhas sejam fracas ou irregulares. Não interprete o resultado do teste com base na intensidade das linhas.

LIMITAÇÕES DO TESTE

- O resultado do teste PartoSure não deve ser interpretado como evidência absoluta da presença ou ausência de um processo que resultará em parto ≤ 7 ou ≤ 14 dias a partir da coleta da amostra.
- O resultado do teste PartoSure sempre deve ser usado em conjunto com as informações disponíveis a partir da avaliação clínica do paciente e de outros procedimentos diagnósticos, como exame do colo do útero, avaliação da atividade uterina e avaliação de outros fatores de risco.
- Estas instruções de uso devem ser seguidas à risca; não fazer isso pode levar a resultados imprecisos.
- O desempenho do teste PartoSure foi caracterizado a partir de amostras retiradas da cavidade vaginal. Amostras obtidas de outros locais não devem ser utilizadas. Não é necessário um exame especial.
- Os resultados devem ser interpretados com cautela quando uma amostra for obtida de uma paciente com idade gestacional não confirmada.
- Os resultados do teste PartoSure são qualitativos e não quantitativos. Nenhuma interpretação quantitativa deve ser feita com base na intensidade das linhas de teste ou controle.
- O teste PartoSure só deve ser usado em pacientes com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro.
- Resultados de testes inválidos podem ocorrer se lubrificantes ou anti-sépticos (por exemplo, KY® ou o gel lubrificante Surgilube®, limpador Betadine®) tiverem sido usados pela paciente.

VALORES ESPERADOS

O PartoSure detecta quantidades vestigiais de PAMG-1 humano. Concentrações de PAMG-1 superiores a 1 ng/mL indicam um risco elevado de parto nos próximos 7 dias. O ponto de corte de 1 ng/mL foi validado em um ensaio clínico multicêntrico internacional avaliando a associação de PAMG-1 presente nas secreções cervicovaginais e o intervalo de tempo entre o teste e o parto.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

A precisão e reprodutibilidade foram determinadas usando três lotes do teste PartoSure em três locais de uso pretendido por três diferentes usuárias em cada local. Cinco repetições com sete diferentes concentrações de PAMG-1 acima e abaixo do limite de detecção do teste PartoSure foram usadas, incluindo um zero absoluto (0,0 ng/mL), um pouco negativo (0,2 ng/mL), um altamente negativo (0,5 ng/mL), o limite de detecção (1,0 ng/mL), um pouco positivo (2,0 ng/mL) e duas concentrações dentro do intervalo C₅-C₉₅ para o dispositivo (0,7 ng/mL e 0,9 ng/mL). Os resultados deste estudo demonstraram leituras 100% negativas a $\leq 0,5$ ng/mL e leituras 100% positivas em níveis ≥ 1 ng/mL de PAMG-1 pelas usuárias pretendidas.

O desempenho clínico do teste PartoSure foi determinado em um estudo internacional em vários locais. Pacientes que (i) relataram sinais, sintomas ou queixas sugestivas de trabalho de parto prematuro, (ii) estavam entre 20 e 36⁺ semanas de gestação, e (iii) tinham membranas clinicamente íntactas foram convidadas a participar do estudo. No total, 203 pacientes foram incluídas na análise final. As seguintes estimativas de desempenho com correspondentes intervalos de confiança de 95% foram calculadas:

Medida de performance	Parto entre	
	≤ 7 dias	≤ 14 dias
Sensibilidade (SN) (IC de 95%*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Especificidade (SP) (IC de 95%*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Valor preditivo negativo (NPV) (IC de 95%*)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Valor preditivo positivo (PPV) (IC de 95%*)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

* Intervalos de confiança de 95% (CI) foram calculados através do procedimento de Clopper-Pearson
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

REATIVIDADE CRUZADA

O teste PartoSure foi avaliado usando um painel de substâncias potencialmente reativas à proteína provavelmente encontrada em amostras vaginais, incluindo gonadotrofina coriônica humana, glicoproteína beta-2 trofoblástica, lactogênio placentário humano, alfa-fetoproteína, IGFBP-3 e albumina do soro humano. Quatro (4) repetições de cada amostra contendo a substância potencialmente com reatividade cruzada foram testadas utilizando uma amostra de PAMG-1 altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL). Cada substância potencialmente com reatividade cruzada foi testada na concentração mais alta da substância considerada clinicamente relevante. Nenhuma das substâncias potencialmente com reatividade cruzada testadas demonstraram reatividade cruzada com o teste PartoSure.

ESTUDOS DE INTERFERÊNCIA

Lubrificantes, desinfetantes, antissépticos, sabonetes e cremes
Quatro (4) repetições, cada uma de uma amostra altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL), foram testadas contra gel lubrificante, creme desinfetante de nitrato de miconazol, limpador antisséptico, sabonetes corporais e creme vaginal. Embora todas as repetições altamente negativas tenham sido corretamente identificadas na presença de nitrato de miconazol, as repetições com valor pouco positivo não foram. A presença de gel lubrificante levou a vários resultados inválidos para as repetições altamente negativas e pouco positivas, embora nos casos em que um resultado negativo ou positivo foi relatado, o resultado estava certo. A presença de limpador anti-séptico levou a resultados de teste inválidos em todas as repetições. Portanto, deve-se ter cuidado para não contaminar o cotonete ou secreções cervicovaginais com lubrificantes ou antissépticos (por exemplo, KY® ou gel lubrificante Surgilube®, limpador Betadine®). Se houver suspeita de que a paciente tenha aplicado um desinfetante tópico (por exemplo, Monistat®, creme de nitrato de miconazol) na área vaginal dentro de 24 horas, atrase a coleta de amostras em até 24 horas após a aplicação, pois esses produtos podem levar a resultados falso-negativos do teste. A presença de sabonete ou creme não interferiu no teste PartoSure.

Agentes farmacológicos

Quatro (4) repetições, cada uma com uma amostra altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL), foram testadas contra 10 substâncias interferentes não-biológicas, incluindo: 17-OH progesterona (50 µg/mL), ampicilina (152 µmol/L), cefalexina (337 µmol/L), eritromicina (81,6 µmol/L), gentamicina (21 µmol/L), dexametasona (1,53 µmol/L), sulfato de magnésio (50 µg/mL), ocitocina (58 µU/mL), terbutalina (1 mg/mL) e ritodrina (100 µg/mL). Nenhuma destas substâncias não-biológicas interferiu com o teste PartoSure.

Patógenos bacterianos vaginais

Quatro (4) repetições, cada uma com uma amostra altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL), foram testadas contra 3 patógenos bacterianos vaginais, incluindo Gardnerella vaginalis, Candida albicans, e Trichomonas vaginalis. Nenhum desses patógenos de infecção vaginal interferiu no teste PartoSure.

Sangramento materno

Quatro (4) repetições, cada uma com uma amostra altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL), foram testadas contra dez (10) amostras de sangue materno individual em três (3) níveis mais baixos de mistura determinado a representar os níveis "vestigiais", "moderados" ou "graves" de sangramento materno no esfregaço de coleta vaginal. O sangramento vaginal moderado ou grave pode, portanto, contribuir para a dificuldade na interpretação do resultado do teste PartoSure e pode levar a resultados falso-positivos.

Sêmen e Urina

Uma amostra altamente negativa (0,2 ng/mL) e uma amostra pouco positiva (2,0 ng/mL) foram testadas contra 10 amostras individuais de sêmen e 10 amostras individuais de urina materna. Nem o sêmen nem a urina materna demonstraram interferência no teste PartoSure.

BIBLIOGRAFIA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

Teste PartoSure®

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO EM DIAGNÓSTICO *IN VITRO*



UTILIZAÇÃO PREVISTA

O teste PartoSure é um teste imunocromatográfico rápido, qualitativo e não-instrumental utilizado na detecção *in vitro* da microglobulina-1 alfa da placenta (PAMG-1) de secreções vaginais de grávidas. O dispositivo foi concebido como um auxiliar para a detecção rápida do risco de partos prematuros, num período ≤ 7 ou ≤ 14 dias a partir da recolha da amostra cervicovaginal de grávidas com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro, membranas amnióticas intactas e dilatação cervical mínima (≤ 3 cm), com amostragens entre gestações de 20 semanas e 0 dias, e de 36 semanas e 6 dias.

RESUMO E EXPLICAÇÃO DO TESTE

Em gravidezes com risco de parto prematuro, é clinicamente importante avaliar com precisão o risco da ocorrência de um parto pré-termo. Especialmente no caso da administração de corticosteroides, onde o efeito desejado é atingido no espaço de 7 dias após a administração,¹ assim como o encaminhamento das pacientes para um centro de cuidados especiais com capacidade de realizar o parto de um bebé prematuro. Por si só, a avaliação clínica, incluindo a medição do comprimento e da dilatação cervical, não é suficiente para prevenir um nascimento iminente.² Do mesmo modo, os testes de biomarcadores atualmente disponíveis, como os baseados na detecção da fibronectina fetal, apresentam um valor de previsão de partos iminentes extremamente baixo.³ Assim, a previsão exata do tempo até ao parto em pacientes com risco de parto prematuro continua a ser uma preocupação clínica importante. Os elevados valores preditivos negativos e positivos resultantes do teste PartoSure podem permitir uma identificação atempada das pacientes que poderiam beneficiar das intervenções disponíveis, como é o caso dos corticosteroides pré-natais. Para além disso, uma identificação mais precisa destas pacientes poderá traduzir-se numa redução dos custos de hospitalizações desnecessárias, resultantes dos valores preditivos positivos inexatos dos métodos atualmente existentes. O kit do teste é um sistema autónomo que providencia resultados qualitativos rápidos, sem a necessidade de qualquer instrumentação adicional ou de um exame especular invasivo.

PRINCÍPIO DO TESTE

O teste PartoSure é um ensaio imunocromatográfico de fluxo lateral concebido para identificar a presença da microglobulina-1 alfa da placenta humana (PAMG-1). O teste utiliza anticorpos monoclonais com sensibilidade suficiente para detetar 1 ng/ml de PAMG-1. Para esta análise, é recolhida através de um esfregão vaginal uma amostra de secreções cervicovaginais, que é extraída para um solvente. A presença do antígeno da PAMG-1 é detetada através da introdução de uma tira de teste de fluxo lateral no frasco. A amostra migra da região absorvente para uma membrana de nitrocelulose, atravessando uma área de reação que contém os anticorpos anti-PAMG-1 conjugados com uma partícula de ouro. O complexo antígeno-anticorpo migra para a região de teste, onde fica imobilizado através de um segundo anticorpo anti-PAMG-1. Isto resulta no aparecimento da linha de teste. Os complexos de antígeno-anticorpo não-conjugados continuam a migrar ao longo da tira de teste, sendo imobilizados por um segundo anticorpo. Daqui resulta o aparecimento da linha de controlo interno.

REAGENTES E COMPONENTES

O kit do teste PartoSure inclui os seguintes componentes: tira de teste PartoSure em bolsa de alumínio com dessecante, zaragatoa vaginal estéril e frasco de plástico com solução solvente (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₅, 0,01% Triton X100). Não são necessários materiais adicionais para a realização do teste PartoSure.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

É proibida a utilização de zaragatoas ou de soluções solventes diferentes das fornecidas com este teste.

As amostras devem ser recolhidas antes da recolha das amostras de cultura. A recolha de amostras vaginais para cultura microbiológica requer frequentemente métodos de colheita agressivos, que podem desestabilizar a mucosa cervical ou vaginal, podendo interferir na preparação da amostra. Deve ser tomado cuidado para evitar a contaminação da zaragatoa ou das secreções cervicovaginais com lubrificantes ou antissépticos (por exemplo, gel de lubrificação K-Y® ou Surgilube®, ou desinfetante Betadine®). Estas substâncias podem interferir com a absorção da amostra na zaragatoa ou com a reação anticorpo-antígeno do teste PartoSure, produzindo resultados de teste inválidos.

Se houver suspeita da aplicação de um desinfetante tópico (por exemplo, Monistat®, creme de nitrato de miconazol) na área vaginal nas últimas 24 horas, adie a recolha da amostra para 24 horas a partir da hora de aplicação do desinfetante tópico, pois estes produtos podem originar resultados falsos-negativos.

O teste PartoSure não foi concebido para ser utilizado em mulheres com sangramento vaginal moderado ou grave. A presença de sangramento vaginal pode contribuir para dificultar a interpretação do resultado do teste PartoSure. Realizar este teste utilizando uma amostra com sangramento moderado a grave pode originar resultados falsos-positivos. Se, após exame visual, desconfiar da presença de sangramento moderado a grave, recomenda-se que a recolha da amostra seja realizada após a paragem do sangramento vaginal ativo.

Não devem ser recolhidas amostras de pacientes com suspeitas ou diagnóstico de deslocamento da placenta ou placenta prévia.

O teste PartoSure não deve ser utilizado após a data de validade do mesmo, que se encontra impressa na embalagem do produto.

Os componentes do kit do teste PartoSure são apenas para utilização única.

As amostras não testadas dentro de 24 horas a partir da sua recolha devem ser refrigeradas a uma temperatura entre 2 e 8 °C e processadas até cinco dias a partir da recolha.

O teste PartoSure destina-se unicamente ao diagnóstico *in vitro* e todos os seus componentes são para uso externo.

Não utilizar o kit se a integridade da zaragatoa ou da tira de teste estiver comprometida, ou se existirem derrames no frasco de solvente.

Não forçar ou dobrar a tira de teste ou a bolsa de alumínio com a tira de teste no interior; esta ação pode danificar a tira e originar resultados inexatos.

O kit do teste PartoSure inclui um frasco de plástico com a solução solvente (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₅, 0,01% Triton X100). A azida de sódio pode reagir com as canalizações e formar azidas metálicas potencialmente explosivas. Evitar o contacto com a pala, olhos e vestuário. Em caso de contacto com alguns destes reagentes, lavar abundantemente com água. Descarte sempre este reagente juntamente com grandes volumes de água, para prevenir a acumulação de azidas.

Durante a recolha, manuseamento e eliminação das amostras em teste, devem ser tidas em conta as precauções de segurança.

Os kits do teste PartoSure usados são considerados resíduos biológicos; descarte todos os componentes adotando as precauções necessárias.

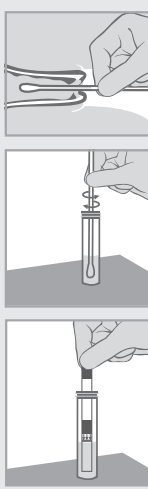
ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

Armazene o kit do teste PartoSure num local seco entre os 15 e 25 °C. O teste não deve ser congelado. Quando armazenado na embalagem de alumínio e à temperatura recomendada, o teste permanece estável até à data de validade impressa na bolsa. O teste PartoSure deve ser usado num prazo de seis (6) horas após a remoção da tira de teste da bolsa de alumínio.

CONTROLO DE QUALIDADE

O teste PartoSure possui um mecanismo de controlo interno que garante a funcionalidade analítica. O aparecimento de uma ou duas linhas na área de resultados da tira de teste confirma a integridade do procedimento do teste e dos seus componentes.

PROCEDIMENTO DO TESTE



1. Pegue no frasco de solvente pela tampa e certifique-se de que todo o líquido no frasco está contido no fundo. Abra o frasco de solvente e coloque-o na posição vertical.

2. Para recolher uma amostra vaginal, use apenas a zaragatoa estéril incluída no kit do teste PartoSure. Retire a zaragatoa da bolsa seguindo as instruções de embalagem. A ponta da zaragatoa não deve tocar em nada antes da inserção na vagina. Segure a zaragatoa a meio do cabo e, com a paciente deitada de costas, insira cuidadosamente a zaragatoa dentro da vagina até que os dedos toquem na pele (não mais de 5-7 cm de profundidade). Retire a zaragatoa da vagina, **após 30 segundos**.

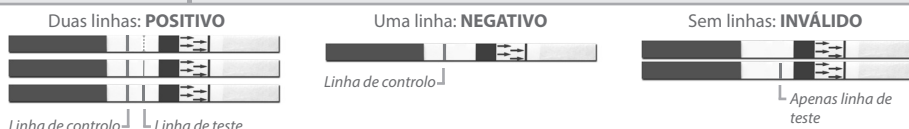
3. Após a remoção da zaragatoa da vagina, coloque imediatamente a ponta da zaragatoa dentro do frasco de solvente fornecido e enxague por rotação durante **30 segundos**.

4. Retire a zaragatoa do frasco e descarte-a.

5. Abra a bolsa de alumínio pelo picotado e remova a tira do teste PartoSure.

6. Coloque a extremidade branca da tira de teste (marcada com setas viradas para baixo) dentro do frasco de solvente.

7. **Remova a tira de teste do frasco se duas linhas estiverem claramente visíveis na região de teste ou após 5 minutos certos.** Leia os resultados, colocando a tira de teste numa superfície limpa, seca e plana, num ambiente bem iluminado, com iluminação natural ou fluorescente. Um resultado positivo é indicado por duas linhas na região de teste, enquanto um resultado negativo é indicado por uma única linha na região de teste. Não leia ou interprete os resultados se tiverem passado 10 minutos desde que inseriu a tira de teste no frasco.



