June 2018

PartoSure® Test

Instructions For Use

Assess the Risk of Preterm Birth

EN English 3
BG Български 4
CS Česky 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)I 21
PT Português 22
RU Русский 23
SK Slovenčina 24
SR Srpski 25
SV Svenska 26
TR Türkçe 27
VI Vietnamese 28

CE IVD

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

EC REP
QIAGEN GmbH
QIAGEN Strasse 1
40724 Hilden, GERMANY

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

1108422 Rev. 03

Sample to Insight

QIAGEN

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.
Surgilube 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	IVD					
EN	In Vitro Diagnostic Medical Device	Do Not Reuse	Use By Date	Caution Consult Accompanying Instructions for Use	Consult Instructions for Use	Temperature Limitation
BG	Медицинско изделие за in vitro диагностика	Да не се използва повторно	Годно до	Внимание Вижте придружаващите инструкции за употреба	Вижте инструкциите за употреба	Температурни ограничения
CS	Prostředek zdravotnické techniky pro diagnostiku in vitro	Nepoužívejte opakovaně	Datum použitelnosti	Upozornění - přečtěte si přiložené pokyny k použití	Viz návod k použití	Teplotní omezení
DA	Medicinsk udstyr til in vitro-diagnostik	Må ikke genbruges	Anvendes inden	Advarsel: Læs den medfølgende brugsanvisning	Læs brugsanvisningen	Temperaturbegrænsning
DE	Medizinisches In-vitro-Diagnostikum	Nicht wiederverwenden	Zur Verwendung bis	Vorsicht! Beiliegende Gebrauchsanweisungen beachten	Gebrauchsanweisung beachten	Zulässiger Temperaturbereich
ES	Dispositivo médico para diagnóstico in vitro	No reutilizar	Fecha de caducidad	Precaución, consulte las instrucciones de uso adjuntas	Consulte las instrucciones de uso	Limitación de temperatura
FI	Diagnostinen in vitro -lääkintälaite	Ei saa käyttää uudelleen	Viimeinen käyttöpäivämäärä	Varoitus: Lue mukana tulevat käyttöohjeet	Katso käyttöohjeet	Lämpötilarajoitus
FR	Dispositif médical de diagnostic *in vitro*	Ne pas réutiliser	À utiliser avant le	Attention, consultez le mode d'emploi joint	Consultez le mode d'emploi	Limite de température
HR	Medicinski proizvod za in vitro dijagnostiku	Za jednu upotrebu	Upotrebljivo do	Oprez: pročitajte prateće upute za upotrebu	Pročitajte upute za upotrebu	Ograničenja temperature
ID	Perangkat Medis Diagnostik In Vitro	Jangan Digunakan Kembali	Gunakan Hingga Tanggal	Perhatian Konsultasi Petunjuk yang Menyertai Penggunaan	Lihat Petunjuk Penggunaan	Batasan Suhu
IT	Dispositivo medico-diagnostico in vitro	Non riutilizzare	Utilizzare entro la data indicata	Attenzione: consultare le istruzioni per l'uso fornite	Consultare le istruzioni per l'uso	Limite di temperatura
KK	In Vitro диагностикалық медициналық құрылғысы	Қайта пайдалануға болмайды	Жарамдылық мерзімі	Назар аударыңыз: бірге берілген пайдалану нұсқауларын қараңыз	Пайдалану нұсқауларын қараңыз	Температуралық шектеуі
LT	„In vitro" diagnostinis medicinos prietaisas	Nenaudoti pakartotinai	Tinka iki datos	Dėmesio: žr. pridedamas naudojimo instrukcijas	Žr. naudojimo instrukcijas	Temperatūros apribojimai
LV	In vitrodiagnostikas medicīnas ierīce	Nelietot atkārtoti	Derīguma termiņš	Uzmanību, iepazīstieties ar pievienoto lietošanas instrukciju	Skatīt lietošanas norādījumus	Temperatūras ierobežojums
MK	Ин витро дијагностичко медицинско средство	Не употребувате повторно	Користете до датум	Внимание, разгледајте го придружното упатство за употреба	Разгледајте го упатството за употреба	Температурно ограничување
NL	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek	Voor eenmalig gebruik	Uiterste gebruiksdatum	Let op: raadpleeg de meegeleverde gebruiksaanwijzing	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Temperatuurbeperking
NO	Medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk	Ikke til flergangsbruk	Siste forbruksdato	Forsiktig, se bruksanvisningen	Se informasjonen i håndboken	Temperaturbegrensninger
PL	Wyrób medyczny do diagnostyki in vitro	Nie używać ponownie	Termin ważności	Uwaga: zapoznać się z dołączoną instrukcją obsługi	Zapoznać się z instrukcją obsługi	Zakres temperatury
PT	Dispositivo médico de diagnóstico in vitro	Não reutilizar	Data de validade	Cuidado, consulte as instruções anexas de uso	Consulte as instruções de uso	Limites de temperatura
PT	Dispositivo médico para diagnóstico *in vitro*	Não reutilizar	Prazo de validade	Atenção, consultar as Instruções de Utilização que acompanham o produto	Consultar as instruções de utilização	Limites de temperatura
RU	Медицинское устройство для диагностики in vitro	Не использовать повторно	Срок годности	Внимание! Обратитесь к прилагаемой инструкции по применению	Обратитесь к инструкции по применению	Ограничение по температуре
SK	Zdravotnícke diagnostické zariadenie na použitie v podmienkach in vitro	Nepoužívať opakovane	Dátum použiteľnosti	Upozornenie: Prečítajte si priložený návod na použitie	Prečítajte si návod na použitie	Teplotné obmedzenia
SR	Medicinsko sredstvo za in vitro dijagnostiku	Nemojte da koristite više puta	Rok upotrebe	Oprez, pročitajte priloženo uputstvo za upotrebu	Pročitajte uputstvo za upotrebu	Temperaturno ograničenje
SV	In vitro-diagnostisk medicinsk produkt	Får ej återanvändas	Utgångsdatum	Försiktigt läs den medföljande bruksanvisning	Läs bruksanvisningen	Temperaturbegränsning
TR	İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz	Tekrar Kullanmayın	Son Kullanma Tarihi	Dikkat Birlikte Verilen Kullanım Talimatlarına Başvurun	Kullanım Talimatlarına Başvurun	Sıcaklık Sınırlaması
VI	Thiết bị Y tế Chẩn đoán trong Ống nghiệm	Không sử dụng lại	Hạn sử dụng	Thận trọng Tham khảo Hướng dẫn Sử dụng Đính kèm	Tham khảo Hướng dẫn Sử dụng	Giới hạn Nhiệt độ

CODE	REF		Σ	LOT	GTIN
EN	Catalog Number	Manufactuer	Sufficient for "X" Tests	Batch Code	Global Trade Item Number
BG	Каталожен номер	Производител	Достатъчно за „X" теста	Код на партида	Глобален номер на търговска единица
CS	Katalogové číslo	Výrobce	Dostatečná pro testy "X"	Číslo šarže	Globální číslo obchodní položky
DA	Katalognummer	Producent	Tilstrækkeligt til "X" tests	Batchkode	Globalt handelsvarenummer
DE	Katalognummer	Hersteller	Ausreichend für „X" Tests	Chargennummer	Global Trade Item Number
ES	Número de referencia	Fabricante	Suficiente para pruebas «X»	Código de lote	Número mundial de artículo comercial
FI	Luettelonumero	Valmistaja	X testikertaa	Eräkoodi	GTIN-numero
FR	Numéro de catalogue	Fabriquant	En quantité suffisante pour « X » tests	Code de lot	Code article international
HR	Kataloški broj	Proizvođač	Dovoljno za „X" testova	Kód šarže	Global Trade Item Number (globalni broj trgovačke jedinice)
ID	Nomor Katalog	Pabrik Pembuat	Cukup untuk Uji "X"	Kode Batch	Nomor Item Perdagangan Global (GTIN)
IT	Numero di catalogo	Produttore	Sufficiente per "X" test	Codice lotto	Global Trade Item Number
KK	Каталог нөмірі	Өндіруші	«X» сынақтары үшін жеткілікті	Бума коды	Тауардың глобалдық сауда нөмірі
LT	Katalogo numeris	Gamintojas	Galima atlikti „X" tyrimus	Partijos kodas	Visuotinis prekės numeris
LV	Kataloga numurs	Ražotājs	Pietiekams "X" testiem	Sērijas kods	Globālais tirdzniecības identifikācijas numurs (GTIN)
MK	Каталошки број	Производител	Доволно за „X" тестови	Број на серија	Меѓународен број за трговска единица
NL	Catalogusnummer	Fabrikant	Voldoende voor "X" testen	Batchcode	Global Trade Item Number
NO	Katalognummer	Produsent	Tilstrekkelig til «X» tester	Partinummer	Globalt artikkelnummer
PL	Numer katalogowy	Producent	Wystarcza do wykonania „X" testów	Kod partii	Globalny numer jednostki handlowej
PT	Referência	Fabricante	Suficiente para "X" testes	Código de lote	Número Global de Item Comercial (Global Trade Item Number)
PT	Número de referência	Fabricante	Suficiente para "X" testes	Código do lote	Número global de item comercial
RU	Номер по каталогу	Изготовитель	Достаточно для выполнения «X» процедур анализа	Код серии	Глобальный торговый номер единицы товара
SK	Katalógové číslo	Výrobca	Postačujúce pre „X" testov	Kód šarže	Identifikátor GTIN (Global Trade Item Number)
SR	Kataloški broj	Proizvođač	Dovoljno za više testova (x)	Šifra serije	Globalni broj trgovinske jedinice
SV	Katalognummer	Tillverkare	Tillräckligt för "X" tester	Batchkod	GS-artikelnummer
TR	Katalog Numarası	Üretici	"X" Testleri için yeterlidir	Parti Kodu	Küresel Ticaret Parça Numarası
VI	Số Danh mục	Nhà sản xuất	Đủ cho "X" Xét nghiệm	Mã lô	Mã số Thương phẩm Toàn cầu

PartoSure® Test

INSTRUCTIONS FOR *IN VITRO* DIAGNOSTIC USE

QIAGEN

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% NaN_3, 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% NaN_3, 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.