Positivo: Duas linhas	Negativo: Uma linha de controlo	Inválido: Sem linhas ou apenas linha de teste
Parto eminente dentro de ≤ 7 ou ≤ 14 dias é altamente provável	Parto eminente dentro de ≤ 7 ou ≤ 14 dias é muito pouco provável	Os resultados não são válidos; repita o teste

A intensidade das linhas poderá variar; o resultado do teste é válido mesmo que as linhas estejam esbatidas ou não uniformes. Não interprete o resultado do teste com base na intensidade das linhas.

LIMITAÇÕES DO TESTE

O resultado de um teste PartoSure não deverá ser interpretado como prova absoluta da presença ou ausência de um processo que levará ao parto num período ≤ 7 ou ≤ 14 dias após a recolha da amostra.

Os resultados do teste PartoSure devem ser utilizados sempre em combinação com a informação disponível resultante da avaliação clínica da paciente e com outros procedimentos de diagnóstico, como exames cervicais, avaliação da atividade urinária e de outros fatores de risco.

Estas instruções de utilização devem ser seguidas integralmente; caso contrário, poderão originar resultados inexatos.

O desempenho do teste PartoSure foi determinado a partir de amostras recolhidas na cavidade vaginal. Não devem ser utilizadas amostras obtidas noutras regiões. Não é necessária a realização de um exame especular.

Quando é recolhida uma amostra de uma paciente sem tempo de gestação confirmado, os resultados devem ser interpretados com cuidado.

Os resultados do teste PartoSure são qualitativos e não quantitativos. Não deve ser realizada qualquer interpretação quantitativa com base na elevada expressão do teste ou das linhas de controlo.

O teste PartoSure deve ser utilizado apenas em pacientes com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro.

Podem ocorrer resultados de teste inválidos, se tiverem sido utilizados pela paciente lubrificantes ou antissépticos (por exemplo, gel de lubrificação K-Y® ou Surgilube®, ou desinfetante Betadine®).

VALORES PREVISTOS

O PartoSure deteta valores residuais de PAMG-1 humana. Concentrações de PAMG-1 superiores a 1 ng/ml indicam um risco elevado de parto nos próximos 7 dias. O valor limite de 1 ng/ml foi validado num ensaio clínico internacional multicêntrico de avaliação da associação entre a PAMG-1 nas secreções cervicovaginais e o intervalo de tempo do teste até ao parto.

CARACTERÍSTICAS DE DESEMPENHO

A precisão e reprodutibilidade foram determinadas através da utilização de três lotes do teste PartoSure em três localizações de utilização previstas, por três utilizadores previstas em cada localização. Foram utilizados cinco replicados de sete concentrações diferentes de PAMG-1, acima e abaixo do limite de deteção do teste PartoSure, incluindo um zero absoluto (0,0 ng/ml), um baixo-negativo (0,2 ng/ml), um alto-negativo (0,5 ng/ml), o limite de deteção (1,0 ng/ml), um baixo-positivo (2,0 ng/ml) e duas concentrações dentro do intervalo C₅-C₉ do dispositivo (0,7 ng/ml e 0,9 ng/ml). Os resultados deste estudo apresentaram 100% de resultados negativos para valores $\leq 0,5$ ng/ml e 100% de resultados positivos para níveis de PAMG-1 ≥ 1 ng/ml pelos utilizadores previstos.

O desempenho clínico do teste PartoSure foi determinado a partir de um estudo internacional realizado em vários locais. Foram convidadas a participar no ensaio pacientes (i) que apresentavam sinais, sintomas ou queixas associadas a trabalho de parto prematuro, (ii) cuja gestação se encontrava entre as 20 e as 36⁺ semanas e (iii) tinham membranas clinicamente intactas. Foram incluídas na análise final um total de 203 pacientes. Foram calculadas as seguintes estimativas de desempenho, com os correspondentes intervalos de confiança de 95%:

Medição do desempenho	Parto dentro de	
	≤ 7 Dias	≤ 14 Dias
Sensibilidade (SN) (IC* de 95%)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Especificidade (SP) (IC* de 95%)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Valor preditivo negativo (VPN) (IC* de 95%)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Valor preditivo positivo (VPP) (IC* de 95%)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*Intervalos de confiança (IC) de 95% calculados através do procedimento de Clopper-Pearson

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

REATIVIDADE CRUZADA

O teste PartoSure foi avaliado utilizando um painel de substâncias proteicas com potencial reatividade cruzada e com presença provável nas amostras vaginais, incluindo gonadotropina coriônica humana, beta-2 glicoproteína trofoblástica, lactogénio da placenta humana, alfa-fetoproteína, IGFBP-3 e albumina do soro humano. Foram testados quatro (4) replicados de cada amostra com a potencial substância com reatividade cruzada, utilizando uma amostra de PAMG-1 alto-negativa (0,2 ng/ml) e baixo-positiva (2,0 ng/ml). Cada substância com potencial reatividade cruzada foi testada utilizando a concentração mais elevada dessa substância considerada clinicamente relevante. Nenhuma das substâncias com potencial reatividade cruzada demonstrou reações cruzadas com o teste PartoSure.

ESTUDOS DE INTERFERÊNCIA

Lubrificantes, Desinfetantes, Antissépticos, Sabonetes e Cremes
Foram testados quatro (4) replicados de uma amostra alto-negativa (0,2 ng/ml) e baixo-positiva (2,0 ng/ml) contra gel de lubrificação, creme desinfetante de nitrato de miconazol, desinfetante antisséptico, gel de banho e creme vaginal. Apesar de todos os replicados alto-negativos terem sido identificados corretamente na presença de nitrato de miconazol, os replicados baixo-positivos não o foram. A presença de gel de lubrificação originou vários resultados inválidos, tanto nos replicados alto-negativos como nos baixo-positivos, embora nos casos em que foi reportado um resultado negativo ou positivo o resultado estivesse correto. A presença de desinfetante antisséptico originou resultados de teste inválidos em todos os replicados. Portanto, deve ser tomado cuidado para evitar a contaminação da zaragatoa ou das secreções cervicovaginais com lubrificantes ou antissépticos (por exemplo, gel de lubrificação K-Y® ou Surgilube®, ou desinfetante Betadine®). Se houver suspeita da aplicação de um desinfetante tópico (por exemplo, Monistat®, creme de nitrato de miconazol) na área vaginal nas últimas 24 horas, adie a recolha da amostra para 24 horas a partir da hora de aplicação, pois estes produtos podem originar resultados falsos-negativos. A presença de sabonete ou creme não interferiu com o teste PartoSure.

Agentes farmacológicos

Foram testados quatro (4) replicados de uma amostra alto-negativa (0,2 ng/ml) e baixo-positiva (2,0 ng/ml) contra 10 substâncias interferentes não-biológicas, incluindo: 17-OH progesterona (50 µg/ml), ampicilina (152 µmol/L), cefalexina (337 µmol/L), eritromicina (81,6 µmol/L), gentamicina (21 µmol/L), dexametasona (1,53 µmol/L), sulfato de magnésio (50 µg/ml), oxicicina (58 µg/ml), terbutalina (1 mg/ml) e ritodrina (100 µg/ml). Nenhuma destas substâncias não-biológicas interferiu com o teste PartoSure.

Patógenos bacterianos vaginais

Foram testados quatro (4) replicados de uma amostra alto-negativa (0,2 ng/ml) e baixo-positiva (2,0 ng/ml) contra 3 patógenos bacterianos vaginais, incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis*. Nenhum destes patógenos vaginais infecciosos interferiu com o teste PartoSure.

Sangramento materno

Foram testados quatro (4) replicados de uma amostra alto-negativa (0,2 ng/ml) e baixo-positiva (2,0 ng/ml) contra dez (10) amostras individuais de sangue materno, em três (3) níveis de mistura inferiores admitidos como representação dos níveis de sangramento materno "residual", "moderado" ou "grave" na zaragatoa de recolha de sangramento materno. O sangramento materno moderado a grave pode contribuir para a dificuldade na interpretação do resultado do teste PartoSure, podendo originar resultados falsos-positivos.

Sémen e urina

Uma amostra alto-negativa (0,2 ng/ml) e uma amostra baixo-positiva (2,0 ng/ml) contra 10 amostras individuais de sémen e 10 amostras individuais de urina materna. Nem o sémen nem a urina materna demonstraram interferir com o teste PartoSure.

BIBLIOGRAFIA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Borghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

DOMENIUL DE UTILIZARE

Testul PartoSure este un test rapid, neinstrumentat, imunocromatografic pentru detectarea in vitro a alfa 1-microglobulinei placentare (PAMG-1) în secrețiile vaginale ale femeilor însărcinate. Dispozitivul are scopul de a contribui la evaluarea rapidă a riscului de naștere prematură în interval de ≤ 7 sau ≤ 14 zile de la momentul recoltării probei cervico-vaginale la femeile gravide cu semne și simptome de travaliu prematur, membrane amniotice intacte și dilatare cervicală minimă (≤ 3 cm), recoltată între 20 de săptămâni, 0 zile și 36 de săptămâni, 6 zile de gestație.

REZUMATUL ȘI EXPLICAREA TESTULUI

Evaluarea corectă a riscului de naștere prematură este importantă din punct de vedere clinic pentru sarcinile cu amenințare de travaliu prematur. Aceasta este în special valabilă atât în cazul administrării de corticosteroizi, care au un efect terapeutic optim în decurs de 7 zile de la administrare,¹ cât și în cazul transferului pacientelor în centre medicale terțe care se pot îngriji de nașterea prematură a unui copil. Excluziv evaluarea clinică, inclusiv măsurarea lungimii și dilatației cervicale nu este suficientă pentru a se prevedea nașterea iminentă.² În mod similar, teste care marker biologic disponibile în prezent, cum ar fi cel bazat pe detectarea fibronectinei fetale, înregistrează valori precare de predicție a nașterii iminente.³ Astfel, predicția cu precizie a timpului rămas până la declanșarea nașterii la pacientele cu sarcină amenințată de naștere prematură rămâne o problemă clinică importantă. Valorile predictive negative și pozitive ridicate ale testului PartoSure pot permite identificarea timp util a pacientelor care ar putea beneficia de intervenții precum corticosteroizi antenatali. În plus, o identificare mai precisă a acestor paciente ar putea reduce costurile asociate cu internările inutile cauzate de valorile predictive pozitive precare ale metodelor existente. Kitul testului constituie un sistem complet de sine stătător ce furnizează rezultate rapide de înaltă calitate, fără a fi necesară utilizarea unui instrument extern sau a unei examinări invazive cu ajutorul speciulelor.

PRINCIPIILE TESTULUI

PartoSure este un test imunocromatografic cu flux lateral conceput pentru identificarea prezenței alfa 1-microglobulinei placentare (PAMG-1) umane. Testul utilizează anticorpi monoclonali suficient de sensibili pentru a detecta 1 ng/ml de PAMG-1. Pentru analiză, o probă din secreția cervico-vaginală recoltată cu un bețișor de vată vaginal este extrasă într-un solvent. Prezența antigenului PAMG-1 este apoi detectată prin introducerea unui test tip bandă cu flux lateral în flacon. Proba curge dintr-o bază absorbantă în membrana de nitroceluloză, trecând printr-o zonă reactivă ce conține anticorpi monoclonali anti-PAMG-1 conjugați la o particulă de aur. Complexul antigen-anticorp curge în zona de testare unde este imediat imobilizat de un al doilea anticorp anti-PAMG-1. Acest eveniment duce la apariția liniei testului. Complecși antigen-anticorp liberi continuă să curgă pe banda testului și sunt imobilizați de un al doilea anticorp. Aceasta duce la apariția liniei interne de control.

REACTIVI ȘI COMPONENTE

Kitul testului PartoSure include următoarele componente: banda de test PartoSure în punca de aluminiu cu agent deshidratant, bețișor vaginal steril și un flacon din plastic cu solvent (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Nu sunt necesare materiale suplimentare pentru realizarea testului PartoSure.

PRECAUȚII ȘI AVERTIZĂRI

- Utilizarea altor bețișoare sau solvenți în afara celor incluse în kitul testului este strict interzisă.
- Eșantioanele trebuie să fie recoltate înainte de recoltarea eșantioanelor pe medii de cultură.
- Recoltarea eșantioanelor vaginale pentru culturi microbiologice necesită adesea tehnici de recoltare agresivă, care pot supune mucoasa cervicală sau vaginală abraziunii și pot interfera cu pregătirea probelor.
- Trebuie procedat cu atenție pentru a nu contamina bețișorul sau secrețiile cervico-vaginale cu lubrifianți sau antiseptice (de ex. gel lubrifiant K-Y[®] sau Surgilube[®], soluție de curățare Betadine[®]). Aceste substanțe pot influența absorbția eșantionului de către bețișor sau reacția anticorp-antigenă a testului PartoSure și poate duce la rezultate nevalide ale testului.
- Dacă se suspectează că pacienta a aplicat un dezinfectant local (de ex. Monistat[®], cremă cu nitrat de miconazol) în zona vaginală în ultimele 24 de ore, amânăți recoltarea eșantionului astfel încât să fi trecut 24 de ore de la aplicarea respectivelor dezinfectanți locali, deoarece aceste produse pot duce la rezultate ale testului fals negative.
- Testul PartoSure nu se utilizează la femei cu sângerări vaginale moderate sau grave. Prezența unei sângerări vaginale poate spori dificultatea de interpretare a rezultatului testului PartoSure. Testarea unei probe cu conținut sanguin foarte mare poate duce la rezultate fals pozitive. În cazul în care, în urma examinării vizuale, vă îngrijorează prezența sângerării vaginale moderate sau grave, se recomandă recoltarea probei după încetarea sângerării vaginale active.
- Nu trebuie să fie prelevate eșantioane de la paciente cu desprindere placentară precoce sau placenta previa suspectate sau cunoscute.
- Nu utilizați testul PartoSure după data de expirare imprimată pe ambalajul produsului.
- Componentele kitului testului PartoSure sunt de unică folosință.
- Eșantioanele a căror testare nu s-a realizat în termen de 24 de ore de la recoltare trebuie să fie depozitate la frigider, la temperaturi cuprinse între 2° și 8°C, și testarea lor trebuie să aibă loc în termen de cinci zile de la recoltare.
- Testul PartoSure se utilizează doar pentru diagnosticare in vitro și nicio componentă a testului nu trebuie să fie administrată intern.
- Nu utilizați kitul dacă integritatea bețișorului sau a benzii de testare a fost compromisă sau dacă flaconul de solvent prezintă scurgeri.
- Nu îndoiți sau împăturiți banda de testare sau punca din folie de aluminiu cu banda de testare înăuntru; în caz contrar puteți deteriora banda și obține astfel rezultate imprecise.
- Kitul testului PartoSure include un flacon de plastic cu solvent (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Azida de sodiu poate reacționa cu instalațiile sanitare și se pot forma azide metalice explozive. Evitați contactul cu pielea, ochii și îmbrăcămintea. În caz de contact cu acești reactivi, spălați zona afectată cu apă. Dacă eliminați acest reactiv, întotdeauna clătiți conductele cu volume mari de apă pentru a preveni acumulările de azide.
- Precauțiile de siguranță trebuie respectate la recoltarea, manevrarea și eliminarea probelor de testare.
- Kiturile testului PartoSure utilizate constituie pericol biologic; eliminați toate componentele conform măsurilor de precauție adecvate.

DEPOZITARE ȘI STABILITATE

Depozitați kitul testului PartoSure într-un loc uscat la o temperatură cuprinsă între 15 și 25°C. Testul nu trebuie înghețat. Dacă este depozitat în punca de aluminiu la temperatura recomandată, testul este stabil până la data expirării indicată pe pungă. Testul PartoSure trebuie să fie utilizat în termen de șase (6) ore după scoaterea benzii de testare din punca din folie de aluminiu.

CONTROLUL CALITĂȚII

Testul PartoSure conține un mecanism intern de control procedural ce asigură funcționalitatea analitică. Apariția unei linii sau a două linii în zona de rezultate a benzii de testare confirmă integritatea procedurii și componentelor de testare.

PROCEDURA DE TESTARE

1. Prindeți flaconul cu solvent de capac și asigurați-vă că tot lichidul din flacon se află pe fundul acesteia. Deschideți flaconul cu solvent și așezați-l în poziție verticală.
2. Pentru a recolta o probă din vagin, utilizați doar bețișoarele cu vată sterile incluse în kitul testului PartoSure. Scoateți bețișorul din pachet urmând instrucțiunile de pe ambalaj. Vârful bețișorului nu trebuie să intre în contact cu nimic înainte de a fi introdus în vagin. Țineți bețișorul de mijlocul țigiei și, în timp ce pacienta este întinsă pe spate, introduceți cu atenție vârful bețișorului în vagin până când degetele intră în contact cu pielea (nu mai mult de 5-7 cm în adâncime). Retrageți bețișorul din vagin **după 30 de secunde**.
3. După ce bețișorul a fost îndepărtat din vagin, așezați imediat vârful în flaconul cu solvent prevăzut și clătiți prin rotație timp de **30 de secunde**.
4. Înlăturați bețișorul din flacon și aruncați-l.
5. Deschideți punca de-a lungul creștăturilor de tăiere și scoateți banda de testare PartoSure.
6. Introduceți capătul alb al benzii de testare (marcat cu săgeți îndreptate în jos) în flaconul cu solvent.
7. **Îndepărtați banda din flacon dacă apar două linii în zona de testare sau după exact 5 minute.** Citiți rezultatele, așezând banda de testare pe o suprafață curată, uscată, plană, într-un mediu bine iluminat, fie cu lumină naturală, fie fluorescentă. Rezultatul pozitiv este indicat de două linii în zona de testare, în timp ce rezultatul negativ este indicat printr-o singură linie în zona de testare. Nu citiți sau interpretați rezultatele după mai mult de 10 minute de la introducerea benzii de testare în flacon.

Pozitiv: Două linii	Negativ: O linie de control	Nevalid: Nicio linie sau doar linia de testare
Nașterea iminentă în termen de ≤ 7 sau ≤ 14 zile este foarte probabilă	Nașterea iminentă în termen de ≤ 7 sau ≤ 14 zile este foarte improbabilă	Rezultatele nu sunt valide; repetați testul

Intensitatea liniilor poate varia; rezultatul testului este valid chiar dacă liniile sunt estompate sau inegale. Nu interpretați testul pe baza intensității liniilor.

LIMITELE TESTULUI

- Rezultatul testului PartoSure nu trebuie să fie interpretat drept o dovadă absolută a prezenței sau absenței procesului care va determina nașterea în ≤ 7 sau ≤ 14 zile de la recoltarea eșantionului.
- Rezultatul testului PartoSure trebuie să fie întotdeauna utilizat împreună cu informațiile disponibile în urma evaluării clinice a pacientei și provenite din alte proceduri de diagnosticare, precum examinarea cervicală, evaluarea activității uterine și evaluarea altor factori de risc.
- Aceste instrucțiuni de utilizare trebuie să fie respectate cu strictețe; în caz contrar, se pot obține rezultate imprecise.
- Performanța testului PartoSure a fost caracterizată pe baza eșantioanelor recoltate din cavitatea vaginală. Nu trebuie să se utilizeze eșantioane obținute din alte locuri. Nu este necesară examinarea cu ajutorul speciulelor.
- Trebuie procedat cu precauție la interpretarea rezultatelor dacă eșantionul este obținut de la o pacientă cu vârstă gestațională neconfirmată.
- Rezultatele testului PartoSure sunt calitative și nu cantitative. Nu trebuie efectuată interpretarea cantitativă în baza puterii testului sau a liniilor de control.
- Testul PartoSure trebuie să fie utilizat numai la pacientele cu semne și simptome de travaliu prematur.
- Pot apărea rezultate nevalide ale testului dacă pacienta a utilizat lubrifianți sau antiseptice (de ex. gel lubrifiant K-Y[®] sau Surgilube[®], soluție de curățare Betadine[®]).

VALORI PRECONIZATE

PartoSure detectează urme de PAMG-1 uman. Concentrațiile PAMG-1 mai mari de 1 ng/ml indică un risc crescut de producere a nașterii în următoarele 7 zile. Valoarea prag de 1 ng/ml a fost validată în cadrul unui studiu clinic multicentric internațional care a evaluat asocierea dintre PAMG-1 prezentă la nivelul secrețiilor cervico-vaginale și intervalul de timp cuprins între efectuarea testului și producerea nașterii.

CARACTERISTICI DE PERFORMANȚĂ

Precizia și reproductibilitatea au fost determinate utilizând trei loturi de teste PartoSure în trei centre medicale destinate utilizării, aplicate de către trei utilizatori diferiți în fiecare centru. S-au utilizat cinci valori duplicate pentru șapte concentrații PAMG-1 diferite peste și sub limita de detecție a testului PartoSure, inclusiv un zero absolut (0,0 ng/ml), o valoare negativă scăzută (0,2 ng/ml), o valoare negativă crescută (0,5 ng/ml), limita de detecție (1,0 ng/ml), o valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) și două concentrații cuprinse în intervalul C₅-C₉₅ al distribuției (0,7 ng/ml și 0,9 ng/ml). Rezultatele acestui test au confirmat 100% măsurători negative la nivelurile $\leq 0,5$ ng/ml și 100% măsurători pozitive la nivelurile PAMG-1 ≥ 1 ng/ml realizate de paciente.

Performanța clinică a testului PartoSure a fost determinată într-un studiu internațional efectuat în mai multe centre. Pacientele care (i) au raportat semne, simptome sau dureri ce sugerează travaliu prematur, (ii) aveau vârstă gestațională cuprinsă între 20 și 36⁺/săptămâni și (iii) prezentau membrane intacte din punct de vedere clinic, au fost invitate să participe la acest studiu. În total, 203 paciente au fost incluse în analiza finală. Au fost calculate următoarele estimări de performanță cu intervalele de încredere de 95% corespunzătoare:

Măsurarea performanței	Naștere în	
	≤ 7 zile	≤ 14 zile
Sensibilitate (SN) (I ^a 95%)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specificitate (SP) (I ^a 95%)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Valoare predictivă negativă (NPV) (I ^a 95%)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Valoare predictivă pozitivă (PPV) (I ^a 95%)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*Interval de încredere (I^a) 95% calculat prin procedura Clapper-Pearson Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. J Perinat Med. 2015 Jul;43(4):395-402.

REACTIVITATE ÎNCRUCIȘATĂ

Testul PartoSure a fost evaluat utilizând un set de proteine cu potențial de reactivitate încrucișată preconizate a se întâlni în eșantioanele vaginale, inclusiv gonadotropina umană carionică, beta-2 glicoproteina trofoblastică, lactogena placentară umană, alfa fetoproteina, IGFBP-3 și albumina serică umană. S-au testat câte patru (4) duplicate ale fiecărui eșantion ce conține substanțe cu potențial de reactivitate încrucișată, utilizând o probă PAMG-1 cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și o probă cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml). Fiecare substanță cu potențial de reactivitate încrucișată a fost testată la cea mai mare concentrație a substanței care a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic. Niciuna dintre substanțele cu potențial de reactivitate încrucișată testate nu a prezentat reactivitate încrucișată cu testul PartoSure.

STUDIUL DE INTERFERENȚĂ

Lubrifianți, dezinfectanți, antiseptice, săpunuri și cremă S-au testat câte patru (4) duplicate ale unei probe cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și ale unei probe cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) în raport cu gel lubrifiant, cremă dezinfectantă cu nitrat de miconazol, soluție de curățare antiseptică, săpun de corp și cremă vaginală. Deși toate duplicatele cu valoare negativă crescută au fost corect identificate în prezența nitrului de miconazol, duplicatele cu valoare pozitivă scăzută nu au fost corect identificate. Prezența gelului lubrifiant a determinat o serie de rezultate nevalide atât în cazul duplicatelor cu valoare negativă crescută, cât și în cazul duplicatelor cu valoare pozitivă scăzută, cu toate că, în cazurile în care s-a raportat un rezultat negativ sau pozitiv, rezultatul respectiv a fost corect. Prezența soluției de curățare antiseptică a determinat rezultate nevalide ale testului în cazul tuturor duplicatelor. Prin urmare, trebuie procedat cu atenție pentru a nu contamina bețișorul de recoltare sau secrețiile cervico-vaginale cu lubrifianți sau antiseptice (de ex. gel lubrifiant K-Y[®] sau Surgilube[®], soluție de curățare Betadine[®]). Dacă se suspectează că pacienta a aplicat un dezinfectant local (de ex. Monistat[®], cremă cu nitrat de miconazol) în zona vaginală în ultimele 24 de ore, recoltarea eșantionului trebuie să fie amânată astfel încât să fi trecut 24 de ore de la aplicarea respectivelor dezinfectanți locali, deoarece aceste produse pot determina rezultate ale testului fals negative. Prezența săpunului sau a cremelor nu a interferat cu testul PartoSure.

Agenți farmacologici

S-au testat câte patru (4) duplicate ale unei probe cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și ale unei probe cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) în raport cu 10 substanțe de interferență nebiologică, inclusiv: 17-OH progesteron (50 μ g/ml), ampicilină (152 μ mol/l), cefalexină (337 μ mol/l), eritromicină (81,6 μ mol/l), gentamicină (21 μ mol/l), dexametazonă (1,53 μ mol/l), sulfat de magneziu (50 μ g/ml), oxitocină (58 μ U/ml), terbutalină (1 mg/ml) și ritodrină (100 μ g/ml). Niciuna dintre aceste substanțe nebiologice nu au influențat testul PartoSure.

Patogeni bacterieni vaginali

S-au testat câte patru (4) duplicate ale unei probe cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și ale unei probe cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) în raport cu 3 patogeni bacterieni vaginali, inclusiv Gardnerella vaginalis, Candida albicans și Trichomonas vaginalis. Niciunul dintre acești patogeni care cauzează infecții vaginale nu au influențat testul PartoSure.

Sângerările în timpul sarcinii

S-au testat câte patru (4) duplicate ale unei probe cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și ale unei probe cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) în raport cu zece (10) probe de sânge matern individuale la cele mai scăzute trei (3) niveluri de amestec determinate pentru a reprezenta nivelurile „neglijabil”, „moderat” sau „crescut” de sânge matern pe bețișorul de recoltare vaginală. Prin urmare, sângerările vaginale moderate sau grave pot spori dificultatea de interpretare a rezultatului testului PartoSure și pot duce la rezultate fals pozitive.

Spermă și urină

S-au testat o probă cu valoare negativă crescută (0,2 ng/ml) și o probă cu valoare pozitivă scăzută (2,0 ng/ml) în raport cu 10 probe individuale de spermă și 10 probe individuale de urină maternă. S-a dovedit că nici spermă și nici urină nu influențează testul PartoSure.

BIBLIOGRAFIE

1. Antenatal Corticosteroids Revised: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.
3. Berghele V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

Тест-система PartoSure®

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*



НАЗНАЧЕНИЕ

Тест PartoSure — это требующий использования дополнительного оборудования количественный иммунохроматографический экспресс-тест для *in vitro* обнаружения плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) в вагинальных выделениях беременных. Данное устройство помогает быстро оценить риск преждевременных родов в течение ≤ 7 или ≤ 14 дней со времени забора образца шеечно-вагинальных выделений у беременных женщин с признаками и симптомами преждевременных родов, неповрежденными амниотическими оболочками и минимальным раскрытием шейки матки (≤ 3 см) по результатам замеров в период между сроками беременности 20 недель, 0 дней и 36 недель, 6 дней.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ТЕСТЕ

Точная оценка риска преждевременных родов важна с клинической точки зрения при беременности с риском преждевременных родов. Ее результаты особенно значимы применительно к терапии кортикостероидами, которая дает оптимальный эффект в течение 7 дней после введения препарата ¹, а также применительно к переводу пациенток в центры для оказания высокоспециализированной медицинской помощи, располагающие возможностями ведения преждевременных родов. Клиническая оценка как таковая, в том числе измерение длины и раскрытия шейки матки, не обладает достаточным прогностическим потенциалом в отношении угрозы наступления родов ². Крайне низкую прогностическую ценность в данном отношении имеют также существующие в настоящее время методы анализа на основе биомаркеров, например предполагающие определение уровня фетального фибриногена ³. Таким образом, точный прогноз времени родов у пациенток с повышенным риском преждевременного родоразрешения остается важной клинической проблемой. Предполагается, что высокая прогностическая значимость отрицательного и положительного результатов теста PartoSure позволит своевременно выявлять пациенток, которым может быть полезно вмешательство с применением таких доступных средств, как дородовая терапия кортикостероидами. Кроме того, более точное выявление таких пациенток, вероятно, позволит уменьшить расходы, связанные с ненужной госпитализацией, обусловленной низкой прогностичностью существующих методов. Набор для анализа представляет собой автономную систему и обеспечивает быстрое получение результатов качественного анализа без использования дополнительного оборудования, а также без проведения инвазивного осмотра в зеркалах.

ПРИНЦИП ВЫПОЛНЕНИЯ ТЕСТА

Тест PartoSure — это иммунохроматографический анализ на тест-полосках для выявления присутствия плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) человека. Данный тест предполагает использование моноклональных антител с чувствительностью, достаточной для обнаружения ПАМГ-1 в концентрации 1 нг/мл. Для проведения анализа образец шеечно-вагинальных выделений, полученный с помощью вагинального флакона, экстригируется в растворитель. Затем определяется присутствие ПАМГ-1 — для этого тест-полоска вводится во флакон. Образец перетекает с впитывающей полоски на нитроцеллюлозную мембрану, проходя через зону реакции, содержащую моноклональные антитела к ПАМГ-1, конъюгированные с золотыми наночастицами. Комплексы «антиген — антитело» перетекают в зону анализа, где иммобилизуются с помощью дополнительных антител к ПАМГ-1. В результате этого образуется тестовая линия. Несвязанные комплексы «антиген — антитело» продолжают проходить по тест-полоске и иммобилизуются дополнительными антителами. В результате образуется линия внутреннего контроля.

РЕАКТИВЫ И КОМПОНЕНТЫ

В комплект тест-системы PartoSure входят следующие компоненты: тест-полоска PartoSure в саше из фольги с осушителем, стерильный вагинальный флакон-тампон для взятия мазка и пластиковый флакон с раствором с добавлением растворителя (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). Для проведения теста PartoSure не требуются никакие другие материалы.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Запрещается использовать тампоны и растворы с добавлением растворителя, отличные от входящих в комплект тест-системы.
 Забор образцов необходимо осуществлять до забора образцов, предназначенных для культивирования.
 Забор вагинальных проб для микробиологического культивирования часто требует использования агрессивных методов, которое может привести к повреждению слизистой оболочки шейки матки или влагалища и таким образом помешать надлежащей подготовке образцов.
 Необходимо соблюдать осторожность во избежание попадания на тампон или в шеечно-вагинальные выделения лубрикантов или антисептиков (напр., геля-смазки K-Y® или Surgilube®, очищающего средства Betadine®). Такие вещества могут повлиять на впитывание образца тампоном или на реакцию «антиген — антитело» в ходе теста PartoSure, что повлечет за собой получение недостоверных результатов анализа.
 При наличии подозрения на применение пациенткой в области влагалища местного дезинфицирующего средства (напр., раствора на основе нитрата миконазола) в течение последних 24 часов забор образца следует отложить до тех пор, пока со времени применения местного дезинфицирующего средства не пройдет 24 часа, поскольку применение таких средств может привести к получению ложноотрицательных результатов анализа.
 Тест-система PartoSure не предназначена для использования у женщин с вагинальным кровотечением от умеренного до сильного. Наличие вагинального кровотечения может затруднить интерпретацию результата теста PartoSure.
 Проведение теста с использованием образца, умеренно или сильно пропитанного кровью, может привести к получению ложноположительных результатов. Если после визуального осмотра возникла опасения в связи с присутствием умеренного или большого количества крови во влагалище, рекомендуется провести забор образца после прекращения активного вагинального кровотечения.

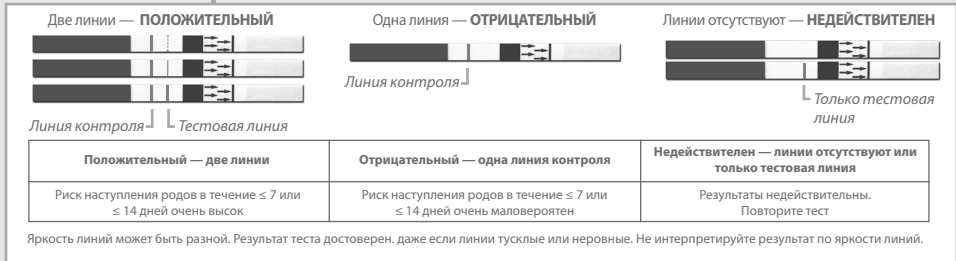
Не следует брать образцы у пациенток с подозрением на отслойку или предлежание плаценты, а также в случаях, когда о таком состоянии достоверно известно.
 Не используйте тест-систему PartoSure после истечения срока годности, указанного на упаковке изделия.
 Компоненты комплекта тест-системы PartoSure предназначены только для однократного применения.
 Образцы, которые не были использованы для проведения теста в течение 24 часов с момента сбора, необходимо хранить в холодильной камере при температуре от 2 до 8 °C. Анализ должен быть выполнен в течение пяти суток с момента забора образцов.
 Тест-система PartoSure предназначена только для диагностики *in vitro*, и никакие ее компоненты не подлежат приему внутрь.
 Не используйте комплект, если целостность упаковки тампона или тест-полоски нарушена или если флакон с раствором протекает.
 Не стирайте и не складывайте тест-полоску или саше из фольги, в котором находится тест-полоска. Это может привести к повреждению полоски и получению неточных результатов.