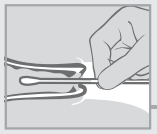
STORAGE AND STABILITY

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.

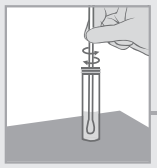
QUALITY CONTROL

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.

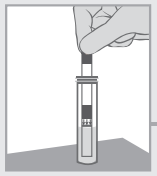
TEST PROCEDURE



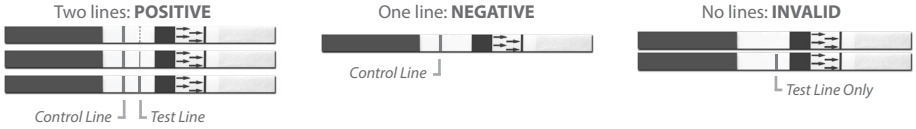
1. Take the solvent vial by its cap and ensure all liquid in the vial has dropped to the bottom. Open the solvent vial and place it in a vertical position.
2. To collect a sample from the vagina, use only the sterile flocked swab provided with the PartoSure Test kit. Remove the swab from its package 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.



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 C_5-C_{95} 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 ≥1ng/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 36$^6/_7$ 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:

	Delivery Within	
Performance Measure	**≤ 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), cephalexin (337 µmol/L), erythromycin (81.6 µmol/L), gentamycin (21 µmol/L), dexamethasone (1.53 µmol/L), 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

QIAGEN

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 приложението[1], 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 раждане[2]. Също така, предлаганите към момента биомаркерни тестове, например които откриват фетален фибронектин, имат изключително ниски прогнозни стойности за предстоящо раждане[3]. 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 спекулум.

ПРИНЦИП НА ТЕСТА

Тестът PartoSure е имунохроматографски анализ с латерален 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 лента за тест с латерален 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. Комплексът антиген-антитяло протича към тестовата област, където се имобилизира от второ антитяло срещу PAMG-1. Това събитие води до появата на тестова линия. Свободните комплекси антиген-антитяло продължават да текат по тестовата лента и се имобилизират от второ антитяло. Това води до поява на вътрешна контролна линия.

РЕАГЕНТИ И КОМПОНЕНТИ

Тестовият комплект PartoSure включва следните компоненти: тестова лента PartoSure в торбичка от фолио с десикант, стерилен флокиран вагинален тампон и пластмасов флакон с разтворител (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 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. Честото вземане на вагинални проби за микробиологична култура изисква агресивни техники, които може да охлузят 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 антисептици (напр. лубрикантен гел K-Y® или Surgilube®, почистващ лосион Betadine®). Тези вещества може да нарушат абсорбирането на пробата от тампона или реакцията антитяло-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 спиране на активното вагинално кървене.
- Не трябва да се вземат проби от пациенти с подозирано или известно разкъсване на плацентата или плацента превия.
- 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 огъвайте 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% NaN_3, 0,01% Triton X100). Натриевият азид може да реагира с водопроводните тръби и да образува потенциално експлозивни метални азиди. Избягвайте контакт с кожата, очите и дрехите. В случай на контакт с някой от тези реагенти, измийте обилно областта с вода. Когато изхвърляте 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.
- Използваните тестови комплекти PartoSure са биологично опасни. Изхвърляйте всички компоненти, като спазвате необходимите предпазни мерки.

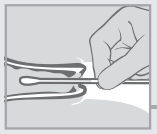
СЪХРАНЕНИЕ И СТАБИЛНОСТ

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 й от фолиевата торбичка.

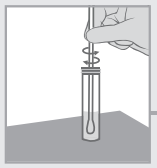
КАЧЕСТВЕН КОНТРОЛ

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.

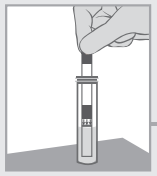
ТЕСТОВА ПРОЦЕДУРА



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.

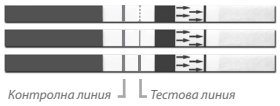


2. За да вземете проба от вагината, използвайте само стерилния флокиращ тампон, предоставен с тестовия комплект PartoSure. Извадете тампона от опаковката му, като следвате отпечатаните върху нея инструкции. Върхът на тампона не трябва да докосва нищо преди поставянето му във вагината. Хванете тампона 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 изплакнете с въртеливо 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 различими линии или след като изминат точно 5 минути.** Разчетете резултатите, като поставите тестовата линия върху чиста, суха и равна повърхност в помещение, добре осветено от естествена или флуоресцентна светлина. Положителният резултат се указва от две линии, а отрицателният – от една линия в тестовата област. Не разчитайте или интерпретирайте резултатите, ако са изминали 10 минути след поставянето на тестовата лента във флакона.

Две линии: **ПОЛОЖИТЕЛЕН**



Една линия: **ОТРИЦАТЕЛЕН**

Няма линии: **НЕВАЛИДЕН**

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 използват проби, взети от други местоположения. Не е необходим преглед със спекулум.
- 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 антисептици (напр. лубрикантен 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 C_5 – C_{95} на изделието (0,7 ng/ml и 0,9 ng/ml). Резултатите от това проучване показват 100% отрицателни показания при нива на PAMG-1 ≤ 0,5 ng/ml и 100% положителни показания при нива ≥ 1ng/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$^6/_7$ гестационна седмица и (iii) са имали клинично незасегнати мембрани. В окончателния анализ са включени общо 203 пациенти. Изчислени са следните оценки на ефективността със съответни 95% доверителни интервали:

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

**95% 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 хорион гонадотропин, трофобластичен бета-2 гликопротеин, човешки плацентен лактоген, алфа-фетопротеин, IGFBP-3 и човешки серумен албумин. Тествани са четири (4) повторения на всяка проба, съдържаща вещество 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 вещество с потенциал за кръстосана реактивност е тествано при най-високата му концентрация, считана за клинично значима. Никое от веществата с потенциал за кръстосана реактивност не е показало такава в теста PartoSure.

ПРОУЧВАНИЯ ЗА ИНТЕРФЕРЕНЦИИ

Лубриканти, дезинфектанти, антисептици, 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 лубрикантен 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 лубрикантен гел е довело до няколко невалидни резултата както за силно отрицателните, така и за слабо положителните повторения, но в случайте 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 антисептици (напр. лубрикантен 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 небиологични интерфериращи вещества, включително: 17-OH прогестерон (50 µg/ml), ампицилин (152 µmol/l), цефалексин (337 µmol/l), еритромицин (81,6 µmol/l), гентамицин (21 µmol/l), дексаметазон (1,53 µmol/l), магнезиев сулфат (50 µg/ml), окситоцин (58 µU/ml), тербуталин (1 mg/ml) и ритодрин (100 µg/ml). Никое от тези небиологични 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. Никой от тези вагинални бактериални патогени не е възпрепятствал 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 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

NÁVOD PRO DIAGNOSTIKU IN VITRO.

ÚČEL POUŽITÍ

Test PartoSure je rychlý, neinstrumentovaný, kvalitativní imunochromatografický test na detekci placentálního 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 známkami 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 antenatální 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 placentálního 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 vložením testovacího proužku s laterálním průchodem do lahvičky. Vzorek projde z absorpční vložky na nitrocelulózovou 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-protilátky nadále prochází podél testovacího proužku a imobilizují se druhou protilátkou. To vede k tomu, že se objeví vnitřní kontrolní linie.

ČINIDLA A KOMPONENTY

Testovací souprava PartoSure obsahuje následující komponenty: testovací proužek PartoSure ve fóliovém obalu s vysoušedlem, sterilní vaginální tampón a plastovou lahvičku s roztokem rozpouštědla (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01% Triton X100). Pro provedení testu PartoSure nejsou nutné žádné další materiály.

BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ A VAROVÁNÍ

- Použití jakéhokoli jiného tamponu nebo roztoku rozpouštědla, než je dodáno v testovací soupravě, je zakázáno.
- Vzorky by měly být odebírány před odebráním kultivačních vzorků. Odběr vaginálních vzorků pro mikrobiologickou kultivaci často vyžaduje agresivní techniky sběru, které mohou poranit cervikální nebo vaginální sliznici, a mohou přípravu vzorku potenciálně narušit.
- Je třeba dbát na to, aby tampón ani cervikovaginální sekret nebyly kontaminovány lubrikanty nebo antiseptiky (např. lubrikační gely K-Y® nebo Surgilube®, antiseptický přípravek Betadine®). Tyto látky mohou narušit 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 nitrátový 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 ztížené 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 odebírány od pacientek s podezřením na placentální 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 tamponu 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 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Azid sodný může reagovat s kanalizačním potrubím za vzniku potenciálně výbušných azidů kovů. Chraňte před kontaktem s pokožkou, očima a oděvem. V případě kontaktu s některým z těchto činidel důkladně umyjte potřísněnou oblast vodou. Při likvidaci tohoto činidla vždy vypláchněte odtok velkým objemem vody, aby nedošlo k tvorbě azidu.
- Při odběru, manipulaci a likvidaci testovaných vzorků je třeba dodržovat veškerá bezpečnostní opatření.
- Použité testovací soupravy PartoSure jsou biologicky nebezpečné; všechny komponenty zlikvidujte pomocí nezbytných bezpečnostních opatření.