В комплект тест-системы PartoSure входит пластиковый флакон с раствором с добавлением растворителя (0,9 % NaCl, 0,05 % Na₂S₂O₅, 0,01 % Triton X100). Азид натрия может вступать в реакцию с материалом, из которого изготовлены водопроводные и канализационные трубы, с образованием взрывоопасных азидов металлов. Не допускайте контакта реактивов с кожей, глазами и одеждой. В случае контакта с любым из реактивов реактивно промойте соответствующую область водой. При утилизации данного реактива всегда промывайте слив большим количеством воды во избежание скапливания азидов.
 Необходимо соблюдать правила техники безопасности при заборе образцов для анализа, работе с ними, а также при их утилизации.

Использованные комплекты тест-системы PartoSure представляют биологическую опасность. Принимайте необходимые меры предосторожности при удалении в отходы всех компонентов комплекта.
ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ
 Комплект тест-системы PartoSure подлежит хранению в сухом месте при температуре от 15 до 25 °C. Тест-систему не следует замораживать. При хранении в саше из фольги в рекомендованных температурных условиях тест-система сохраняет стабильность до истечения срока годности, указанного на саше. Тест-полоску PartoSure следует использовать в течение 6 (шести) часов после извлечения из саше.
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
 Тест-полоска PartoSure снабжена механизмом внутреннего контроля для процедуры, который обеспечивает функциональность системы анализа. Появление одной или двух линий в зоне результатов на тест-полоске подтверждает правильность выполнения процедуры теста и целостность компонентов системы.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА

1. Возьмите флакон с растворителем за колпачок и убедитесь, что вся жидкость, содержащаяся во флаконе, опустилась на дно. Откройте флакон с растворителем и поставьте его вертикально.
2. Для забора образца из влагалища используйте только стерильный флок-тампон, входящий в комплект тест-системы PartoSure. Извлеките тампон из упаковки, следуя инструкциям на упаковке. До введения тампона во влагалище конец тампона не должен ни к чему прикасаться. Возьмите тампон за середину стержня и осторожно вводите его концевую часть во влагалище лежащей на спине пациентки, пока ваши пальцы не соприкоснутся с кожей пациентки (на глубину не более 5–7 см). **Через 30 секунд** извлеките тампон из влагалища.
3. После извлечения тампона из влагалища немедленно поместите его концевую часть во флакон с растворителем, входящий в комплект поставки, и прополщите, вращая в течение **30 секунд**.
4. Извлеките тампон из флакона и удалите в отходы.
5. Разорвите саше из фольги в месте для отрыва и достаньте тест-полоску PartoSure.
6. Введите белый конец тест-полоски (отмеченный стрелками, указывающими вниз) во флакон с растворителем.
7. **Когда в зоне анализа станут видны две четкие линии или строго через 5 минут извлеките тест-полоску из флакона.** Считайте результаты, поместив тест-полоску на чистую и сухую плоскую поверхность, при хорошем естественном или люминесцентном освещении. На положительный результат указывают наличие в зоне анализа двух линий, на отрицательный — наличие в зоне анализа одной линии. Не допускается считывание или интерпретация результатов по истечении 10 минут после введения тест-полоски во флакон.



ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТЕСТА

- Результат теста PartoSure не следует интерпретировать как абсолютное свидетельство наличия либо отсутствия процесса, который приведет к родам в течение ≤ 7 или ≤ 14 дней со времени забора образца.
- Результат теста PartoSure следует всегда использовать в совокупности с информацией, полученной при клиническом обследовании пациентки и в ходе других диагностических процедур, таких как обследование шейки матки, оценка сократительной активности матки, а также оценка других факторов риска.
- Необходимо строго следовать настоящей инструкции по применению. Несоблюдение содержащихся в ней указаний может привести к получению неточных результатов анализа.
- Функциональные характеристики тест-системы PartoSure оценивались с применением образцов, взятых из полости влагалища. Не следует использовать образцы, полученные в других анатомических областях. Осмотр в зеркалах не требуется.
- В случаях взятия образца у пациентки с неподтвержденным сроком беременности результаты анализа следует интерпретировать с осторожностью.
- Результаты теста PartoSure являются качественными, а не количественными. Клиническая интерпретация результатов по яркости тестовых или контрольных линий не допускается.
- Тест-систему PartoSure следует использовать только у пациенток с признаками и симптомами преждевременных родов.
- В случаях использования пациенткой лубрикантов или антисептиков (напр., геля-смазки K-Y® или Surgilube®, очищающего средства Betadine®) могут быть получены недостоверные результаты теста.

ОЖИДАЕМЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

Тест-система PartoSure предназначена для обнаружения ПАМГ-1 человека в следовых количествах. Присутствие ПАМГ-1 в концентрациях выше 1 нг/мл свидетельствует о повышенном риске наступления родов в течение ближайших 7 дней. Пороговое значение 1 нг/мл подтверждено в рамках международного многоцентрового клинического исследования для оценки связи между количеством ПАМГ-1 в шеечно-вагинальных выделениях и периодом времени от проведения теста до наступления родов.

РАБОЧИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Точность и воспроизводимость результатов теста определялись с использованием трех партий тест-системы PartoSure в трех предусмотренных названием изделия исследовательских центрах — у трех целевых пользователей в каждом центре. Проводилось по пять параллельных анализов с семью разными уровнями концентрации ПАМГ-1 выше и ниже порога обнаружения для теста PartoSure, в том числе с уровнем абсолютного нуля (0,0 нг/мл), низкотрицидным уровнем (0,2 нг/мл), высокотрицидным уровнем (0,5 нг/мл), уровнем порога обнаружения (1,0 нг/мл), низкополюжительным уровнем (2,0 нг/мл), а также двумя уровнями в пределах низкополюжительного уровня (0,7 нг/мл и 0,9 нг/мл). Результаты этого исследования продемонстрировали 100 % получение отрицательных показаний при концентрации ПАМГ-1 ≤ 0,5 нг/мл и 100 % получение положительных показаний при концентрации ПАМГ-1 ≥ 1 нг/мл у целевых пользователей.

Клинические функциональные характеристики тест-системы PartoSure исследовались в рамках международного многоцентрового исследования. К участию в исследовании привлекались пациентки, которые (i) сообщили о признаках, симптомах, свидетельствующих об угрозе преждевременных родов, или обратились с соответствующими жалобами, (ii) находились на сроке беременности от 20 до 36⁺ недель и (iii) имели неповрежденные с клинической точки зрения оболочки плода. В популяцию заключительного анализа вошло в общей сложности 203 пациентки. Были получены следующие результаты расчетов для функциональных характеристик с соответствующими 95 % доверительными интервалами:

Показатель качества	Наступление родов в течение	
	≤ 7 дней	≤ 14 дней
Чувствительность (SN) (95 % ДИ)*	80% (63,1–91,6%)	63% (47,4–76,1%)
Специфичность (SP) (95 % ДИ)*	95% (90,1–97,5%)	96% (90,9–98,2%)
Прогностическая значимость отрицательного результата (NPV) (95 % ДИ)*	96% (91,5–98,3%)	89% (83,4–93,5%)
Прогностическая значимость положительного результата (PPV) (95 % ДИ)*	76% (58,8–88,2%)	81% (64,8–92,0%)

*95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались методами Клоппера — Пурсона.

Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395–402.

ПЕРЕКРЕСТНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ

Тест-система PartoSure оценивалась с использованием панели обладающих потенциальной перекрестной реактивностью белков, могущих присутствовать во вагинальных образцах (хорионический гонадотропин человека, трофобластический бета-2-гликопротеин, плацентарный лактоген человека, альфа-фетопротеин, ИФРБС-3 и человеческий сывороточный альбумин). Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа каждого образца, содержащего вещество с потенциальной перекрестной реактивностью. Использовались образцы с высокотрицидным показателем уровня ПАМГ-1 (2,0 нг/мл) и образцы с низкополюжительным показателем уровня ПАМГ-1 (0,2 нг/мл). Каждое вещество с потенциальной перекрестной реактивностью проверялось в наибольшей концентрации, рассматривавшейся в качестве клинически значимой. Ни для одного из исследуемых веществ с потенциальной перекрестной реактивностью не была выявлена перекрестная реактивность с тест-системой PartoSure.

ИССЛЕДОВАНИЯ ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

Лубриканты, дезинфицирующие средства, антисептики, мыло и кремы
 Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокотрицидного (0,2 нг/мл) и низкополюжительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к гелю-смазке, дезинфицирующему крему на основе нитрата миконазола, антисептическому очищающему средству, мылу для тела и вагинальному крему. В присутствии нитрата миконазола были правильно определены все высокотрицидные репликаты, тогда как в отношении низкополюжительных репликатов картина была иной. Присутствие геля-смазки привело к получению нескольких недостоверных результатов как для высокотрицидных, так и для низкополюжительных репликатов, хотя в случаях получения отрицательного либо положительного результата результат был верным. Присутствие антисептического очищающего средства привело к получению недостоверных результатов теста для всех репликатов. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность во избежание попадания на тампон или в шеечно-вагинальные выделения лубрикантов или антисептиков (напр., геля-смазки K-Y® или Surgilube®, очищающего средства Betadine®). При наличии подозрения на применение пациенткой в области влагалища местного дезинфицирующего средства (напр., Monistat®, крема на основе нитрата миконазола) в течение последних 24 часов забор образца следует отложить до тех пор, пока со времени применения средства не пройдет 24 часа, поскольку применение таких средств может привести к получению ложноположительных результатов анализа. Присутствие мыла или крема не оказало негативного влияния на результат теста PartoSure.

Лекарственные средства

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокотрицидного (0,2 нг/мл) и низкополюжительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 10 веществам неблюдообразного происхождения, в частности: 17-ОН-progesteron (50 мкг/мл), ампициллин (152 мкмоль/л), цефалексин (337 мкмоль/л), эритромицин (81,6 мкмоль/л), гентамицин (21 мкмоль/л), дексаметазон (1,53 мкмоль/л), магния сульфат (50 мкг/мл), окситоцин (58 мкЕд/мл), тербуталин (1 мкг/мл), ритодрин (100 мкг/мл). Ни одно из этих веществ неблюдообразного происхождения не оказало влияния на результаты теста PartoSure.

Вагинальные бактериальные патогены

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокотрицидного (0,2 нг/мл) и низкополюжительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 3 вагинальным бактериальным патогенам, в том числе Gardnerella vaginalis, Candida albicans и Trichomonas vaginalis. Ни один из этих вагинальных инфекционных патогенов не оказал влияния на результаты теста PartoSure.

Материнское кровотоечение

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокотрицидного (0,2 нг/мл) и низкополюжительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 10 (десяти) отдельным образцам материнской крови при 3 (трех) наиболее низких уровнях примесей, определенных как представляющие «следовой», «умеренный» и «высокий» уровень содержания материнской крови в тампоне для забора вагинального образца. Как показало исследование, умеренное либо сильное вагинальное кровотоечение может затруднить интерпретацию результата теста PartoSure и привести к получению ложноположительных результатов.
Семенная жидкость и моча
 Проводился анализ высокотрицидного (0,2 нг/мл) и низкополюжительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 10 отдельным образцам семенной жидкости и 10 отдельным образцам мочи матери. Ни со стороны семенной жидкости, ни со стороны мочи матери не было выявлено негативного влияния на результаты теста PartoSure.

ПЕРЕЧЕНЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308–1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]

PartoSure® Test

POKYNY NA DIAGNOSTICKE POUZITIE IN VITRO



ÚČEL POUŽITIA

PartoSure Test je rýchly, neinštrumentálny, kvalitatívny imunochromatografický test na *in vitro* detekciu placentárneho alfa-mikroglobulínu-1 (PAMG-1) vo vaginálnych sekrétach tehotných žien. Zariadenie je navrhnuté ako pomôcka na rýchle posúdenie rizika predčasného pôrodu v rozmedzí ≤ 7 alebo ≤ 14 dní od odberu krvných cievných vzoriek u tehotných žien so znakmi a symptómami skorého predčasného pôrodu, neporušených amniotických membrán a minimálnej dilatácie krčka maternice (≤ 3 cm), vzorky odobranej medzi 20 týždňov a 0 dní a 36 týždňov a 6 dní gravidity.

SÚHRNNÉ INFORMÁCIE A VYSVETLENIE FUNGOVANIA TESTU

Presné posúdenie rizika predčasného pôrodu je klinicky dôležité u gravidít s hrozbou predčasného pôrodu. Toto platí obzvlášť pokiaľ ide o podávanie kortikosteroidov, ktoré majú optimálny prínos v priebehu 7 dní od podania,¹ ako aj presun pacientiek do terciárneho centra starostlivosti schopného postarať sa o pôrod predčasne narodeného dieťaťa. Samotné klinické hodnotenie, vrátane merania dĺžky a dilatácie krčka maternice, nie je dostatočne prediktívne pre hroziaci pôrod.² Podobne v súčasnosti dostupné biomarkerové testy, ako je test založený na detekcii fetálneho fibronektínu, majú extrémne nízke prediktívne hodnoty pre hroziaci pôrod.³ A tak určenie presného času pôrodu v prípade pacientiek s hrozbou predčasného pôrodu zostáva dôležitým klinickým problémom. Vysoké negatívne a pozitívne prediktívne hodnoty testu PartoSure môžu umožniť včasnú identifikáciu pacientiek, ktoré by mali prospech z dostupných intervencií, ako sú napríklad prednatálne kortikosteroidy. Navyše presnejšia identifikácia týchto pacientiek pravdepodobne zníži náklady spojené s nepotrebnými hospitalizáciami, spôsobenými nesprávnymi pozitívnymi prediktívnymi hodnotami existujúcich metód. Testovacia súprava je samostatný systém, ktorý poskytuje rýchle a kvalitatívne výsledky bez externého prístrojového vybavenia alebo vyšetrenia bez invazívneho spekula.

PRINCÍPY TESTU

PartoSure Test je bočno prietokový, imunochromatografický test, určený na identifikáciu prítomnosti ľudského placentárneho alfa-mikroglobulínu-1 (PAMG-1). Test využíva monoklonálne protilátky, dostatočne citlivé na detekciu 1 ng/ml PAMG-1. Na analýzu sa vzorka cervikovaginálneho výtoku, získaného vaginálnym vatekou, extrahuje do rozpúšťadla. Prítomnosť antigénu PAMG-1 sa potom deteguje vložením testovacieho prúžku s bočným prietokom do liekovky. Vzorka preteká z absorpčnej vložky na nitrocelulózu membránu a prechádza cez reaktívnu oblasť, obsahujúcu monoklonálne protilátky anti-PAMG-1, konjugované so zlatou časticou. Komplex antigén-protilátka prúdi do testovacej oblasti, kde je imobilizovaný druhou anti-PAMG-1 protilátkou. Toto vedie k objaveniu testovacej čiary. Neviazané komplexy antigén-protilátka ďalej pretekajú pozdĺž testovacieho prúžku a sú imobilizované druhou protilátkou. Toto vedie k objaveniu sa internej kontrolnej čiary.

ČINIDLÁ A KOMPONENTY

Testovacia súprava PartoSure obsahuje nasledujúce komponenty: testovací prúžok PartoSure na fóliovom vrecku s vysušadlom, sterilný fľokovitý vaginálny tampón a plastovú liekovku s roztokom rozpúšťadla (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Na vykonanie testu PartoSure nie sú potrebné žiadne ďalšie materiály.

PREDBEŽNÉ OPATRENIA A UPOZORNENIA

- Používanie akéhokoľvek tampónu alebo roztoku rozpúšťadla iného, než je roztok dodávaný s testovacou súpravou, je zakázaný.
- Vzorky by mali byť zhromaždené pred zberom vzoriek kultúry.
- Zber vaginálnych vzoriek na mikrobiologickú kultúru si často vyžaduje agresívne techniky zberu, ktoré môžu ošetriť cervikálnu alebo vaginálnu sliznicu, a môžu potenciálne interferovať s prípravou vzorky. Je potrebné dbať na to, aby sa tampón alebo cervikovaginálne sekréty nekontaminovali lubrikantmi alebo antiseptickými látkami (napr. Lubrikačný gél K-Y® alebo Surgilube®, čistiaci prostriedok Betadine®). Tieto látky môžu interferovať s absorpciou vzorky tampónom, alebo reakciou protilátka-antigén testu PartoSure a viesť k neplatným výsledkom testu.
- Ak existuje podozrenie, že pacientka použila lokálnu dezinfekčnú látku (napr. Monistat®, mikonazolový nitratový krém) do vaginálnej oblasti počas uplynulých 24 hodín, odďaľte odber vzoriek až do 24 hodín od aplikácie topického dezinfekčného prostriedku, pretože tieto produkty môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom testu.
- Test PartoSure nie je určený na použitie u žien so stredným, alebo masívnym vaginálnym krvácaním. Prítomnosť vaginálneho krvácania môže prispieť k ťažkostiam pri interpretácii výsledku testu PartoSure. Testovanie mierne až veľmi krvavej vzorky môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Ak po vizuálnom vyšetrení máte obavy z prítomnosti stredného, alebo masívneho vaginálneho krvácania, odporúča sa odobrať vzorku po ukončení aktívneho vaginálneho krvácania.
- Vzorky by sa nemali získavať od pacientok s podozrením, alebo známou abrupciou placenty, alebo placentou previa.
- PartoSure Test nepoužívajte po uplynutí expiračnej doby, ktorá je uvedená na obale produktu.
- Súčasť testovacej súpravy PartoSure sú určené len na jednorazové použitie.
- Vzorky, ktoré nie sú testované do 24 hodín od odberu, musia byť skladované v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C a testované do piatich dní od odberu.
- Test PartoSure je určený len na diagnostické použitie *in vitro* a žiadna časť testu by sa nemala vykonávať vnútorne.
- Nepoužívajte súpravu, ak je narušená integrita balenia tampónu alebo testovacieho prúžku, alebo ak prepúšťa liekovka s rozpúšťadlom.
- Neohýbajte ani neskladajte testovací prúžok alebo fóliové vrecko s testovacím prúžkom; môže to spôsobiť poškodenie prúžku a viesť k nepresným výsledkom.
- Testovacia súprava PartoSure obsahuje plastovú injekčnú liekovku s roztokom rozpúšťadla (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Azid sodný môže reagovať s kanalizacijným potrubím a vytvorí potenciálne výbušné zmesi kovov. Zabráňte kontaktu s pokožkou, očami a odevom. V prípade kontaktu s ktorýmkoľvek z týchto činnidiel dôkladne umyte zasiahnutú oblasť vodou. Pri likvidácii tohto činnidla vždy vypláchnite odtok veľkým objemom vody, aby ste zabránili tvorbe azidov.
- Pri zhromažďovaní, manipulácii a likvidácii testovaných vzoriek je potrebné dodržiavať bezpečnostné opatrenia.
- Použitie testovacej súpravy PartoSure sú biologicky nebezpečné; zlikvidujte všetky komponenty dodržiavaním potrebných bezpečnostných opatrení.

SKLADOVANIE A STABILITA

Testovacia súprava PartoSure skladujte na suchom mieste pri teplote 15 až 25 °C. Test nesmie zamrznúť. Pri skladovaní vo fóliovom vrecku pri odporúčanej teplote je test stabilný až do dátumu expirácie, uvedeného na vrecku. Testovací prúžok PartoSure by sa mal použiť do šiestich (6) hodín po vybratí testovacieho prúžka z fóliového vrecka.

KONTROLA KVALITY

Testovací prúžok PartoSure obsahuje interný procedurálny kontrolný mechanizmus, ktorý zabezpečuje analytickú funkčnosť. Objavenie sa jednej alebo dvoch čiar vo výsledkovej oblasti testovacieho prúžku overí integritu skúšobného postupu a komponentov.

POSTUP TESTOVANIA

1. Chyťte liekovku s rozpúšťadlom za vrchnák a zaistite, aby všetka kvapalina v liekovke klesla na dno. Otvorte liekovku s rozpúšťadlom a umiestnite ju do zvislej polohy.
2. Ak chcete zobrať vzorku z vagíny, použite len sterilný fľokovitý tampón, ktorý je súčasťou testovacej súpravy PartoSure. Odstráňte tampón z obalu podľa pokynov na obale. Špička tampónu by sa nemala dotknúť ničoho pred vložením do vagíny. Držte tampón uprostred a keď pacientka leží na chrbte, opatrne vložte špičku tampónu do vagíny, až kým sa prsty nedotknú pokožky (nie viac ako 5-7 cm hlboko). Vytiahnite tampón z vagíny **po 30 sekundách**.
3. Po odstránení tampónu z vagíny ihneď vložte špičku do liekovky s rozpúšťadlom a opláchnite otáčaním po dobu **30 sekúnd**.
4. Odstráňte tampón z liekovky a zlikvidujte ho.
5. Roztrhnite fóliové vrecko na perforácii a vyberte testovací prúžok PartoSure.
6. Vložte biely koniec testovacieho prúžku (označený šípkami smerom dole) do liekovky s rozpúšťadlom.
7. **Vyberte testovací prúžok z liekovky, ak sú dve čiary zreteľne viditeľné v testovacej oblasti, alebo presne po 5 minútach.** Prečítajte si výsledky tak, že položíte testovací prúžok na čistý, suchý a rovný povrch v prostredí dobre osvetlenom prirodzeným, alebo fluorescenčným svetlom. Pozitívny výsledok je vyznačený dvoma čiarami v testovacej oblasti, zatiaľ čo negatívny výsledok je označený jednou čiarou v testovacej oblasti. Po 10 minútach od vloženia testovacieho prúžku do liekovky nečítajte ani neinterpretujte výsledky.

Dve čiary: POZITÍVNE	Jedna čiarka: NEGATÍVNE	Žiadne čiary: NEPLATNÉ
Kontrolná čiarka ↓ Testovacia čiarka	Kontrolná čiarka ↓	↓ Len testovacia čiarka
Pozitívne: Dve čiary	Negatívne: Jedna kontrolná čiarka	Neplatné: Žiadne čiary, alebo len testovacie čiary
Hroziaci pôrod v rozmedzí ≤ 7 , alebo ≤ 14 dní je veľmi pravdepodobný	Hroziaci pôrod v rozmedzí ≤ 7 , alebo ≤ 14 dní je veľmi nepravdepodobný	Výsledky nie sú platné; testujte znova
Intenzita čiarok sa môže meniť; výsledok testu je platný aj vtedy, ak sú čiary slabé, alebo nerovnomerné. Výsledky testu neinterpretujte na základe intenzity čiarok.		

OBMEDZENIA TESTU

- Výsledok testu PartoSure by sa nemal interpretovať ako absolútny dôkaz o prítomnosti, alebo neprítomnosti procesu, ktorý bude mať za následok pôrod za ≤ 7 , alebo ≤ 14 dní od odberu vzoriek.
- Výsledok testu PartoSure by sa mal vždy použiť spolu s informáciami dostupnými z klinického hodnotenia pacientky a iných diagnostických postupov, ako je vyšetrenie krčka maternice, hodnotenie aktivity maternice a iných rizikových faktorov.
- Tieto pokyny na použitie sa musia presne dodržiavať; ich nedodržanie môže viesť k nepresným výsledkom.
- Výsledok testu PartoSure sa určuje zo vzoriek odobratých z vaginálnej dutiny. Vzorky získané z iných miest nie je možné používať. Vyšetrenie spekulom sa nevýžaduje.
- Výsledky by sa mali interpretovať opatrne, ak sa vzorka získa od pacientky s nepotvrdeným gestačným vekom.
- Výsledky testu PartoSure sú kvalitatívne a nie kvantitatívne. Na základe výraznosti testovacích alebo kontrolných čiar by sa nemal robiť žiadny kvantitatívny výklad.
- Test PartoSure by sa mal používať iba u pacientiek so symptómami a príznakmi predčasného pôrodu.
- Nepravdivé výsledky testov sa môžu vyskytnúť v prípade, ak pacientka použila lubrikanty alebo antiseptiká (napr. lubrikačný gél K-Y® alebo Surgilube®, čistiaci prostriedok Betadine®).

PREDPOKLADANÉ HODNOTY

PartoSure deteguje stopové množstvo ľudského PAMG-1. Koncentrácia PAMG-1 vyššie ako 1 ng/ml naznačujú zvýšené riziko pôrodu v priebehu nasledujúcich 7 dní. Hodnota 1 ng/ml bola potvrdená v medzinárodnej multicentrickej klinickej štúdií, hodnotiacej spojenie PAMG-1, prítomnej v cervikovaginálnych sekrétach, a časový interval testu pôrodu.

CHARAKTERISTIKY ÚČINNOSTI

Presnosť a reprodukovateľnosť sa stanovila pomocou troch sérií testu PartoSure na troch lokalitách určených na použitie tromi rôznymi zamyšľanými používateľmi na každej lokalite. Bolo použitých päť opakovaní siedmich rôznych koncentrácií PAMG-1 nad a pod hranicu detekcie testu PartoSure, vrátane absolútnej nuly (0,0 ng/ml), nízkej negatívnej (0,2 ng/ml), vysoko-negatívnej (0,5 ng/ml), limitu detekcie (1,0 ng/ml), nízkej pozitívnej (2,0 ng/ml) a dve koncentrácie v intervale C₅-C₉₅ pre zariadenie (0,7 ng/ml a 0,9 ng/ml). Výsledky tejto štúdie prekročili 100% negatívne hodnoty pri $\leq 0,5$ ng/ml a 100% pozitívne hodnoty pri ≥ 1 ng/ml PAMG-1.

Klinický výsledok testu PartoSure bol stanovený v medzinárodnej štúdií na viacerých miestach. Pacientky, ktoré (i) zaznamenali príznaky, symptómy alebo ťažkosti naznačujúce predčasný pôrod, (ii) boli v rozmedzí 20 až 36¹/týždňov gestácie a (iii) mali klinicky neporušené membrány, boli pozvané zúčastniť sa testovania. Do konečnej analýzy bolo celkovo zahrnutých 203 pacientiek. Boli vypočítané nasledujúce odhady výsledkov s príslušnými intervalmi 95% spoľahlivosti:

Rozsah výsledkov	Pôrod do	
	≤ 7 dní	≤ 14 dní
Citlivosť (SN) (95% CI)*	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Špecifita (95% CI)*	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Negatívna prediktívna hodnota (NPV) (95% CI)*	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Pozitívna prediktívna hodnota (PPV) (95% CI)*	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*95% intervaly spoľahlivosti (CI), vypočítané pomocou Clopper-Pearsonovho postupu

Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

KRÍŽOVÁ REAKTIVITA

Test PartoSure bol vyhodnotený pomocou panelu potenciálne krížovo reaktívnych proteínových látok, ktoré sa pravdepodobne nachádzajú vo vaginálnych vzorkách, vrátane ľudského chorionického gonadotropínu, trofoblastického beta-2 glykoproteínu, ľudského placentárneho laktogénu, alfa-fetoproteínu, IGFBP-3 a ľudského sérového albumínu. Štyri (4) opakovania každej vzorky, obsahujúcej potenciálne krížovo reaktívnu látku, sa testovali použitím vysoko negatívnej vzorky PAMG-1 (0,2 ng/ml) a nízko pozitívnej vzorky (2,0 ng/ml). Každá potenciálne krížovo reaktívna látka bola testovaná pri najvyššej koncentrácii látky, ktorá bola považovaná za klinicky relevantnú. Žiadna z potenciálne krížovo reaktívnych látok neprekročila krížovú reaktivitu s testom PartoSure.

INTERFERENČNÉ ŠTÚDIE

Lubrikanty, dezinfekčné prostriedky, antiseptiká, mydlá a krémy Štyri (4) opakovania každej z vysoko negatívnej vzorky (0,2 ng/ml) a nízko pozitívnej vzorky (2,0 ng/ml) boli testované na lubrikačný gél, mikonazolový dezinfekčný krém, antiseptický čistiaci prostriedok, mydlo na umývanie tela a vaginálny krém. Žiadne z týchto vysoko negatívne opakovania boli správne identifikované v prítomnosti mikonazolového disučnanu, nízko pozitívne opakovania neboli. Prítomnosť lubrikačného gélu viedla k niekoľkým neplatným výsledkom pri vysoko negatívnych aj nízko pozitívnych opakovaniach, aj keď v prípadoch, kde bol hlásený negatívny, alebo pozitívny výsledok, výsledok bol správny. Prítomnosť antiseptického čistiaceho prostriedku viedla k neplatným výsledkom testov vo všetkých opakovaniach. Preto je potrebné dbať na to, aby sa tampón alebo cervikovaginálne sekréty nekontaminovali lubrikantmi alebo antiseptickými látkami (napr. lubrikačný gél K-Y® alebo Surgilube®, čistiaci prostriedok Betadine®). Ak existuje podozrenie, že pacientka použila lokálnu dezinfekčnú látku (napr. Monistat®, mikonazolový nitratový krém) do vaginálnej oblasti počas uplynulých 24 hodín, odďaľte odber vzoriek až do 24 hodín od aplikácie, pretože tieto produkty môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom testov. Prítomnosť mydla alebo krému neovplyvňovala test PartoSure.

Farmakologické činnidlá

Štyri (4) opakovania každej z vysoko negatívnej vzorky (0,2 ng/ml) a nízko pozitívnej vzorky (2,0 ng/ml) boli testované na 10 interferenčných látok, ktoré nemajú biologický základ, vrátane: 17-OH progesterón (50 µg/ml), ampicilín (152 µmol/l), cefalexín (337 µmol/l), erytromycín (81,6 µmol/l), gentamycín (21 µmol/l), dexametazón (1,53 µmol/l), síran horečnatý (50 µg/ml), oxytocín (58 µU/ml), terbutalín (1 mg/ml) a ritodrin (100 µg/ml). Žiadna z týchto nebiologických látok neovplyvňovala test PartoSure.

Vaginálne bakteriálne patógeny

Štyri (4) opakovania každej z vysoko negatívnej vzorky (0,2 ng/ml) a nízko pozitívnej vzorky (2,0 ng/ml) boli testované na 3 vaginálne bakteriálne patógeny, vrátane Gardnerella vaginalis, Candida albicans a Trichomonas vaginalis. Žiadny z týchto vaginálnych infekčných patógenov neovplyvňoval test PartoSure.

Krvácanie matky

Štyri (4) opakovania každej z vysoko negatívnej vzorky (0,2 ng/ml) a nízko pozitívnej vzorky (2,0 ng/ml) boli testované na desať (10) jednotlivých vzoriek krvi matky na troch (3) najnižších úrovniach prisad, určených na zobrazenie „stopy“, „stredného“ alebo „masívneho“ krvácania matky na tampónu. Mierne, alebo masívne vaginálne krvácanie môže preto prispieť k ťažkostiam pri interpretácii výsledku testu PartoSure a môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom.

Spermie a moč

Vysoko negatívna (0,2 ng/ml) vzorka a nízko pozitívna vzorka (2,0 ng/ml) sa testovali na 10 jednotlivých vzoriek spermií a 10 jednotlivých vzoriek moču matky. Ani spermie, ani moč matky neprekročili interferenciu s testom PartoSure.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. Antenatal Corticosteroids Revised: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Bergella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, 4. vydanie. <http://dx.doi.org/10.1002/CD006843>. [Systematic review]

PREDVIĐENA UPOTREBA

PartoSure test je brzi, kvalitativni i imunohromatografski test bez instrumenata za *in vitro* otkrivanje alfa mikroglobulina-1 posteljice (PAMG-1) u vaginalnom isjetku trudnice. Ovaj test je osmišljen kao pomoć pri brzom proceni rizika od prevremenog porođaja ≤ 7 ili ≤ 14 dana od trenutka kada se uzme uzorak brisa iz grlića materice i vagine trudnice sa znakovima i simptomima ranog prevremenog porođaja u slučaju kada fetalna membrana nije oštećena, a širenje grlića materice iznosi ≤ 3 cm. Test se može izvesti od 20. nedelje i 0 dana, do 36. nedelje i 6 dana trudnoće.