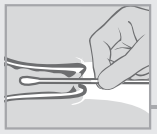
SKLADOVÁNÍ A STABILITA

Testovací soupravu 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.

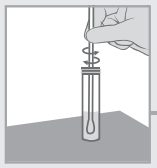
KONTROLA KVALITY

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

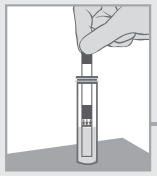
POSTUP TESTU



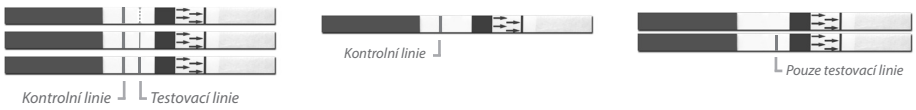
1. Vezměte lahvičku s rozpouštědlem za vršek a ujistěte se, že veškerá tekutina v lahvičce klesla na dno. Otevřete lahvičku s rozpouštědlem a postavte ji do svislé polohy.



2. 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 ničeho dotýkat. Držte tampon uprostřed násady, a zatímco pacientka leží na zádech, opatrně zaveďte konec tamponu do vaginy, dokud se prsty nedostanou do kontaktu s pokožkou (ne více než 5-7 cm hluboko). Tampon z vaginy vytáhněte **po 30 sekundách**.
3. Po vyjmutí tamponu z vaginy vložte ihned jeho konec do dodané lahvičky s rozpouštědlem a proplachujte otáčením nebo po dobu **30 sekund**.
4. Vyjměte tampon z lahvičky a zlikvidujte jej.
5. Odtrhněte fóliové pouzdro v zářezech a vyjměte testovací proužek PartoSure.



6. Bílý konec testovacího proužku (označený šipkami směrem dolů) vložte do lahvičky s rozpouštědlem.
7. **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.



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 známkami a příznaky předčasného porodu.
- Pokud pacientka použila lubrikační nebo antiseptické prostředky (např. lubrikační gel 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 bylo validováno 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 různě určenými uživateli na každém pracovišti. Bylo použito pět opakování sedmi různých koncentrací PAMG-1 nad a pod hranicí detekce testu PartoSure, včetně absolutní nuly (0,0 ng/ml), nízké záporné (0,2 ng/ml), vysoce negativní 0,5 ng/ml), mez detekce (1,0 ng/ml), nízké pozitivní (2,0 ng/ml) a dvě koncentrace v intervalu C_5-C_{95} pro zařízení (0,7 ng/ml a 0,9 ng/ml). Výsledky této studie prokázaly 100 % negativních odečtů u ≤0,5 ng/ml a 100 % pozitivních hodnot u ≥ 1ng / 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$^{6}/_{7}$. 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:

	Porod během	
Měření výkonnosti	**≤ 7 Dnů**	**≤ 14 Dnů**
Senzitivita (SN) (95% CI*)	80 % [63,1 %; 91,6 %]	63 % [47,4 %; 76,1 %]
Specificita (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.

ZKŘÍŽENÁ REAKTIVITA

Test PartoSure byl hodnocen za použití panelu potenciálně zkříženě reagujících proteinových látek, které se pravděpodobně nacházejí ve vaginálních vzorcích, včetně lidského choriového gonadotropinu, trofoblastického beta-2 glykoproteinu, lidského placentálního laktogenu, alfa-fetoproteinu, IGFBP-3 a lidského sérového albuminu. Každý vzorek obsahující potenciálně zkříženě 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 zkříženě reagující látka byla testována při nejvyšší koncentraci látky, která byla považována za klinicky relevantní. U žádné z testovaných, potenciálně zkříženě 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 nitrátovému krému, antiseptickému čisticímu prostředku, tělovému mýdlu 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 tampón 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 nitrátový krém), odložte odběr vzorku o 24 hodin od aplikace, protože tyto látky mohou vést k falešně- negativnímu výsledku testů. 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 nebiologicky založeným interferujícím látkám, včetně: 17-OH progesteronu (50 µg/ml), ampicillinu (152 µmol/l), cephalexinu (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), terbutalinu (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 ztížené 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

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

INSTRUKTIONER TIL *IN VITRO*-DIAGNOSTISK BRUG

TILSIGTET ANVENDELSE

PartoSure-testen er en hurtig, instrumentfri, kvalitativ immunokromatografisk test til *in vitro*-påvisning af placental 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 veaktivitet, 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 præmaturt 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 biomarkørtests, der findes i dag, f.eks. til påvisning af føtale fibronektiner, ekstremt ringe prædiktive værdier for en forestående fødsel.[3] En præcis forudsigelse 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 prædikative værdier. Testsættet 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 placental 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 anbringe en teststrimmel i hætteglasset. Prøven løber fra en sugepude til en nitrocellulosemembran og passerer undervejs et reaktivt område med monoklonale, guldkonjugerede anti-PAMG-1-antistoffer. Komplekset 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-testsættet består af følgende komponenter: PartoSure-teststrimlen i en foliepose med et tørremiddel, en steril, vaginal bomuldspodepind og et hætteglas i plast med opløsningsmiddel (0,9 % NaCl, 0,05% NaN_3 og 0,01 % Triton X100). PartoSure-testen kræver ikke brug af yderligere materialer.

FORHOLDSREGLER OG ADVARSLER

- Brug af andre podepinde eller opløsningsmidler end de, der medfølger i testsættet, er forbudt.
- Prøverne bør udtages, før der udtages dyrkningsprøver. Udtagning af vaginale prøver til mikrobiologisk dyrkning kræver ofte aggressive udtagningsmetoder med skrabning af cervix- eller vaginaslimhinden og kan potentielt påvirke behandlingen af prøven.
- Pas på ikke at kontaminere podepinden eller cervikovaginale sekreter med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel og Betadine®-rensemiddel). Disse stoffer kan påvirke podepindens absorption af prøven 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®, miconazolnitratcreme) i vaginalområdet inden for de seneste 24 timer, udskydes prøveudtagningen, 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 kraftigt 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 prøven udtages, når den vaginale blødning er stoppet.
- Der må ikke udtages prøver på patienter med formodet eller kendt placentaløsning eller placenta previa.
- PartoSure-testen må ikke anvendes efter den udløbsdato, der er trykt på emballagen.
- PartoSure-testsættets 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 podepindens 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-testsættet indeholder et hætteglas i plast med et opløsningsmiddel (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3 og 0,01 % Triton X100). Natriumazid kan reagere med metalrør 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 bortskaffelse 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 bortskaffelse af testprøver.
- Brugte PartoSure-testsæt er biologisk farlige. Bortskaf alle komponenter med de nødvendige forholdsregler.

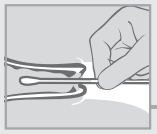
OPBEVARING OG STABILITET

Opbevar PartoSure-testsættet 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

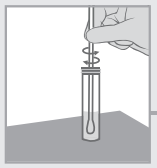
PartoSure-teststrimlen indeholder en intern testkontrol, der sikrer testens analytiske funktion. Ved at der i resultatområdet af teststrimlen dannes en eller to linjer, bekræftes integriteten af testproceduren og komponenterne.

TESTPROCEDURE

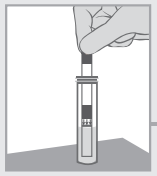


1. Hold fast i hætteglasset med opløsningsmidlet ved hætten, og sørg for, at al væske i glasset er faldet til bunds. Åbn hætteglasset med opløsningsmidlet, og sæt det i lodret position.

2. Brug kun den sterile bomuldspodepind, der følger med PartoSure-testsættet til at tage en prøve fra vagina. Fjern podepinden fra emballagen ved at følge vejledningen på pakken. Spidsen af podepinden må ikke komme i berøring med noget før indføring i vagina. Hold podepinden midt på skaftet, og indfør forsigtigt podepindens spids i vagina med patienten liggende på ryggen, indtil fingrene kommer i kontakt med huden (ikke mere end 5-7 cm dybt). Træk podepinden ud af vagina efter **30 sekunder**.



3. Når podepinden er ude af vagina, placeres spidsen straks i det medfølgende hætteglas med opløsningsmiddel. Skyl podepinden i glasset ved at røre den rundt i **30 sekunder**.
4. Tag podepinden 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.

Positiv: To linjer:	Negativ: Én kontrollinje	Ugyldig: Ingen linje eller kun testlinje
En forestående fødsel inden for ≤ 7 eller ≤ 14 dage er meget sandsynlig	En forestående fødsel inden for ≤ 7 eller ≤14 dage er meget usandsynlig	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 prøveudtagningstidspunktet.
- 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 prøven 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 veaktivitet
- Testen kan give ugyldige resultater, hvis patienten har anvendt smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel eller Betadine®-rensemiddel).