SAŽETAK I OBJASNJENJE TESTA

Tačna procena rizika od prevremenog porođaja je klinički važna za trudnoće gde postoji opasnost od prevremenog porođaja. Ovo se naročito odnosi i na davanje kortikosteroida koji svoje optimalno delovanje postižu u roku od 7 dana od primene,¹ ali i na prevoz pacijentkinja do centara tercijarne nege, koji su opremljeni za zbrinjavanje prevremeno rođenog odojčeta. Klinički pregled uz određivanje dužine i stepena širenja grlića materice nije dovoljan za procenu rizika od neposrednog porođaja.² Slično tome, trenutno dostupni biomarker testovi, koji su zasnovani na otkrivanju fetalnog fibronektina, u veoma maloj meri predviđaju neposredan porođaj.³ Stoga, pouzdano predviđanje vremena koje je preostalo pacijentkinjama kojima preči prevremeni porođaj ostaje važan klinički problem. Visoke negativne i pozitivne vrednosti predviđanja PartoSure testa omogućuje pravovremeno prepoznavanje pacijentkinja koje će imati korist od intervencija koje su im dostupne, kao što su prenatalni kortikosteroidi. Pored toga, tačnija identifikacija ovih pacijentkinja će verovatno smanjiti troškove povezane sa nepotrebnim hospitalizacijama, usled loših pozitivnih vrednosti predviđanja postojećih metoda. Komplet za testiranje je samostalan sistem koji daje brze i kvalitativne rezultate bez potrebe za dodatnom opremom ili invazivnim pregledom pomoću speculumu.

PRINCIP TESTA

PartoSure je imunohromatografska analiza sa lateralnim protokom namenjena otkrivanju prisustva humanog alfa-1 mikroglobulina posteljice (PAMG-1). Test koristi monoklonska antitela koja su u dovoljnoj meri osetljiva da otkriju 1 ng/ml PAMG-1. Uzorak cervikovaginalnog isjetka za analizu se uzima pomoću štapića za uzorkovanje iz vagine i izdvaja se u rastvaraču. Prisustvo antigena PAMG-1 se zatim otkriva uranjanjem test trake sa lateralnim protokom u bočicu. Uzorak teče od upijajućeg jastučića na nitroceluloznu membranu, prolazi kroz reaktivnu zonu u kojoj se nalaze monoklonska anti-PAMG-1 antitela povezana sa zlatnim česticama. Kompleks antigena i antitela teče prema zoni za testiranje u kojoj se imobilise drugim anti-PAMG-1 antitelom. Taj događaj dovodi do pojave linije testa na traci. Nevažni kompleksi antigena i antitela nastavljaju da se slijavu niz test traku i imobilise ih drugo antitelo. To dovodi do pojave linije unutrašnje kontrole.

REAGENS I DELOVI

PartoSure komplet za testiranje sastoji se od sledećih delova: PartoSure test traka u foliji (kesici) sa isušivačem, sterilni štapić za uzorkovanje pamučnim jastučićem i plastična bočica sa rastvorom (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Za izvođenje PartoSure testa nisu potrebni nikakvi dodatni materijali.

MERE OPREZA I UPOZORENJA

- Zabranjeno je korišćenje štapića za uzorkovanje ili rastvora koji nisu dostavljeni sa kompletom za testiranje.
- Uzorci treba da se prikupe pre uzimanja uzorka uzorka.
- Pri prikupljanju uzorka iz vagine za određivanje mikrobiološke kulture često se koriste grube tehnike usled kojih su mogući grebanje sluzokože grlića materice ili vagine i posledične smetnje pri pripremi uzorka.
- Naročito vodite računa da ne kontaminirate štapić za uzorkovanje ili cervikovaginalni iscedak lubrikantima ili antisepticima (npr. lubrikant K-Y® ili Surgilube®, antiseptik Betadine®). Ove supstance mogu da ometaju adsorpciju uzorka na štapiću za uzorak ili reakciju antigena i antitela koju proizvodi PartoSure test i dovesti do nevažnih rezultata testa.
- Ako sumnjate da je pacijentkinja nanela lokalno sredstvo za dezinfekciju (npr. Monistat®, krem sa mikonazol-nitratom) u područje vagine tokom prethodna 24 sata, odložite prikupljanje uzorka 24 sata nakon primene lokalnog sredstva za dezinfekciju jer ovi proizvodi mogu da proizvedu lažno negativne rezultate testa.
- PartoSure test nije namenjen za korišćenje kod žena koje imaju umerno do obilno vaginalno krvarenje. Vaginalno krvarenje može dovesti do poteškoća pri tumačenju rezultata PartoSure testa. Ako vršite testiranje uzorka u kome ima umerno do obilne količine krvi, mogući su lažno pozitivni rezultati. Ako pri vizuelnom pregledu uočite umerno do obilnu količinu vaginalne krvi, preporučujemo da prikupe uzorak nakon prestanka aktivnog vaginalnog krvarenja.
- Ne priključujte uzorke od pacijentkinja kod kojih je došlo do odvajanja posteljice ili se sumnja na to ili u slučaju placente prevlje.
- Nemojte da koristite PartoSure test nakon isteka roka upotrebe, koji je odtamparan na pakovanju proizvoda.
- Delovi PartoSure kompleta za testiranje su samo za jednokratnu upotrebu.
- Uzorci koji nisu testirani u roku od 24 sata od prikupljanja moraju da se odlože u frižider na temperaturu od 2 °C do 8 °C i da se testiraju u roku od pet dana od prikupljanja.
- PartoSure test je namenjen samo za *in vitro* dijagnostičku upotrebu i nijedan deo testa ne sme se koristiti interno.
- Nemojte da koristite komplet ako je ugrožena celovitost pakovanja štapića za uzorkovanje ili test trake ili ako je došlo do curenja rastvora iz bočice.
- Nemojte da savijate ili presavijate test traku ili foliju kesice sa test trakom, jer tako možete oštetiti traku i to može dovesti do netačnih rezultata.
- PartoSure komplet za testiranje sadrži plastičnu bočicu sa rastvorom (0,9% NaCl, 0,05% Na₂S₂O₃, 0,01% Triton X100). Moguća je reakcija natrijum azida sa cevima i posledično formiranje eksplozivnih metalnih azida. Izbegavajte kontakt sa kožom, očima i odočom. U slučaju kontakta sa reagensima, temeljno isperite zahvaćenu oblast vodom. Ako odlažete reagens u otpad, uvek isperite odvod velikom količinom vode da biste sprečili taloženje azida.
- Pridržavajte se mera predostrožnosti kada uzimate uzorke za testiranje, rukujete njima i kada ih odlažete u otpad.
- Korišćenje PartoSure kompleta za testiranje se smatraju biološkim rizikom. Odložite sve delove pridržavajući se odgovarajućih mera predostrožnosti.

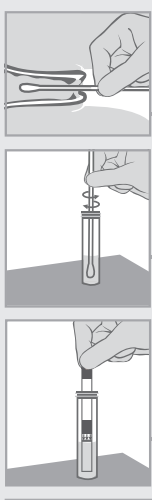
ČUVANJE I STABILNOST

Čuvajte PartoSure komplet za testiranje na suvom mestu na temperaturi od 15 do 25 °C. Test se ne sme zamrzavati. Kada se čuva u kesici od folije na preporučenoj temperaturi, test je stabilan do isteka roka upotrebe označenog na kesici. PartoSure test traku bi trebalo upotrebiti u roku od šest (6) sati nakon vađenja test trake iz kesice od folije.

KONTROLA KVALITETA

PartoSure test traka sadrži interni proceduralni kontrolni mehanizam koji obezbeđuje analitičku funkcionalnost. Pojava jedne ili dve linije u području rezultata test trake potvrđuje valjanost postupka i delova.

POSTUPAK IZVOĐENJA TESTA



1. Uzmite bočicu sa rastvaračem i dobro je promućkajte kako bi sva tečnost u bočici pala na dno. Otvorite bočicu sa rastvorom i postavite je u uspravni položaj.

2. Da biste uzeli uzorak iz vagine, upotrebite priloženi štapić za uzorkovanje koji je deo PartoSure kompleta za testiranje. Izvadite štapić za uzorkovanje iz pakovanja prateći uputstva na pakovanju. Pre stavljanja u vaginu, vrh štapića ne sme ništa dodirnuti. Držite štapić za uzorkovanje za sredinu drške i pažljivo unesite vrh štapića u vaginu pacijentkinje koja leži na leđima sve dok vam prsti ne dotaknu kožu (ne dublje od 5 do 7 cm). Izvucite štapić iz vagine **nakon 30 sekundi**.

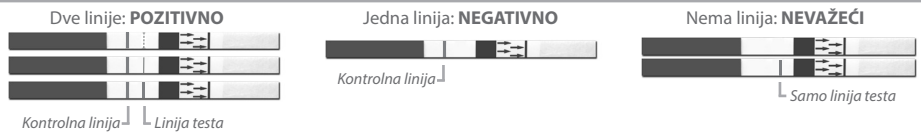
3. Nakon što izvučete štapić za uzorkovanje iz vagine, njegov vrh odmah stavite u bočicu sa rastvaračem i isperite ga vrteći štapić **30 sekundi**.

4. Izvadite štapić za uzorkovanje i odložite ga u otpad.

5. Otvorite foliju kesice tako što ćete je pocepati na mestima ureza i izvadite PartoSure test traku.

6. Stavite beli kraj test trake (obeleženi strelicama usmerenim ka dole) u bočicu sa rastvaračem.

7. **Izvadite test traku iz bočice ukoliko se jasno vide dve linije u zoni testiranja ili nakon tačno 5 minuta.** Pročitajte rezultate tako što ćete test traku staviti na čistu i suhu ravnu površinu u dobro osvetljenom okruženju sa prirodnim ili fluorescentnim izvorom svetla. Pozitivan rezultat je označen sa dve linije u zoni testiranja, dok se negativan rezultat prikazuje jednom linijom u zoni testiranja. Nemojte čitati niti tumačiti rezultate ukoliko je prošlo 10 minuta od stavljanja test trake u bočicu.



Rezultat	Opis
Positivno: Dve linije	Prevemeni porođaj u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana je vrlo verovatan
Negativno: Jedna kontrolna linija	Prevemeni porođaj u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana je veoma malo verovatan
Nevažeci: Nema linija ili samo linija testa	Rezultati su nevažeci; ponovite test

Intenzitet linija može da varira; rezultat testa je važeći čak i ako su linije blede ili neravne. Nemojte tumačiti rezultate testa na osnovu intenziteta boje linija.

OGRAIČENJA TESTA

- Rezultati PartoSure testa ne bi trebalo da se tumače kao apsolutni dokaz prisustva ili odsustva procesa koji će prouzrokovati porođaj u roku od ≤ 7 ili ≤ 14 dana od prikupljanja uzorka.
- Uvek tumačite rezultate PartoSure testa imajući u vidu informacije koje ste prikupili tokom kliničke procene pacijentkinje i drugih dijagnostičkih procedura, kao što su pregled grlića materice, procena aktivnosti materice i procena drugih faktora rizika.
- Strogo se pridržavajte uputstva za upotrebu jer u suprotnom može doći do netačnih rezultata.
- Učinak PartoSure testa je ocenjen na osnovu uzorka koji su prikupljeni iz unutrašnjosti vagine. Ne smeju da se koriste uzorci prikupljeni sa drugih lokacija. Pregled speculumom nije potreban.
- Tumačite rezultate uz određenu zadržku ako uzorak potiče od pacijentkinje neutrdnog gestacionog doba.
- Rezultati PartoSure testa su kvalitativni, a ne kvantitativni. Nijedno kvantitativno tumačenje ne bi trebalo da se zasniva na jačini testa ili kontrolnih linija.
- PartoSure test treba da se koristi samo kod pacijentkinja sa znakovima i simptomima prevremenog porođaja.
- Nevažeci rezultati testa su mogući ako je pacijentkinja koristila lubrikante ili antiseptike (npr. lubrikant K-Y® ili Surgilube®, antiseptik Betadine®).

OČEKIVANE VREDNOSTI

PartoSure otkriva humani PAMG-1 u tragovima. Koncentracija PAMG-1 veća od 1 ng/ml ukazuje na povećani rizik od porođaja u narednih 7 dana. Prag detekcije od 1 ng/ml je proveren u međunarodnom multicentričnom kliničkom istraživanju u okviru kog se procenivala povezanost prisustva PAMG-1 u cervikovaginalnom isjetku sa nadolazećim terminom porođaja.

RADNA SVOJSTVA

Preciznost i mogućnost ponavljanja su određeni pomoću tri serije PartoSure testa na tri predviđene lokacije od strane tri različita predviđena korisnika na sve tri lokacije. Korišćenje je pet replikata sedam različitih koncentracija PAMG-1 iznad i ispod granice detekcije PartoSure testa, uključujući apsolutnu nulu (0,0 ng/ml), nisku negativnu vrednost (0,2 ng/ml), visoku negativnu vrednost (0,5 ng/ml), granicu detekcije (1,0 ng/ml), nisku pozitivnu vrednost (2,0 ng/ml), kao i dve koncentracije u okviru C₅-C₉₅ intervala za test (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Rezultati studije su ukazali na 100% negativna očitavanja pri nivou PAMG-1 od $\leq 0,5$ ng/ml i 100% pozitivna očitavanja pri nivou ≥ 1 ng/ml od strane predviđenih korisnika.

Klinički učinak PartoSure testa je utvrđen u međunarodnoj multicentričnoj studiji. Na učešće u ispitivanju bile su pozvane pacijentkinje koje su (i) prijavile znake, simptome ili tegobe koje ukazuju na prevremeni porođaj, (ii) bile u 20 do 36%, nedelji gestacije i (iii) imale klinički netaknute plodove opne. Ukupno su 203 pacijentkinje bile uključene u konačnu analizu. Uz odgovarajući interval pouzdanosti od 95% izračunat je sledeći učinak:

Merenje učinka	Porođaj u roku od	
	≤ 7 dana	≤ 14 dana
Osetljivost (95% CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specifičnost (95% CI*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Negativna prediktivna vrednost (NPV) (95% CI)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) (95% CI)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*95% interval pouzdanosti (IP) izračunat pomoću Kloper-Pirsonovog (Clopper-Pearson) postupka

Nikolova P, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

UNAKRSNA REAKTIVNOST

Procena PartoSure testa je izvršena pomoću panela potencijalno unakrsno reaktivnih proteina koji su česti u vaginalnim uzorcima, uključujući humani horionski gonadotropin, beta-2 glikoprotein trofoblasta, humani placentalni laktogen, alfafetoprotein, IGFBP-3 i humani serumski albumin. Četiri (4) replikata svakog uzorka sa potencijalno unakrsno reaktivnom supstancom su testirana pomoću uzorka PAMG-1 visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml). Svaka potencijalno unakrsno reaktivna supstanca je testirana pri najvećoj koncentraciji supstance koja je ocenjena kao klinički relevantna. Nijedna testirana potencijalno unakrsno reaktivna supstanca nije iskazala unakrsnu reaktivnost sa PartoSure testom.

STUDIJE SMETNJI

Lubrikanti, sredstva za dezinfekciju, antiseptici, sapuni i kreme Četiri (4) replikata uzorka visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na lubrikant, krem sa mikonazol-nitratom, antiseptik, sapun za telo i vaginalnu kremu. Dok je prisustvo svih replikata visoke negativne vrednosti utvrđeno pri korišćenju mikonazol-nitrata, to se nije desilo u slučaju replikata niske negativne vrednosti. Prisustvo lubrikanta proizvelo je nekoliko nevažnih rezultata za replikate sa visokom negativnom i niskom pozitivnom vrednošću, ali je rezultat bio tačan u slučaju prijavljivanja negativnog ili pozitivnog rezultata. Prisustvo antiseptika je proizvelo nevažne rezultate testa u svim replikatima. Dakle, vodite računa da ne kontaminirate štapić za uzorkovanje ili cervikovaginalni iscedak lubrikantima ili antisepticima (npr. lubrikant K-Y® ili Surgilube®, antiseptik Betadine®). Ako sumnjate da je pacijentkinja nanela lokalno sredstvo za dezinfekciju (npr. Monistat®, krem sa mikonazol-nitratom) u područje vagine tokom prethodna 24 sata, odložite prikupljanje uzorka 24 sata nakon primene jer ovi proizvodi mogu da proizvedu lažno negativne rezultate testa. Prisustvo sapuna ili kreme nije uticalo na PartoSure test.

Farmakološka sredstva

Četiri (4) replikata uzorka visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na 10 nebioloških interferentnih supstanci, uključujući: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicilin (152 µmol/l), cefaleksin (337 µg/ml), eritromicin (81,6 µmol/l), gentamicin (21 µmol/l), deksametazon (1,53 µg/ml), magnezijum sulfat (50 µg/ml), oksitocin (58 µg/ml), terbutalin (1 mg/ml) i ritodrin (100 µg/ml). Nijedna od ovih nebioloških supstanci nije uticala na test.

Vaginalni bakterijski patogeni

Četiri (4) replikata uzorka visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na 3 vaginalna bakterijska patogena, uključujući Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas vaginalis. Nijedna od ovih vaginalnih infekcijskih patogena nije uticala na test.

Krvarenje trudnice

Četiri (4) replikata uzorka visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na deset (10) pojedinačnih uzorka krvi trudnice u tri (3) najniža nivoa mešavine koji su predstavljali „mestimično“, „umereno“ ili „obilno“ krvarenje trudnice na štapiću za uzorkovanje iz vagine. Umereno ili obilno vaginalno krvarenje može dovesti do poteškoća pri tumačenju rezultata PartoSure testa i posledično do lažno pozitivnih rezultata.