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 multicenter-undersøgelse, der har evalueret sammenhængen mellem forekomsten af PAMG-1 i cerviko-vaginalt sekret og tidsintervallet mellem test og fødsel.

YDELSESEGENSKABER

Præcision og reproducerbarhed blev fastlagt ved hjælp af tre partier af PartoSure-testen på tre forskellige tilsigtede brugssteder 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 C_5-C_{95}-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 ≤0,5 ng/ml og 100 % positive aflæsninger ved et niveau på ≥1ng/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 veaktivitet, (ii) var mellem den 20. og 36.$^6/_7$ svangerskabsuge og (iii) havde kliniske intakte hinder, 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:

	Fødsel inden for	
Ydelsesmåling	**≤ 7 dage**	**≤ 14 dage**
Sensitivitet (SN) (95 % CI*)	80 % (63,1 % – 91,6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Specificitet (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 choriongonadotrophin, 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.

UNDERSØGELSER 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 miconazolnitrat-creme, antiseptisk rensemiddel, vaskesæbe til kroppen og vaginalcreme. Alle høje negative replikaer blev registreret korrekt ved forekomst af miconazolnitrat, 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 rensemiddel førte til ugyldige resultater for alle replikaer. Derfor er det vigtigt at undgå at kontaminere podepinden eller det cervikovaginale sekret med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube®-smøregel og Betadine®-rensemiddel). Hvis det formodes, at patienten har påført et topisk desinfektionsmiddel (f.eks. Monistat®, miconazolnitratcreme) 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-biologisk baserede interfererende stoffer, herunder: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicillin (152 µmol/L), cephalexin (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) 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 maternelle blodprøver ved de tre (3) laveste blandingsniveauer, der blev fastlagt som niveauerne "spor", "moderat" eller "kraftig" for maternel blødning på podepinden 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 interfere 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

QIAGEN

VERWENDUNGSZWECK

Der PartoSure-Test ist ein immunchromatographischer Schnelltest ohne Geräteeinsatz 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).aufweisen.

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 rechtzeititige 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, verbundenen 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 Saugvlies 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.

REAGENZIEN UND KOMPONENTEN

Das PartoSure-Testkit besteht aus den folgenden Komponenten: dem PartoSure-Teststreifen in einem Folienbeutel mit einem Trockenmittel, einem sterilen, beflockten Vaginaltupfer und einem Kunststoffflächchen mit Lösungsmittellösung (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 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.
- Die Proben sollten vor der Entnahme von Kulturproben entnommen werden. Bei der Entnahme von Vaginalproben für die mikrobiologische Kultur werden oft aggressive Entnahmetechniken verwendet, bei denen die zervikale bzw. vaginale Schleimhaut im Gebärmutterhals abgeschabt wird. Dies kann die Probenvorbereitung möglicherweise stören.
- 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® Miconazolnitratcreme) im Vaginalbereich innerhalb der letzten 24 Stunden, angewendet hat, sollte die Probenentnahme auf 24 Stunden nach dem Anwendungszeitpunkt 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 bluthaltigen 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 Kunststoffflächchen mit Lösungsmittellösung (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 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 biogefährdende Stoffe; bei der Entsorgung aller Komponenten müssen die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden.

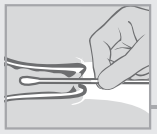
LAGERUNG UND HALTBARKEIT

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

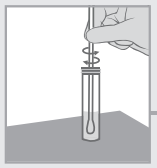
Der PartoSure-Teststreifen enthält einen internen Verfahrenskontrollmechanismus, der die analytische Funktionalität bestätigt. Das Sichtbarwerden von einer oder zwei Banden im Ergebnisbereich des Teststreifens bestätigt die ordnungsgemäße Durchführung des Tests sowie die einwandfreie Funktion der Komponenten.

DURCHFÜHRUNG DES TESTS

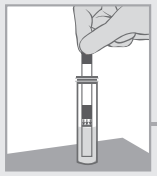


1. Das Lösungsmittelfläschchen am Deckel fassen um sicherzustellen, dass sich sämtliche Flüssigkeit am Boden des Fläschchens gesammelt hat. Das Lösungsmittelfläschchen öffnen und senkrecht positionieren.

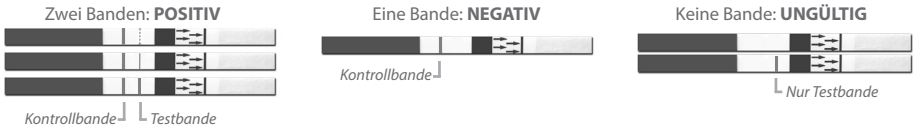
2. Für die Entnahme einer Probe aus der Vagina darf ausschließlich der sterile beflockte Tupfer aus dem PartoSure-Testkit verwendet werden. Den Tupfer aus der Verpackung nehmen. Hierzu den Anweisungen auf der Verpackung folgen. Die Spitze des Tupfers darf vor dem Einführen in die Vagina nicht mit anderen 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.



3. 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.
4. Den Tupfer aus dem Fläschchen entfernen und entsorgen.
5. Den Folienbeutel an der Perforation aufreißen und den PartoSure-Teststreifen entnehmen.



6. Das weiße Ende des Teststreifens (mit nach unten zeigenden Pfeilen markiert) in das Lösungsmittelfläschchen einführen.
7. **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.



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.
- Diese 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 Tagen hin. Der Cutoff von 1 ng/ml wurde im Rahmen einer internationalen multizentrischen klinischen Studie validiert, in der der Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von PAMG-1 in zervikovaginalem Sekret 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 C_5-C_{95}-Intervall des Produkts (0,7 ng/ml und 0,9 ng/ml). Die Ergebnisse der Studie zeigten 100 % negative Messwerte bei PAMG-1-Konzentrationen ≤ 0,5 ng/ml und 100 % positive Messwerte bei Konzentrationen ≥ 1ng/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. $^{6}/_{7}$ Schwangerschaftswoche und (iii) die klinisch intakte Membranen aufwiesen, wurden eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Insgesamt wurden 203 Patientinnen in die Abschlussanalyse eingeschlossen. Es wurden die folgenden Leistungsschätzwerte mit 95%-igen Konfidenzintervallen berechnet:

	Entbindung innerhalb von	
Leistungsmerkmal	**≤ 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, 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.

KREUZREAKTIVITÄT

Die potenzielle Kreuzreaktivität des PartoSure-Tests wurde untersucht. Dazu diente ein Panel potenziell kreuzreaktiver Proteinsubstanzen, die in Vaginalproben 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, Miconazolnitrat-Pilzsalbe, antiseptischer Reinigungslösung, Seife für die Körperreinigung und vaginaler Creme getestet. In Gegenwart von Miconazolnitrat lieferten alle hoch-negativen Replikate korrekte Ergebnisse, die niedrig-positiven Replikate jedoch nicht. In Gegenwart von Gleitgel hatten einige hoch-negative und niedrig-positive 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 Gleitmittel 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® Miconazolnitratcreme) im Vaginalbereich innerhalb der letzten 24 Stunden, angewendet hat, sollte die Probenentnahme auf 24 Stunden nach dem Anwendungszeitpunkt 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), Cephalexin (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 3 vaginalen bakteriellen Pathogenen getestet, einschließlich Gardnerella vaginalis, Candida albicans und Trichomonas vaginalis. Keine dieser Vaginalinfektionspathogene 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 Zumischungsmengen 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-negative 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

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)*

Prueba PartoSure®

INSTRUCCIONES PARA USO DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

QIAGEN

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 corticoesteroides 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 corticoesteroides 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 antígen 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 área 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 % NaN_3, 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-antígen 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 % NaN_3, 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 desagüe 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.

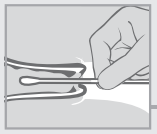
ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

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

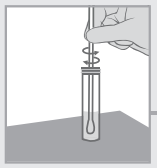
La tira reactiva PartoSure contiene un mecanismo de control procedimental interno que garantiza la funcionalidad analítica. La aparición de una o dos líneas en la zona de los resultados de la tira reactiva verifica la integridad del procedimiento y de los componentes de la prueba.

PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

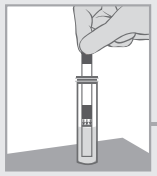


1. Tome el vial del disolvente por el tapón y asegúrese de que todo el líquido del vial haya quedado en el fondo. Abra el vial de disolvente y colóquelo en posición vertical.

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 metálico 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.

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 C_5-C_{95} del dispositivo (0,7 ng/ml y 0.9 ng/ml). Los resultados del estudio demostraron lecturas 100 % negativas en ≤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 36$^{6}/_{7}$ 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 %:

	Parto dentro de	
Medición del rendimiento	**≤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*

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 seroalbúmina 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) duplicadas 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. Ningunos 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. *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)*

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.

PartoSure®-testi

KÄYTTÖOHJEET *IN VITRO* -DIAGNOSTIIKKAA VARTEN

QIAGEN

KÄYTTÖTARKOITUS

PartoSure-testi on nopea, instrumentoimaton, kvalitatiivinen immunokromatografinen testi, jota käytetään istukan alfa-1-mikroglobuliinin (PAMG-1) *in vitro* -tutkintaan raskaana olevien naisten emätineritteestä. Laite 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, vahingoittumattomia amnionkalvoja ja kohdunkaulan vähimmäislaajeneminen (≤3 cm), kun näyte on otettu20 raskausviikon ja 0 päivän ja 36 raskausviikon ja 6 päivän välillä.

TIIVISTELMÄ JA TESTIN KUVAUS

Tässmällinen ennenaikaisen synnytyksen riskin arviointi on kliinisesti tärkeää, kun raskautta uhkaa ennenaikainen synnytys. Tärkeys korostuu, kun potilaille annetaan kortikosteroideja, 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 biomerkkiainetestit, kuten sikiön fibronektiinin havaitsemiseen perustuvat testit, ennustavat lähestyvän synnytyksen erittäin heikosti.[3] Näin ollen ennenaikaisen synnytyksen riskiryhmään kuuluvien potilaiden synnytysajankohdan 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 ottamisista koituvia kuluja, jotka aiheutuvat olemassa olevilla menetelmillä saaduista heikoista positiivisista ennustearvoista. Testipakkaus on itsenäinen järjestelmä, joka antaa nopeita ja kvalitatiivisia tuloksia ilman ulkopuolisia välineitä tai invasiivista tähystystutkimusta.

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 vaginanäytteeseen otetaan kohdunkaulan tai emättimen vuotoa ja näyte uutetaan liuottimeen. Sen jälkeen PAMG-1-antigeenin esiintymistä tutkitaan sivuttaisvirtausta hyödyntävällä liuskalla, joka asetetaan pulloon. Näyte virtaa imutyynystä nitroselluloosakalvolle läpäisten reaktiivisen alueen, joka sisältää kultapartikkeliksi konjugoituja monoklonaalisia anti-PAMG-1-vasta-aineita. Antigeeni-vasta-ainekompleksi virtaa testialueelle, jossa toinen anti-PAMG-1-vasta-aine pysäyttää sen. 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.

REAGENSSIT JA KOMPONENTIT

PartoSure-testipakkaussisältääseuraavatkomponentit:foliopussiinkuivausaineen kanssa pakattu PartoSure-testiliuska, steriili, nukattu vaginanäytepuikko sekä muovipullo, jossa liuotinliuosta (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). PartoSure-testin suorittamiseen ei tarvita muita materiaaleja.

VAROTOIMENPITEET JA VAROITUKSET

- Muun kuin testipakkauksen mukana tulleen näytepuikon tai liuotinliuoksen käyttö on kielletty.
- Näytteet tulee ottaa ennen viljelynäytteiden ottamista. Vaginanäytteiden otto mikrobiologista viljelyä varten edellyttää usein aggressiivisia ottomenetelmiä, jotka voivat kuluttaa kohdunkaulan tai emättimen limakalvoja ja vaikuttaa näytteen valmisteluun.
- Näytepuikkoa tai kohdunkaulan ja emättimen eritteitä ei saa kontaminoida liukastavilla tai antiseptisillä aineilla (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeelillä tai Betadine®-puhdistusaineella). Nämä aineet voivat vaikuttaa näytteen imeytymiseen näytepuikkoon tai PartoSure-testin vasta-aine-antigeenireaktioon ja siten aiheuttaa virheellisiä testituloksia.
- Jos potilaan epäillään levittäneen emättimen alueelle paikallisesti käytettävää desinfiointiainetta (kuten Monistat® -mikonatsolinitraattivoidetta) vuorokauden sisällä, näytteenottoa tulee viivyttää, kunnes paikallisesti käytettävän desinfiointiaineen levittämisestä 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 tule ottaa potilaalta, jolla epäillään tai tiedetään tapahtuneen istukan irtoaminen tai olevan etisistukka.
- Älä käytä PartoSure-testiä pakkaukseen merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- PartoSure-testipakkauksen komponentit ovat kertakäyttöisiä.
- 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 liuoksen pullo 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 liuotinliuosta (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Natriumatsidi voi reagoida vieräriputkissa käytettävien metallien kanssa ja aiheuttaa räjähdysherkkiä metalliatsideja. Vältä kontaktia ihon, silmien ja vaatteiden kanssa. Jos jokin näistä reagensseista joutuu kosketukseen liuoksen kanssa, pese alue huolellisesti vedellä. Reagenssia hävitettäessä huuhtele viemäri aina runsaalla vedellä, jotta atsidien kertyminen voidaan välttää.
- Turvallisuustoimenpiteet pitää huomioida, kun näytteitä otetaan, käsitellään ja hävitetään.
- Käytetyt PartoSure-testipakkaukset aiheuttavat biologisen vaaran. Hävitä kaikki komponentit vaadittuja varotoimenpiteitä noudattaen.

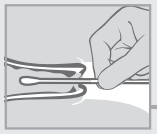
SÄILYTYS JA SÄILYVYYS

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

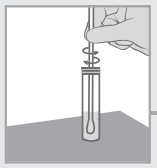
LAADUNVARMISTUS

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

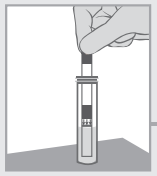
TESTIN SUORITTAMINEN



1. Nosta liuotinpulloa sen kannesta ja varmista, että kaikki neste on pullon pohjalla. Avaa liuotinpullo ja aseta se pystyasentoon.
2. Käytä emätinnäytteen ottamiseen vain PartoSure-testipakkauksen mukana tullutta steriiliä, nukattua näytepuikkoa. Poista näytepuikko pakkauksestaan pakkauksen ohjeiden mukaisesti. Näytepuikon kärki ei saa koskettaa mihinkään, ennen kuin näytepuikko viedään emättimeen. Pitele näytepuikkoa sen puolivälin kohdalta 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 kuluttua**.



3. Kun olet poistanut näytepuikon emättimestä, aseta puikon kärki välittömästi pakkaukseen kuuluvaan liuotinpulloon ja huuhtele puikkoa kiertävin liikkein **30 sekunnin ajan**.
4. Ota näytepuikko pois pullosta ja hävitä se.
5. Revi foliopussi auki repäisyviivaa pitkin ja ota pussista PartoSure-testiliuska.

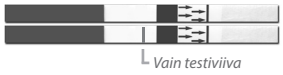


6. Aseta testiliuskan valkoinen pää (merkitty alaspäin suunnatuilla nuolilla) liuotinpulloon.
7. **Poista testiliuska pullosta, kun testialueella on nähtävissä kaksi selkeää viivaa tai kun tarkalleen 5 minuuttia on kulunut.** Aseta testiliuska puhtaalle, kuivalle ja tasaiselle alustalle paikassa, joka 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 tulkita sen jälkeen, kun testiliuskan viemisestä pulloon on kulunut 10 minuuttia.

Kaksi viivaa: **POSITIIVINEN**

Yksi viiva: **NEGATIIVINEN**

Ei viivoja: **VIRHEELLINEN**



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 RAJOITUKSET

- PartoSure-testin positiivista tai negatiivista tulosta ei tule tulkita absoluuttisena todisteena siitä, että synnytys tapahtuu tai ei tapahdu ≤ 7 tai ≤14 vuorokauden kuluessa näytteenotosta.
- PartoSure-testin tulosta 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 näytteenottokohdista otettuja näytteitä ei tule käyttää. Tähystystutkimusta ei tarvita.
- Tuloksia tulee tulkita harkitsevasti, kun näyte on otettu potilaalta, jonka raskauden kestoa 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 liukastavia tai antiseptisiä aineita (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeeliä 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 on vahvistanut 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.

SUORITUSKYKYOMINAISUUDET

Testin tarkkuus ja toistettavuus todettiin käyttämällä kolmea PartoSure-testin erää kolmessa käyttötarkoituksen mukaisessa laitoksessa, joista jokaista testasi kolme eri käyttötarkoituksen mukaista käyttäjää. Tutkimuksessa käytettiin seitsemän PartoSure-testin havaintorajan ylittävän tai alittavan PAMG-1-pitoisuuden viittä replikanttia. Käytetyt pitoisuudet olivat absoluuttinen nolla (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 C_5–C_{95}-välin rajoissa (0,7 ng/ml ja 0,9 ng/ml). Tutkimuksen tulokset osoittivat, että testi tuotti 100-prosenttisesti negatiivisia tuloksia käyttötarkoituksen mukaisien käyttäjien käsittelemille ≤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 ennenaikaiseen synnytykseen viittaavia merkkejä, oireita tai vaivoja, (ii) oli käynnissä 20–36⁶/₇ raskausviikko ja (iii) oli kliinisesti ehjät kalvot. Lopullisessa analyysissa tarkasteltiin yhteensä 203 potilasta. Analyysin avulla saatiin seuraavat suorituskykyarviot, joista laskettiin 95 %:n luottamusvälit:

	Synnytykseen	
Suorituskykyominaisuus	**≤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 luotettavuusvälit (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.

RISTIREAGOIVUUS

PartoSure-testi on arvioitu käyttäen paneelia, jossa oli emättimen näytteissä todennäköisesti esiintyviä, mahdollisesti ristireagoivia proteiiniaineita, kuten ihmisen suonikalvon gonadotropiinia, trofoblastin beta-2-glykoproteiinia, ihmisen istukan laktogeenia, alfa-fetoproteiinia, IGFBP-3:a ja ihmisen seerumin albumiinia. Jokaisesta mahdollisesti ristireagoivasta aineesta testattiin neljä (4) replikanttia. 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.