Semena tečnost i urin

Uzorak visoke negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorak niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) su testirani sa 10 pojedinačnih uzorka semene tečnosti i 10 pojedinačnih uzorka urina. Ni semena tečnost ni urin nisu uticali na rezultate PartoSure testa.

LITERATURA

- Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
- Borghello V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. (Systematic review)

PartoSure® Test

INSTRUKTIONER FÖR *IN VITRO*-DIAGNOSTISK ANVÄNDNING



AVSEDD ANVÄNDNING

PartoSure-testet är ett snabbt icke-instrumenterat, kvalitativt immunokromatografiskt test för *in vitro*-detektion i placentalt alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1) i vaginalsekret hos gravida kvinnor. Instrumentet är avsett som ett hjälpmedel för att snabbt utvärdera risken för en för tidig födelse inom ≤ 7 eller ≤ 14 dagar från att det cervikovaginala provet samlas in från gravida kvinnor med tecken och symptom på tidig förlösning, intakt amnioskäms membran och minimal cervical utvidgning (≤ 3 cm), provtaget mellan 20 veckor, 0 dagars och 36 veckor, 6 dagars havandeskap.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET

En korrekt riskutvärdering av tidig förlösning är kliniskt viktigt för havandeskap där det föreligger en risk för tidig förlösning. Det är särskilt viktigt avseende både administrering av kortikosteroider som har bäst verkan inom 7 dagar från administrering¹ samt patientrems till tertiärvårdsklinik där de har kapacitet att ta hand om tidiga förlösningar. Enbart klinisk utvärdering, inklusive mätning av cervical längd och dilatation, räcker inte till för att förutsäga förlösning.² På samma sätt har aktuella tillgängliga biomarkortester som de som baseras på detektering av fetalt fibronektin, extremt dåliga förutsägelsevärden för förlösning.³ Exakt förutsägelse av tid till förlösning i patienter med risk för tidig förlösning fortsätter att vara av klinisk vikt. De höga negativa och positiva förutsägelsevärdena för PartoSure-testet kan tillåta identifiering i god tid av patienter som skulle ha nytta av tillgängliga interventioner som antenatala kortikosteroider. Dessutom kan en mer exakt identifiering av dessa patienter sannolikt minska kostnader associerade med onödiga intagningar försäkrade av de dåliga positiva förutsägelsevärdena hos befintliga metoder. Testkitet är ett självständigt system som ger snabba, kvalitativa resultat utan någon övrig instrumentation eller invasiv spekulumundersökning.

TESTPRINCIP

PartoSure-testet är en sidoflödes-, immunokromatisk analys som är designad att identifiera närvaron av humant placentalt alfa-mikroglobulin-1 (PAMG-1). Testet använder sig av monoklonala antikroppar som är känsliga nog att detektera 1 ng/ml av PAMG-1. För analysen, extraheras ett prov av cervikovaginalt flytning som samlats in med vaginal provtagningspinne i en extraktionslösning. Närvaron av PAMG-1-antigenen detekteras därefter genom att en sidoflödestestresman stoppas in i röret. Provet flödar från en absorberande kudde till ett nitrocellulosamembran och färdas genom ett reaktivt område med monoklonala anti-PAMG-1-antikroppar konjugerade till en guldpartikel. Antigen-antikroppskomplexet flödar till testregionen där den immobiliseras av en andra anti-PAMG-1-antikropp. Den här händelsen gör att teststrecket framträder. Obundna antigen-antikroppskomplex fortsätter att flöda utmed testresman och immobiliseras av en andra antikropp. Det här gör att det interna kontrollstrecket framträder.

REAGENSER OCH KOMPONENTER

PartoSure-testkitet inkluderar följande komponenter: PartoSure-testresman i en folieförpackning med torrkemdel, en steril flockad vaginal provtagningspinne och ett plaströr med en extraktionslösning (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN₃, 0,01 % Triton X100). Inga ytterligare material krävs för att utföra PartoSure-testet.

VARNINGAR OCH SÄKERHETSÅTGÄRDER

- Det är förbjudet att använda annan provtagningspinne eller extraktionsvätska än det som följer med testkitet.
- Prover bör samlas in innan odlingsproverna samlas in.
- Insamling av vaginala prover för mikrobiologisk odling, kräver ofta aggressiva insamlingstekniker som kan irritera den cervikala eller vaginala slemhinnan och potentiellt kan inverka på provförberedelse.
- Aktsamhet måste iaktas för att inte kontaminera provtagningspinne eller de cervikovaginala utsondringarna med glidmedel eller antiseptiska medel (t.ex. K-Y® eller Surgilube®-glidmedel, Betadine®-rengöring). Dessa substanser kan inverka på absorptionen av provet på provtagningspinne eller med antikropp-antigenreaktionen för PartoSure-testet och leda till ogiltiga testresultat.
- Om det misstänks att patienten har använt lokalt desinfektionsmedel (t.ex. Monistat®, mikonazolnitrat-kräm) på det vaginala området inom en 24-timmarsperiod, bör provinsamlingen senareläggas till 24 timmar efter att det lokala desinfektionsmedlet användes eftersom sådana produkter kan leda till falska negativa testresultat.
- PartoSure-testet är inte tänkt för användning på kvinnor med måttliga till kraftiga vaginala blödningar. Vaginala blödningar kan bidra till svårigheter att tolka PartoSure-testresultat. Testning av ett kraftigt blodigt prov kan leda till falska positiva resultat. Om du oroaas av närvaron av måttligt eller kraftigt vaginalt blod vid en visuell inspektion, rekommenderas det att provet samlas in efter att aktiv vaginal blödning har upphört.
- Prover ska inte samlas in från patienter med misstänkt eller känd placentavlossning eller placenta previa.
- Använd inte PartoSure-testet efter det utgångsdatum som finns skrivet på produktförpackningen.
- PartoSure-testkitets komponenter är för engångsbruk.
- Prover som inte testas inom 24 timmar från insamling måste förvaras kylta i 2 °C till 8 °C och testas inom fem dagar från insamling.
- PartoSure-testet är enbart för *in vitro*-diagnostiskt bruk och inga av testets komponenter får tas internt.
- Använd inte kitet om provtagningspinnens eller testresmapaketets integritet är komprometterad eller om röret med extraktionslösningen har läckt.
- Böj eller vik inte testresman eller folieförpackningen med testresman. Om du gör det så kan du skada remsan vilket kan leda till felaktiga resultat.
- PartoSure-testkitet inkluderar ett plaströr med en extraktionslösning (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN₃, 0,01 % Triton X100). Natriumazid kan reagera med avloppet och bilda potentiellt explosiva metallazider. Undvik kontakt med hud, ögon och kläder. Vid kontakt med dessa reagenser, ska området tvättas noggrant med vatten. Vid kassering av reagenset, ska avloppet alltid spolas med stora mängder vatten för att förhindra uppbyggnad av azider.
- Säkerhetsföreskrifter bör iaktas vid insamling, hantering och kassering av testprover.
- Använda PartoSure-testkit utgör en biologisk fara. Kassera alla komponenter enligt lämpliga säkerhetsföreskrifter.

FÖRVARING OCH STABILITET

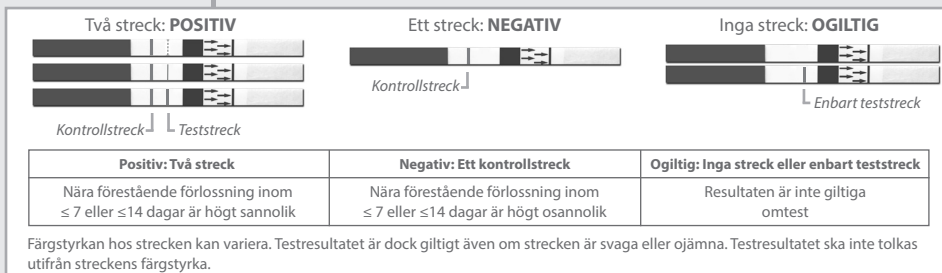
Förvara PartoSure-testkitet i en torr plats mellan 15 till 25 °C. Testet bör inte frysas. Vid förvaring i folieförpackningen i rekommenderad temperatur är testet stabilt fram till det utgångsdatum som anges på förpackningen. PartoSure-testresman ska användas inom 6 timmar efter att testresman har tagits ut ur folieförpackningen.

KVALITETSKONTROLL

PartoSure-testresman innehåller en intern procedurmässig kontrollmekanism som tillser analytisk funktion. Förekomsten av ett eller två streck i testresmans resultatområde bekräftar funktionaliteten hos testets procedur och komponenter.

TESTPROCEDUR

1. Fatta röret med extraktionslösning i korken och skaka väl för att se till att all vätska i röret har sjunkit till botten. Öppna röret med extraktionslösningen och placera det i lodrätt läge.
2. Använd enbart den sterila flockade provtagningspinne som medföljer PartoSure-testkitet för att samla in ett prov från vagin. Ta ut provtagningspinne ur förpackningen enligt anvisningarna på förpackningen. Var noga med att inte vidröra något med provtagningspinnens spets innan den förs in i vagin. Håll provtagningspinne på mitten och (medan patienten ligger på rygg) försiktigt in spetsen på provtagningspinne i vagin tills fingrarna berör huden (inte mer än 5-7 cm). Ta ut provtagningspinne från vagin efter **30 sekunder**.
3. Efter att provtagningspinne har tagits ut ur vagin, placeras spetsen i det medföljande röret med extraktionsvätskan och sköljs genom att roteras under **30 sekunder**.
4. Ta ut provtagningspinne från röret och kassera den.
5. Öppna folieförpackningen vid rivmärkningarna och ta ut PartoSure-testresman.
6. Placera den vita änden av testresman (märkt med pilar som pekar nedåt) i röret med extraktionslösningen.
7. **Ta bort testresman från röret om två streck är tydligt synliga i testregionen eller efter exakt 5 minuter.** Läs resultaten genom att placera testresman på en ren, torr och platt yta i ett välbelyst område med antingen naturlig eller konstgjord belysning. Ett positivt resultat indikeras av två streck i testregionen medan ett negativt resultat indikeras av ett enskilt streck i testregionen. Resultaten ska inte avläsas eller tolkas efter att 10 minuter har förflutit från införandet av testresman i röret.



TESTETS BEGRÄNSNINGAR

- PartoSure-testresultatet ska inte tolkas som absolut bevis för närvaron eller frånvaron av en process som resulterar i förlösning ≤ 7 eller ≤ 14 dagar från provets insamling.
- PartoSure-testresultatet ska alltid användas i samband med tillgänglig information från den kliniska utvärderingen av patienten och andra diagnostiska procedurer som cervikal utvärdering, bedömning av uterin aktivitet och utvärdering av andra riskfaktorer.
- Den här bruksanvisningen måste följas exakt. Om det inte görs så kan det leda till felaktiga resultat.
- Prestandan för PartoSure-testet har karakteriserats från prover som tagits från det vaginala hålrummet. Prover som tagits från andra platser ska inte användas. En spekulumundersökning krävs inte.
- Resultaten ska utvärderas med försiktighet när provet tas från en patient med obekräftad fosterålder.
- PartoSure-testresultatet är kvalitativa och inte kvantitativa. Ingen kvantitativ tolkning bör göras baserat på styrkan i testet eller kontrollstrecket.
- PartoSure-testet ska enbart användas för patienter med tecken och symptom på för tidig förlösning.
- Ogiltiga testresultat kan uppstå om patienten har använt glidmedel eller antiseptiska medel (t.ex. K-Y® eller Surgilube®-glidmedel, Betadine®-rengöring).

FÖRVÄNTADE VÄRDEN

PartoSure detekterar spärrmängder av humant PAMG-1. Koncentrationer av PAMG-1 på över 1 ng/ml indikerar en förhöjd risk för förlösning inom de nästkommande 7 dagarna. Tröskelvärdet på 1 ng/ml validerades under en internationell klinisk studie på flera platser för att utvärdera kopplingen mellan PAMG-1 i cervikovaginala flytningar och tidsintervallet från test-till-förlösning.

PRESTANDAEGENSKAPER

Precisionen och reproducerbarheten fastställdes med tre loter av PartoSure-testet och tre platser för avsedd användning med tre olika avsedda användare på varje plats. Fem replikat av sju olika PAMG-1-koncentrationer över och under detektionsgränsen för PartoSure-testet användes, inklusive en absolut noll (0,0 ng/ml), en låg negativ (0,2 ng/ml), en hög negativ (0,5 ng/ml), detektionsgränsen (1,0 ng/ml), en lågt positiv (2,0 ng/ml) och två koncentrationer inom intervallet C₅-C₉₅ för enheten (0,7 ng/ml och 0,9 ng/ml). Resultaten för den här studien demonstrerade 100 % negativa avläsningar vid $\leq 0,5$ ng/ml och 100 % positiva avläsningar vid ≥ 1 ng/ml PAMG-1-nivåer från de avsedda användarna.

Den kliniska prestandan för PartoSure-testet fastställdes vid en internationell klinisk studie på flera platser. Patienter som (i) rapporterade tecken, symptom eller klagomål som tydde på för tidig förlösning, (ii) befann sig mellan 20 och 36^{ve}, veckors havandeskap och (iii) hade kliniskt intakta membran, bjöds in att delta i studien. Sammanlagt 203 patienter deltog i den slutgiltiga analysen. Följande prestandabestämningar med motsvarande 95 % konfidensintervall beräknades:

Prestandamätning	Förlösning inom	
	≤ 7 dagar	≤ 14 dagar
Sensitivitet (SN) (95 % CI)*	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specifitet (SP) (95 % CI)*	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Negativt prediktivt värde (NPV) (95 % CI)*	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Positivt prediktivt värde (PPV) (95 % CI)*	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

*95 % konfidensintervall (CI) beräknat via Clopper-Pearson-proceduren
Nikolova T, Baye O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 jul;43(4):395-402.

PartoSure® Test

İN VİTRO TANİ AMAÇLI KULLANIM TALİMATLARI



KULLANIM AMACI

PartoSure Test, gebe kadınların vajinal sekresyonlarındaki plasental alfa mikroglobulin-1'in (PAMG-1) *in vitro* saptanmasında kullanılan, hızlı, alet kullanılmayan, kalitatif bir immüno-kromatografik testtir. Cihaz, erken doğum belirtisi ve semptomları gösteren, intakt amniyotik membrana ve minimum servikal dilatasyona (≤ 3 cm) sahip, gebelik döneminin 20. hafta, 0. günü ve 36. hafta, 6. günü arasında erken alınan gebe kadınlarda servikovajinal örnek alınmadan itibaren ≤ 7 veya ≤ 14 gün içinde erken doğum riskini hızlıca değerlendirmeye yardımcı olmak üzere tasarlanmıştır.

TEST ÖZETİ VE AÇIKLAMASI

Erken doğum tehlikesi bulunan gebeliklerde, erken doğum riskinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi klinik açıdan önemlidir. Bu durum özellikle, hastaların prematüre bebek doğumunda bakım sağlayabilecek üçüncü bir bakım merkezine aktarılmasının yanı sıra, uygulanmasından itibaren 7 gün içinde optimum fayda sağlayan kortikosteroidlerin uygulanması¹ bakımından da doğrudur. Servikal uzunluk ve dilatasyon ölçümü dahil olmak üzere tek başına klinik değerlendirme, yakın doğumu tahmin etmek bakımından yeterli değildir.² Benzer şekilde, fetal fibronektin saptanmasına dayalı testler gibi mevcut biyogösterge testleri, yakın doğuma ilişkin son derece zayıf tahmin değerleri sunmaktadır.³ Dolayısıyla, erken doğum tehlikesi bulunan hastalarda doğum zamanının doğru tahmini, önemli bir klinik konu olmaya devam etmektedir. PartoSure Testin yüksek negatif ve pozitif prediktif değerleri, antenatal kortikosteroidler gibi uygun müdahalelerden fayda sağlayacak hastaların zamanında belirlenmesine olanak tanır. Bunlara ek olarak, bu hastaların daha doğru bir şekilde tanımlanmasının, mevcut yöntemlerin hatalı pozitif prediktif değerlerinden ötürü gereksiz hastaneye yatırımlarıyla ilişkili maliyetleri azaltması olasıdır. Test kiti, harici cihazlar veya invazif bir spekulum muayenesi gerektirmeden hızlı, kalitatif sonuçlar sağlayan bağımsız bir sistemdir.