INTERFERENSSITUTKIMUKSET

Liukastavat, desinfioivat ja antiseptiset aineet sekä saippuat ja voiteet

Neljä (4) replikanttia sekä korkean negatiivisen näytteestä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteestä (2,0 ng/ml) testattiin yhdessä liukuvoidegeelin, desinfioivan mikonatsolinitraattivoiteen, antiseptisen puhdistusaineen, vartalonpuhdistussaippuan ja emätinvoiteen kanssa. Mikonatsolinitraatin läsnä ollessa kaikki korkeat negatiivisen replikantit tunnistettiin oikein, mutta matalien positiivisten replikanteilla saatiin virheellisiä tuloksia. Liukuvoidegeelin läsnäolo aiheutti useita virheellisiä tuloksia sekä korkean negatiivisen että matalan positiivisen replikanteilla, vaikka tapauksissa, joissa positiivinen tai negatiivinen tulos raportoitiin, tulos oli oikea. Antiseptisen puhdistusaineen läsnäolo johti virheellisiin testitulokseiin kaikilla replikanteilla. Tästä johtuen näytepuikkoa tai kohdunkaulan- ja emättimen eritteitä ei saa kontaminoida liukastavilla tai antiseptisillä aineilla (kuten K-Y® tai Surgilube®-liukuvoidegeelillä tai Betadine®-puhdistusaineella). Jos potilaan epäillään levittäneen emättimen alueelle paikallisesti käytettävää desinfiointiainetta (kuten Monistat® -mikonatsolinitraattivoidetta) vuorokauden sisällä, näytteenottoa 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.

Lääkeaineet

Neljä (4) replikanttia sekä korkean negatiivisen näytteestä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteestä (2,0 ng/ml) testattiin yhdessä 10 ei-biopohjaisen interferenssiaineen kanssa, mukaan lukien seuraavat: 17-OH-progesteroni (50 µg/ml), ampisilliini (152 µmol/L), kefaleksiini (337 µmol/L), erytromysiini (81,6 µmol/L), gentamysiini (21 µmol/L), deksametasoni (1,53 µmol/L), magnesiumsulfaatti (50 µg/ml), oksitosiini (58 µU/ml), terbutaliini (1 mg/ml) ja ritodriini (100 µg/ml). Näistä ei-biopohjaisista aineista yksikään ei aiheuttanut interferenssiä PartoSure-testiin.

Emättimen taudinaiheittajabakteerit

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

Äidin verenvuoto

Neljä (4) replikanttia sekä korkean negatiivisen näytteestä (0,2 ng/ml) että matalan positiivisen näytteestä (2,0 ng/ml) testattiin kymmenellä (10) erillisellä äidin verinäytteellä käyttäen kolmea (3) matalimman sekoittuman tasoa, jotka kuvasivat "vähäisiä", "kohtalaisia" tai "runsaita" äidin verenvuodon määriä emätinnäytteenottopuikossa. Tutkimuksen mukaan kohtalainen tai runsas emättimen verenvuoto voi vaikeuttaa 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 spermanäytteellä ja 10 erillisellä äidin virtsanäytteellä. PartoSure-testiin ei aiheutunut 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)*

Test PartoSure®

MODE D'EMPLOI POUR UNE UTILISATION DIAGNOSTIQUE *IN VITRO*

QIAGEN

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'administration[1], 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'accouchement[2]. Les tests de biomarqueurs actuellement disponibles, tels que les tests basés sur la détection de la fibronectine fœtale, possèdent également une valeur prédictive extrêmement faible[3]. 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 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Aucun matériel supplémentaire n'est requis pour réaliser le test PartoSure.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOIET 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 hématome rétroplacentaire ou placenta prævia suspectés 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 % NaN_3, 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.

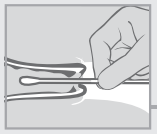
CONSERVATION ET STABILITÉ

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.

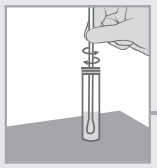
CONTRÔLE QUALITÉ

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.

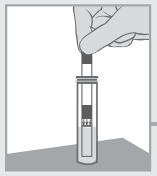
PROCÉDURE DU TEST



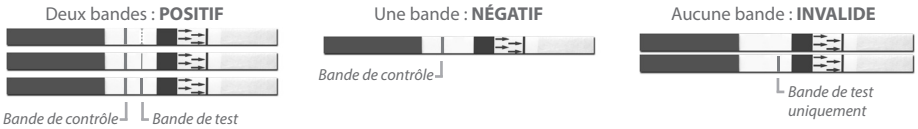
1. Prenez le flacon de solvant par le bouchon et vérifiez que tout le liquide est situé en bas du flacon. Ouvrez le flacon de solvant et posez-le en position verticale.



2. 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**.
3. 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**.
4. Retirez l'écouvillon du flacon et jetez-le.
5. Ouvrez le sachet en aluminium au niveau des encoches et retirez la bandelette de test PartoSure.



6. Introduisez l'extrémité blanche de la bandelette de test (avec les flèches vers le bas) dans le flacon de solvant.
7. **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.



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.
- Ce 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 C_5-C_{95} 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 ≤ 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 multisite internationale. Les patientes qui avaient (i) des signes, des symptômes ou des plaintes suggérant un travail prématuré, (ii) entre 20 et 36 semaines $^{6}/_{7}$ 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 :

	Accouchement dans	
Mesure des performances	**≤ 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-fœtoprotéine, 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 progestérone (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

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)*

Test PartoSure®

UPUTE ZA *IN VITRO* DIJAGNOSTIČKU UPOTREBU

QIAGEN

NAMJENA

Test PartoSure brzi je, imunokromatografski test za koji nisu potrebni instrumenti za *in vitro* detekciju placentalnog alfa mikroglobulina-1 (PAMG-1) u vaginalnom iscjetku 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 amnionsku 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 TEST

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[1] 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, trenutačno dostupni testovi biomarkera, kao što su testovi koji se temelje na detekciji fetalnog fibronektina, imaju iznimnu lošu prediktivnu vrijednost za skori porod.[3] Stoga je točno predviđanje vremena do 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 pozitivnih prediktivnih vrijednosti dobivenih postojećim metodama. Komplet testa je samostalni sustav kojim se dobivaju brzi, kvalitativni rezultati bez primjene vanjskih instrumenata ili invazivnog pregleda spekulumom.

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 iscjetka 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 % NaN_3, 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 isporučenih u ovom kompletu testa.
- Uzorke treba prikupiti prije prikupljanja uzoraka 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.
- Treba 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 testa PartoSure te uzrokovati nevažeće rezultate testa.
- Ako postoji sumnja da je pacijentica lokalno primijenila sredstvo za dezinfekciju (npr. Monistat®, kremu s mikonazol 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 predležeća posteljica.
- 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 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Natrijev azid može reagirati s vodovodnim cijevima te formirati potencijalno eksplozivne metalne azide. Izbjegavate 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.
- Treba se pridržavati mjera opreza vezanih uz sigurnost prilikom prikupljanja, rukovanja i odlaganja uzoraka.
- Upotrijebljeni kompleti testa PartoSure biološki su opasni; odložite sve komponente pridržavajući se potrebnih mjera opreza.

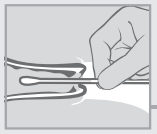
ČUVANJE I STABILNOST

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.

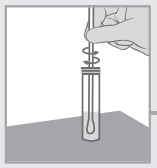
KONTROLA KVALITETE

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.

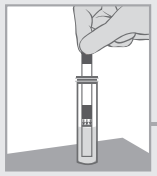
POSTUPAK TESTA



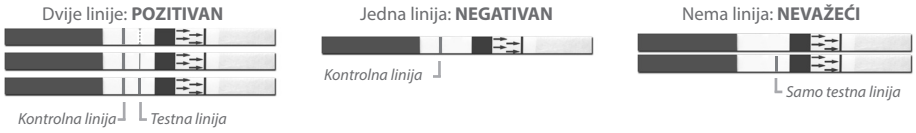
1. Primite bočicu s otapalom za čep i pobrinite se da se sva tekućina u bočici spusti na dno. Otvorite bočicu s otapalom i postavite je u okomiti položaj.



2. Kako biste prikupili uzorak iz vagine, upotrebljavajte isključivo sterilni štapić za uzimanje brisa s pahuljastim vrhom isporučen 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**.
3. 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**.
4. Izvadite štapić iz bočice i odložite ga.



5. Otvorite folijsku vrećicu uzduž ureza za otvaranje i izvadite testnu traku PartoSure.
6. Umetnite bijeli kraj testne trake (označen strelicama usmjerenjima prema dolje) u bočicu s otapalom.
7. **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 prirodnim 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.



Pozitivan: Dvije linije	Negativan: Jedna kontrolna linija	Nevažeći: 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 intenzitetu linija.

OGRANIČENJA 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 aktivnost 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 spekulumom 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 nevažećih 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 cervovaginalnom iscjetku i vremenskog intervala od testa do poroda.