TESTİN İLKELERİ

PartoSure Test, insan plasental alfa mikroglobulin-1'in (PAMG-1) varlığını belirlemek üzere tasarlanmış, yanak akışlı, immüno-kromatografik bir testtir. Testte, PAMG-1'in 1 ng/ml'sini saptayacak hassasiyette monoklonal antikorlar kullanılır. Analiz için vajinal swab ile alınan servikovajinal akıntı örneği, bir solvent içine alınır. PAMG-1 antijeninin varlığı, şişeye yer yanak akışlı test şeridiyle gösterilerek saptanır. Örnek, emici bir pedden, bir altın partikülüne bağlı olan monoklonal anti-PAMG-1 antikorlarını içeren reaktif bir alandan geçerek bir nitroselüloz membrana akar. Antijen-antikor kompleksi, ikinci bir anti-PAMG-1 antikoruna tarafından hareketli hale getirildiği test bölgesine akar. Bu olay, test çizgisinin görünmesine yol açar. Bağlı olmayan antijen-antikor kompleksleri, test şeridi boyunca akmaya devam eder ve ikinci bir antikor tarafından hareketsiz hale getirilir. Bu durum, iç kontrol çizgisinin görünmesine yol açar.

REAKTİFLER VE BİLEŞENLER

PartoSure Test kiti şu bileşenleri içerir: kurutucu maddeli bir folyo torba içinde PartoSure Test şeridi, steril floke edilmiş vajinal swab ve solvent solüsyonu (%0,9 NaCl, %0,05 Na₂S₂O₃, %0,01 Triton X100) içeren plastik bir şişe. PartoSure Testini gerçekleştirmek için ilave malzeme gerekli değildir.

ÖNLEMLER VE UYARILAR

- Test kiti ile temin edilen dışında herhangi bir swab veya solvent solüsyonunun kullanılması yasaktır.
- Numuneler, kültür numuneleri alınmadan önce alınmalıdır. Mikrobiyolojik kültür için vajinal numunelerin alınması çoğunlukla, servikal veya vajinal mukozayı aşındırabilecek ve potansiyel olarak örnek hazırlığını etkileyebilecek agresif alim tekniklerini gerektirir.
- Swabi veya servikovajinal sekresyonları, kaydırıcı veya antiseptikler (örn. K-Y® veya Surgilube® kaydırıcı jel, Betadine® Temizleyici) ile kontamine etmemeye özen gösterilmelidir. Bu maddeler, numunenin swab tarafından emilmesine veya PartoSure Testin antijen-antikor reaksiyonunu etkileyebilir ve geçersiz test sonuçlarına yol açabilir.
- Hastanın, son 24 saat içinde vajinal bölgeye topikal bir dezenfektan (örn. Monistat®, mikonazol nitrat krem) uyguladığından şüpheleniyorsa numune alımı için topikal dezenfektanın uygulanmasından itibaren 24 saat bekleyin çünkü bu ürünler, yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilir.
- PartoSure Test, orta veya büyük ölçüde vajinal kanamaları olan kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Vajinal kanamanın varlığı, PartoSure Test sonucunun yorumlanmasında zorluklara neden olabilir. Orta veya büyük ölçüde kan içeren bir örneğin test edilmesine, yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Görsel muayene sonucunda orta veya büyük ölçüde vajinal kan varlığından endişeleniyorsanız aktif vajinal kanamanın sonlanması takiben örnek alınması önerilir.
- Şüphelenilen veya bilinen plasenta abrupsiyonu veya plasenta previa bulunan hastalardan numune alınmamalıdır.
- PartoSure Testi, ürün ambalajında basılı olan son kullanma tarihi geçtikten sonra kullanmayın.
- PartoSure Test kiti bileşenleri yalnızca tek kullanımlıktır.
- Alındıktan itibaren 24 saat içinde test edilmeyen numuneler, 2° ile 8°C arasında soğutulmalı ve alındıktan itibaren beş gün içinde test edilmelidir.
- PartoSure Test yalnızca *in vitro* tanı amaçlı kullanımı içindir ve testin hiçbir bileşeni dahili olarak alınmamalıdır.
- Swab veya test şeridi ambalajı zarar görmüşse veya solvent şişesinde sızıntı olmuşsa kiti kullanmayın.
- İçinde test şeridi bulunan folyo torbayı bükmeyle veya katlamayın. Bunu yapmanız zarar verebilir ve yanlış sonuçlara yol açabilir.
- PartoSure Test kiti, solvent solüsyonu (%0,9 NaCl, %0,05 Na₂S₂O₃, %0,01 Triton X100) içeren plastik bir şişe bulundurmaz. Sodyum azid, tesalet ile reaksiyona girerek patlama potansiyeli bulunan metal azidler oluşturabilir. Cilt, gözler ve kıyafetler ile temastan kaçınınız. Bu reaktiflerden herhangi biriyle temas halinde bölgeyi suyla iyice yıkayınız. Reaktif imha ediyorsanız azid birikimini önlemek için pis su borusunu her zaman bol miktarda suyla çalkalayınız.
- Test örnekleri alınırken, örnekler üzerinde çalışırken ve örnekler imha edilirken güvenlik önlemlerine daima uyulmalıdır.
- Kullanılmış PartoSure Test kitiyle biyotehnelikler; tüm bileşenleri gerekli önlemler alarak imha edin.

SAKLAMA VE STABİLİTE

PartoSure Test kitini, kuru bir yerde 15 - 25°C arası sıcaklıkta saklayınız. Test dondurulmamalıdır. Folyo torbada önerilen sıcaklıkta saklanan test torba üzerinde basılı olan son kullanma tarihine kadar stabildir. PartoSure Test şeridi, şerit folyo torbadan çıkarıldıktan sonra altı (6) saat içinde kullanılmalıdır.

KALİTE KONTROLÜ

PartoSure Test şeridi, analitik işlevselliği sağlayan dahili yöntemsel bir kontrol mekanizması bulundurmaz. Test şeridinin sonuç bölgesinde bir veya iki çizgi görülmesi, test prosedürünün ve bileşenlerinin bütünlüğünü doğrular.

TEST PROSEDÜRÜ

1. Solvent şişesini kapağından tutun ve şişedeki tüm sıvıyı, alt kısma damladığından emin olun. Solvent şişesini açın ve dikey bir pozisyonda yerleştirin.
2. Vajinadan örnek almak için yalnızca, PartoSure Test kitiyle temin edilen steril floke edilmiş swabı kullanınız. Ambalaj üzerinde yer alan talimatları izleyerek swabı ambalajından çıkarınız. Swabın ucu, vajina içine yerleştirilmeden önce başka hiçbir şey ile temas etmemelidir. Hasta sırt üstü yatarak swabı, çubuğun ortasından tutun, swab ucunu, parmaklar cilt ile temas edinceye kadar vajina içine dikkatlice yerleştirin (5-7 cm derinliği aşmamalıdır). **30 saniye sonra** swabı vajinadan çekiniz.
3. Swabı vajinadan çıkarıldıktan sonra, ucunu verilen solvent şişesine hemen yerleştirin ve **30 saniye** boyunca döndürerek durulayınız.
4. Swabı şişeden çıkarın ve imha edin.
5. Folyo torbayı yırtma noktalarından yırtarak açın ve PartoSure test şeridini çıkarınız.
6. Test şeridinin beyaz ucunu (aşağı dönük oklarla işaretlenmiştir) solventin bulunduğu şişeye yerleştirin.
7. **Test bölgesindeki iki çizgi açıkça görünüyorsa veya tam olarak 5 dakika sonra test şeridini şişeden çıkarınız.** Test şeridini, doğal veya floresan ışık ile iyi aydınlatılmış bir ortamda, temiz, kuru ve düz bir yüzeye yerleştirerek sonuçları okuyunuz. Pozitif sonuç, test bölgesinde iki çizgiyle gösterilen negatif sonuçlar ise test bölgesinde tek bir çizgiyle gösterilir. Test şeridini şişeye yerleştirdikten itibaren 10 dakika geçtikten sonra yorumları okumayın veya yorumlamayın.

İki çizgi: POZİTİF

Kontrol Çizgisi | Test Çizgisi

Bir çizgi: NEGATİF

Kontrol Çizgisi

Çizgi yok: GEÇERSİZ

Sadece Test Çizgisi

Pozitif: İki Çizgi	Negatif: Bir Kontrol Çizgisi	Geçersiz: Çizgi Yok veya Sadece Test Çizgisi
≤ 7 veya ≤ 14 gün içinde yakın doğum oldukça olasıdır	≤ 7 veya ≤ 14 gün içinde yakın doğum uzak ihtimaldir	Sonuçlar geçerli değildir; tekrar test edin

Çizgilerin yoğunluğu değişkenlik gösterebilir. Çizgiler soluk veya düzensiz olsa dahi test sonucu geçerlidir. Test sonucunu, çizgilerin yoğunluğuna dayalı olarak yorumlamayın.

TESTİN SINIRLAMALARI

- PartoSure Test sonucunu, numune alınmadan itibaren ≤ 7 veya ≤ 14 gün içinde doğu-mla sonuçlanacak bir sürecin varlığına veya yokluğuna mutlak kanıt olarak yorumlanmamalıdır.
- PartoSure Test sonucu daima, hastanın klinik değerlendirilmesinden ve servikal muayene, uterin aktivitesinin değerlendirilmesi ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi gibi diğer tanı amaçlı prosedürlerden elde edilen bilgiler eşliğinde kullanılmalıdır.
- Bu kullanım talimatlarına tamamen uyulmalıdır. Bunun yapılmaması, hatalı sonuçlara yol açabilir.
- PartoSure Test performansını, vajinal boşluktan alınan numuneler ile karakterize edilir. Diğer bölgelerden alınan örnekler kullanılmamalıdır. Spekulum muayenesi gerekli değildir.
- Gebelik yaşı doğrulanmamış bir hastadan numune alındığında sonuçlar, dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır.
- PartoSure Test sonuçları kantitatif değil kalitatifdir. Test veya kontrol çizgilerinin belirginliğine dayalı olarak hiçbir kantitatif yorumlanmalıdır.
- PartoSure Test yalnızca, erken doğum belirtisi ve semptomları bulunan hastalarda kullanılmalıdır.
- Hasta tarafından kaydırıcı veya antiseptik (örn. K-Y® veya Surgilube® kaydırıcı jel, Betadine® Temizleyici) kullanılması durumunda geçersiz test sonuçları oluşabilir.

BEKLENEN DEĞERLER

PartoSure, eser miktarda insan PAMG-1'ini tespit eder. 1 ng/ml'nin üzerindeki PAMG-1 konsantrasyonları, sonraki 7 gün içinde yüksek doğum riskine işaret eder. 1 ng/ml'lik cutoff (kesme) değeri, servikovajinal sekresyonlarda bulunan PAMG-1 ile test zamanı-doğum zamanı aralığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren, uluslararası çok merkezli bir klinik çalışma ile onaylanmıştır.

PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

Hassasiyet ve yeniden üretilebilirlik, PartoSure Testin üç lotu, üç kullanım amacı bölgesinde, her bir bölgede üç farklı planlanmış kullanıcı ile belirlenmiştir. PartoSure Testin saptama limitinin üzerinde ve altında, bir mutlak sıfır (0,0 ng/ml), bir düşük negatif (0,2 ng/ml), bir yüksek negatif (0,5 ng/ml), saptama limiti (1,0 ng/ml), bir düşük pozitif (2,0 ng/ml) ve cihazın C₅-C₉₅ aralığı içindeki iki konsantrasyon (0,7 ng/ml ve 0,9 ng/ml) olmak üzere yedi farklı PAMG-1 konsantrasyonunun beş tekrarı kullanılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, planlanmış kullanıcıların $\leq 0,5$ ng/ml PAMG-1 seviyelerinde %100 negatif okumalar, ≥ 1 ng/ml'de ise %100 pozitif okumalar göstermiştir.

PartoSure Testin klinik performansını, uluslararası bir coh saklı çalışma ile belirlenmiştir. (i) Erken doğumu düşündüren belirtiler, semptomlar veya şikayetler bildiren, (ii) gebelik döneminin 20 ve 36%, haftaları arasında olan ve (iii) klinik olarak intakt membranlara sahip hastalar çalışmaya katılmaları için davet edilmiştir. Nihai analizde toplam 203 hasta yer almıştır. İlgili %95 güven aralıkları ile aşağıdaki performans tahminleri hesaplanmıştır:

Performans Ölçütü	Doğum Zamanı	
	≤ 7 Gün	≤ 14 Gün
Hassasiyet (SN) (%95 CI*)	%80 (%63,1 – %91,6)	%63 (%47,4 – %76,1)
Özgüllük (SP) (%95 CI*)	%95 (%90,1 – %97,5)	%96 (%90,9 – %98,2)
Negatif Prediktif Değer (NPV) (%95 CI*)	%96 (%91,5 – %98,3)	%89 (%83,4 – %93,5)
Pozitif Prediktif Değer (PPV) (%95 CI*)	%76 (%58,8 – %88,2)	%81 (%64,8 – %92,0)

*%95 güven aralıkları (CI), Clopper-Pearson prosedürü ile hesaplanmıştır
Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015 Jul;43(4):395-402.

ÇAPRAZ REAKTİVİTE

PartoSure Test, vajinal numunelerde bulunması muhtemel olan, insan koryonik gonadotropini, trofoblastik beta-2 glikoprotein, insan plasental laktajeni, alfa-fetoprotein, IGFBP-3 ve insan serumu albumini dahil olmak üzere potansiyel olarak çapraz reaktif protein maddelerinin bir paneli kullanılarak değerlendirilmiştir. Potansiyel olarak çapraz reaktif madde içeren her bir örneğin dört (4) tekrarı, bir yüksek negatif PAMG-1 örneği (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif (2,0 ng/ml) örnek kullanılarak test edilmiştir. Potansiyel olarak çapraz reaktif olan her bir madde, maddenin klinik olarak ilişkili kabul edilen en yüksek konsantrasyonunda test edilmiştir. Test edilen potansiyel olarak çapraz reaktif maddelerin hiçbirisi, PartoSure Test ile çapraz reaktivite göstermemiştir.

İNTERFERANS ÇALIŞMALARİ

Kaydırıcılar, Dezenfektanlar, Antiseptikler, Sabunlar ve Kremeler
Bir yüksek negatif örneğin (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif örneğin (2,0 ng/ml) dörder (4) tekrarı, kaydırıcılar dahil olmak üzere 10 adet biyolojik tabanlı olmayan etkileşen madde için test edilmiştir: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampisilin (152 µg/ml), sefalekssin (337 µmol/L), eritromisin (81,6 µmol/L), gentamisin (21 µmol/L), deksametazon (1,53 µg/ml), magnezyum sülfat (50 µg/ml), oksitosen (58 µg/ml), terbutalin (1 mg/ml) ve ritodrin (100 µg/ml). Biyolojik olmayan bu maddelerin hiçbirinin, PartoSure Test üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Farmakolojik Maddeler

Bir yüksek negatif örneğin (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif örneğin (2,0 ng/ml) dörder (4) tekrarı, aşağıdakiler dahil olmak üzere 10 adet biyolojik tabanlı olmayan etkileşen madde için test edilmiştir: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampisilin (152 µg/ml), sefalekssin (337 µmol/L), eritromisin (81,6 µmol/L), gentamisin (21 µmol/L), deksametazon (1,53 µg/ml), magnezyum sülfat (50 µg/ml), oksitosen (58 µg/ml), terbutalin (1 mg/ml) ve ritodrin (100 µg/ml). Biyolojik olmayan bu maddelerin hiçbirinin, PartoSure Test üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Vajinal Bakteriyel Patojenler

Bir yüksek negatif örneğin (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif örneğin (2,0 ng/ml) dörder (4) tekrarı, Gardnerella vaginalis, Candida albicans ve Trichomonas vaginalis dahil olmak üzere 3 adet vajinal bakteriyel patojen için test edilmiştir. Bu vajinal enfeksiyon patojenlerinin hiçbirinin, PartoSure Test üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Maternal Kanama

Bir yüksek negatif örneğin (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif örneğin (2,0 ng/ml) dörder (4) tekrarı, vajinal numune alma swabı üzerinde "eser", "orta" veya "yüksek" maternal kanama seviyelerini temsil etmek üzere belirlenen en düşük üç (3) karşım seviyesinde, on (10) ayrı maternal kanama örneği için test edilmiştir. Orta veya yüksek ölçüde vajinal kanama, PartoSure Test sonucunun yorumlanmasında zorluklara ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Semen ve İdrar

Bir yüksek negatif (0,2 ng/ml) örnek ve bir düşük pozitif (2,0 ng/ml) örnek, 10 ayrı semen örneği ve 10 ayrı maternal idrar örneği için test edilmiştir. Ne semen ne de maternal idrar, PartoSure Test üzerinde herhangi bir interferans göstermemiştir.

KAYNAKÇA

1. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin no. 127: Management of Preterm Labor. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1308-1316.
3. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. [Systematic review]