RADNE ZNAČAJKE

Preciznost i ponovljivost određene su pomoću tri serije testa PartoSure na tri ciljane 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 C_5-C_{95} za proizvod (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Rezultati ispitivanja pokazali su da su ciljani korisnici dobili 100 % negativnih očitanja pri razinama PAMG-1 ≤0,5 ng/ml i 100 % pozitivnih očitanja pri razinama PAMG-1 ≥1ng/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 36$^6/_7$ 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 %:

	Porod unutar	
Mjerenje učinkovitosti	**≤ 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, 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. 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 placentni 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 visoko negativnom razinom spoja PAMG-1 (0,2 ng/ml) i uzorka s nisko 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 mikonazol 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 nevažećih rezultata za visoko negativna i nisko pozitivna ponavljanja, iako je u slučajevima u kojem je dobiven negativan ili pozitivan rezultat, taj rezultat bio točan. Prisutnost antiseptičkog sredstva za ispiranje dovela je do nevažećih 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. lubrikanti 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 mikonazol 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), oksitocin (58 µU/ml), terbutalin (1 mg/ml) i ritodrin (100 µg/ml). Nijedna od tih nebioloških 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 inteferencija 3 vaginalna bakterijska patogena, konkretno Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas. Nijedan od tih vaginalnih bakterijskih patogena nije interferirao 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) najniže razine mješavine za koje je utvrđeno da predstavljaju razinu maternalnog krvarenja „u tragovima", „umjerenu" razinu odnosno „obilnu" razinu na štapiću za uzimanje vaginalnog brisa. Umjereno ili obilno vaginalno krvarenje 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

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

PETUNJUK UNTUK PENGGUNAAN DIAGNOSTIK *IN VITRO*

TUJUAN PENGGUNAAN

PartoSure Test (Uji PartoSure) merupakan uji imunokromatografi yang cepat, noninstrumen, kualitatif untuk deteksi *in vitro* placental 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 placental 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.

REAGEN DAN KOMPONEN

Kit PartoSure Test meliputi beberapa komponen berikut: strip PartoSure Test dalam kantung foil dengan desikan (bahan pengering), apusan vagina steril, dan satu vial plastik dengan cairan pelarut (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 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 reaksi 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 pendarahan vagina sedang atau banyak. Adanya pendarahan vagina dapat berkontribusi pada sulitnya menginterpretasikan hasil PartoSure Test. Pengujian pada sampel dengan pendarahan 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 pendarahan vagina aktif berhenti.
- Spesimen tidak boleh diambil dari pasien yang diduga atau diketahui mengalami placenta abruption (plasenta terlepas dari dinding rahim) atau placenta previa.
- Jangan menggunakan PartoSure Test setelah tanggal kedaluwarsa yang tercetak 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 kantung 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% NaN_3, 0,01% Triton X100). Natrium azida dapat bereaksi dengan pemipaan 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.

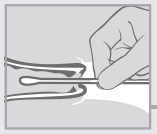
PENYIMPANAN DAN STABILITAS

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

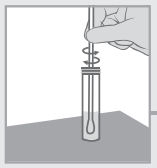
KENDALI MUTU

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.

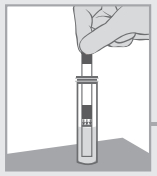
PROSEDUR PENGUJIAN



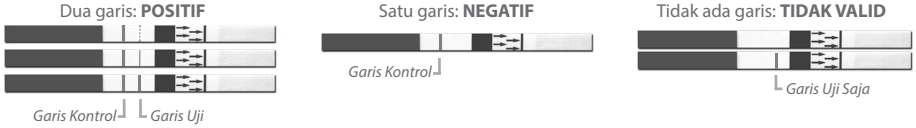
1. Ambil vial pelarut pada tutupnya dan pastikan semua cairan di dalam vial tidak tumpah ke bagian bawah. Buka vial pelarut dan tempatkan pada posisi vertikal.



2. 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 pasien berbaring terlentang, 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**.
3. Setelah apusan dikeluarkan dari vagina, segera tempatkan ujungnya ke vial pelarut yang disediakan dan bilas dengan memutar-mutarnya selama **30 detik**.
4. Keluarkan apusan dari vial dan buang.
5. Robek kantung foil pada takik robekan dan keluarkan strip PartoSure Test.



6. Selipkan ujung berwarna putih strip uji (ditandai dengan tanda panah yang menghadap ke bawah) ke dalam vial dengan pelarut.
7. **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 menitberlalu sejak strip diselipkannya strip uji ke dalam vial.



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 Sure 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 Sure Test adalah kualitatif dan kuantitatif. Interpretasi kuantitatif tidak boleh dibuat berdasarkan pada kekuatan uji atau garis kontrol.
- PartoSure Sure 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 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 peruntukkan 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 C_5-C_{95} untuk perangkat (0,7 ng/ml and 0.9 ng/ml). Hasil studi tersebut menunjukkan 100% bacaan negatif pada ≤0,5 ng/ml dan 100% bacaan positif pada ≥1ng/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 $36^6/_7$ 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:

	Persalinan Dalam Waktu	
Ukuran Kinerja	**≤ 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 (NPV) (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, 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.

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 zat 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) diujikan 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) diujikan pada 10 zat berbasis nonbiologi yang meliputi: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampisilin (152 µmol/L), cephalexin (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) diujikan pada 3 patogen bakteri vagina meliputi Gardnerella vaginalis, Candida albicans, dan Trichomonas vaginalis. Tak satu pun dari patogen inveksi 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) diujikan 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 mengintrepretasikan 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) diujikan pada 10 sampel semen individu dan 10 sampel urine maternal individu. Baik semen maupun urine maternal tidak menunjukkan gangguan pada PartoSure Test.

BIBLIOGRAFI

1. *Mengingat Kembali Kortikosteroid Antenatal: Kursus Ulangan. Pernyataan Konsensus NIH: NIH, 2000.*
2. *Komite ACOG pada Buletin Praktik-Obstetrik. Buleti Praktek ACOG no. 127: Pengelolaan Persalinan Sebelum Waktunya. Pedoman pengelolaan klinis untuk ahli obstetrik-ginekologi. Obstet Gynecol 2012; 119:1308-1316.*
3. *Berghella V, Hayes E, 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 sciolti 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% NaN_3, 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 prelievo di campioni vaginali per la coltura microbiologica richiede spesso tecniche di prelievo aggressive, che possono produrre abrasioni della mucosa cervicale o vaginale e interferire potenzialmente con la preparazione del campione.
- 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®). Queste sostanze possono interferire con l'assorbimento del campione sul tampone o con la reazione anticorpo-antigene del test PartoSure e invalidare i risultati del test.
- Se si sospetta che la paziente abbia applicato un disinfettante topico (ad es. Monistat®, crema a base di miconazolo nitrato) 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 portare a risultati del test falso negativi.
- Il test PartoSure non 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 falso 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% NaN_3, 0,01% Triton X100). L'azoturo 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, sciacquare 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.
- I kit di test PartoSure usati sono considerati a rischio biologico; smaltire tutti i componenti usando le precauzioni necessarie.

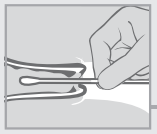
CONSERVAZIONE E STABILITÀ

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

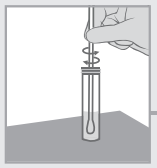
La striscia reattiva del test PartoSure contiene un meccanismo interno di controllo procedurale che ne garantisce la funzionalità analitica. La comparsa di una o due linee nell'area dei risultati della striscia dimostra l'integrità della procedura e dei componenti del test.

PROCEDURA DEL TEST

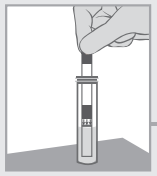


1. Prendere la fiala del solvente dal cappuccio e assicurarsi che tutto il liquido in essa presente sia caduto sul fondo. Aprire la fiala del solvente e posizionarla in verticale.

2. 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 paziente sdraiata supina, 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**.



3. Dopo aver rimosso il tampone dalla vagina, immergere immediatamente la punta nella fiala del solvente fornita e sciacquarla ruotando per **30 secondi**.
4. Rimuovere il tampone dalla fiala e smaltirlo.
5. Strappare la busta di alluminio in corrispondenza della linea di strappo e rimuovere la striscia reattiva del test PartoSure.



6. Inserire l'estremità bianca della striscia reattiva (contrassegnata dalle frecce rivolte verso il basso) nella fiala del solvente.

7. **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 comporterà 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 C_5-C_{95} 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 ≤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$^6/_7$ 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%:

	Parto entro	
Misura delle prestazioni	**≤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 Jul;43(4):395-402.

CROSS-REATTIVITÀ

Il test PartoSure è stato valutato utilizzando un campione rappresentativo di sostanze proteiche 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 nitrato, detergente antisettico, sapone per il lavaggio del corpo e crema vaginale. Tutti i replicati alto negativi sono stati correttamente identificati in presenza di miconazolo nitrato, a differenza dei replicati basso positivi. La presenza di lubrificante in gel ha portato a diversi risultati non validi sia per i replicati alto negativi 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 nitrato) 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 negativi. 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/ml) e ritodrina (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 falso 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

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® сынағы

IN VITRO ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ПАЙДАЛАНУ НҰСҚАУЛАРЫ

QIAGEN

ПАЙДАЛАНУ 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. Құрылғы мерзімінен бұрын босану белгілері, интакттық амниотикалық мембранасы және 20 апта, 0 күн және 36 апта, 6 күн жүктіліктік мерзімі арасында сынамасы алынған минималды жатыр мойыны (≤ 3 см) бар жүкті әйелдерден цервикавагиналдық сынаманы алған уақыттан ≤ 7 немесе ≤ 14 күн ішінде мерзімінен бұрын босану қаупін жылдам бағалауға арналған.

СЫНАҚТЫҢ ҚЫСҚАША СИПАТТАМАСЫ МЕН ТҮСІНДІРМЕСІ

Мерзімінен бұрын босану қаупінің дәл бағалануы мерзімінен бұрын босану қаупі төніп тұрған жүкті әйелдердің арасында клиникалық тұрғыдан маңызды болып табылады. Бұл енгізгеннен кейін 7 күн ішінде оңтайлы пайдасы бар кортикостероидтардың енгізілуіне,[1] сондай-ақ емделушілерді шала туылған сәбілерге 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 антенаталдық кортикостероидтар сияқты жасауға болатын шаралар көмектесетін емделушілерді уақытылы анықтауға мүмкіндік береді. Оған қоса, осындай емделушілерді дәлірек анықтау бар әдістердің нашар оң болжамдық мәндерден болған қажет емес әрекеттерге қатысты шығындарды азайтуы мүмкін. Сынақ жиғағы 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 буйірлік ағын, иммунохроматографиялық сараптама болып табылады. Сынақ PAMG-1 құрамының 1 нг/мл мөлшерін анықтауға сезімтал моноклоналдық қарсы денелерді пайдаланады. Сараптама үшін, қынап тампоны арқылы жиналған цервикавагиналдық ағу сынамасы еріткіште экстрагирленеді. PAMG-1 антигенінің болуы буйірлік 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 кешені сынақ аймағына түсіп, екінші анти-PAMG-1 қарсы денесімен иммобилизацияланады. Бұл әрекет сынақ жолағының пайда болуына әкеледі. Байланыспаған антиген және қарсы дене кешендері сынақ жолағы бойымен ағуын жалғастырып, оларды екінші қарсы дене иммобилизациялайды. Бұл ішкі басқару жолағының пайда болуына әкеледі.

РЕАГЕНТТЕР ЖӘНЕ КОМПОНЕНТТЕР

PartoSure сынақ жиғағына келесі компоненттер кіреді: құрғатқышы бар жұқалтыр қалташадағы PartoSure сынақ жолағы, стерильді флокирленген қынаптық тампон және еріткіш ерітіндісі бар пластик сауыт (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). PartoSure сынағын орындау үшін ешқандай қосымша материалдар қажет емес.

САҚТЫҚ ШАРАЛАР МЕН ЕСКЕРТУЛЕР

- Сынақ жиғағындағыдан өзгеше кез келген тампонды немесе еріткіш ерітіндіні пайдалануға болмайды.
- Сынамаларды өсірінді сынамаларына дейін жинау керек.
  Микробиологиялық өсіріндіге арналған қынаптық сынамаларды жинауға жатыр мойнының немесе қынаптың шырышты қабығын бұзуы мүмкін күрделі жинау әдістерін жиі талап етеді, сондай-ақ сынаманың дайындалуына кедергі келтіруі ықтимал.
- Тампонды немесе цервикавагиналдық сары суды майлағыштармен немесе антисептиктермен (мыс., K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanser) ластап алмау керек. Бұл заттектер тампон сынамасының сіңірілуіне немесе PartoSure сынағының қарсы дене және антиген әсерлеріне кедергі келтіріп, жарамсыз сынақ нәтижелеріне әкелуі мүмкін.
- Егер емделуші 24 сағат ішінде қынап аймағына жергілікті дезинфекциялайтын құралды (мыс., Monistat®, миконазол нитрат кремі) қолданғанына күдік туындаса, сынамаларды жинауды жергілікті дезинфекциялайтын құралдарды қолданғаннан кейін 24 сағатқа кейінге қалдыру керек, себебі бұл өнімдер 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 сынамасын сынау жалған-оң нәтижелерге әкелуі мүмкін. Егер визуалды қарағанда бірқалыпты немесе қатты қынаптық қан ағудың бар екені анықталса, сынаманы бөлсенді қынаптық қан ағу тоқтағанған кейін жинау ұсынылады.
- Плацентаның қабыршақтануы немесе плацентаның алдын ала жатуына күдік бар не белгілі емделушілердің сынамалар алынбауы керек.
- PartoSure сынамасын өнімнің қаптамасында басып шығарылған жарамдылық мерзімінен кейін пайдаланбаңыз.
- PartoSure сынақ жиғағының компоненттері тек бір рет пайдалануға арналған.
- Жинаудан кейін 24 сағат ішінде сыналмаған сынамалар тоңазытқышта 2–8 °C температурада сақталып, жиналғаннан кейін бес күн ішінде сынылуы керек.
- PartoSure сынағы *in vitro* диагностикалауында ғана пайдалануға арналған және сынақтың ешқандай компонентін ішке қабылдауға болмайды.
- Егер тампонның немесе сынақ жолағының қаптамасы бұзылған немесе ерітіндінің түтігі тесік болса, жиғақты пайдаланбаңыз.
- Сынақ жолағын немесе жұқалтыр қалташаны сынақ жолағымен майыстырмаңыз немесе бүктемеңіз, себебі жолақты зақымдап, қате нәтижелерге әкелуі мүмкін.
- PartoSure сынақ жиғағында еріткіш ерітіндісі (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01 % Triton X100) бар пластик сауыт бар. Натрий азиді су құбырымен әрекеттесіп, ықтимал жарылысқа қаупті металл азидтерінің түзілуіне әкелуі мүмкін. Теріге, көзге және киімге тигізбеңіз. Осы реагенттердің кез келгені тисе, аймақты сумен жақсылап жуыңыз. Осы реагентті утилизациялағанда, азидтің түзілуін болдырмау үшін ағызбаны үлкен көлемдегі сумен әрқашан шайыңыз.
- Сынамаларды жинағанда, өңдегенде және утилизациялағанда сақтық шараларын сақтау керек.
- Пайдаланылған PartoSure сынақ жиғақтары биологиялық қауіпті болып табылады; барлық компоненттерді қажетті сақтық шараларымен утилизациялаңыз.

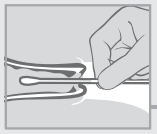
САҚТАУ ЖӘНЕ ТҰРАҚТЫЛЫҚ

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

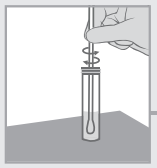
САПА БАСҚАРУ

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

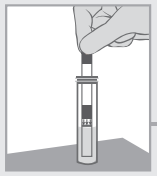
СЫНАҚ ПРОЦЕДУРАСЫ



1. Еріткіш бар сауытты оның қақпағынан ұстап, сауыттағы бүкіл сұйықтық түбіне түскенін тексеріңіз. Еріткіш бар сауытты ашып, оны тік күйге қойыңыз.



2. Қынаптан сынама жинау үшін, PartoSure сынақ жиғағымен жабдықталған стерильді флокирленген тампонды ғана пайдаланыңыз. Қаптамадағы нұсқауларға сәйкес тампонды қаптамасынан 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 терендіктен көп емес) абайлап енгізіңіз. **30 секундтан кейін** түтікті қынаптан алып тастаңыз.
3. Тампонды қынаптан алғаннан кейін, ұшын дереу еріткіш бар сауытқа қойып, **30 секунд** бойы айналдырып шайыңыз.
4. Тампонды сауыттан алып, оны утилизациялаңыз.
5. Жұқалтыр қалташаны жыртып ашып, PartoSure сынақ жолағын алыңыз.

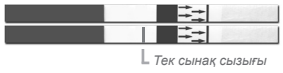


6. Сынақ жолағының ақ түсті ұшын (төмен қараған көрсеткілермен белгіленген) еріткіш бар сауытқа енгізіңіз.
7. **Егер сынақ аймағында екі сызық анық көрінсе немесе 5 минуттан кейін сынақ жолағын сауыттан алыңыз.** Сынақ жолағын табиғи немесе флуоресценттік жарықтану бар жақсы желдетілетін ортадағы таза, құрғақ және тегіс 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**



Оң: Екі сызық	Теріс: Бір бақылау сызығы	Қате: Сызықтар жоқ немесе тек 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 сынамаларды жинағаннан кейін ≤ 7 немесе ≤ 14 күндік жүктіліктің соңына жетпеуіне әкелетін процестің бар немесе жоқ күәлігі ретінде қарастырылмауы керек.
- PartoSure сынақ нәтижесі емделушінің клиникалық бағалауынан алуға болатын ақпаратпен және жатыр мойынын қарау, жатыр белсенділігін бағалау және басқа қауіп факторларын бағалау сияқты басқа диагностикалық процедуралармен бірге ұрқашан пайдаланылуы керек.
- Осы нұсқаулар міндетті түрде орындалуы керек; оны орындамау қате нәтижелерге әкелуі мүмкін.
- PartoSure сынақ тиімділігі қынап қуысынан алынған сынамалардан сипатталды. Басқа орындардан алынған сынамалар пайдаланылмауы керек. Айнамен қарау сынағы қажет емес.
- Расталмаған гестациондық мөлшері анықталмаған емделушіден сынаманы алғанда нәтижелерді абайлап өңдеулі керек.
- PartoSure сынақ нәтижелері мөлшерлік емес, сапалы болып табылады. Мөлшерлік өңдеуі сынақтың немесе бақылау сызықтарының тұрақтылығының негізінде жасалмауы керек.
- PartoSure сынағы мерзімінен бұрын босану белгілері бар емделушілерге ғана пайдаланылуы керек.
- Егер емделуші майлағыштарды немесе антисептиктерді (мыс., K-Y® немесе Surgilube® вазилин негізіндегі майлағыш, Betadine® тазартқышы) пайдаланылса, қате сынақ нәтижелері пайда болуы мүмкін.

КҮТІЛЕТІН МӘНДЕР

PartoSure сынағы адамның PAMG-1 аз мөлшерін анықтайды. 1 нг/мл шамасынан үлкен PAMG-1 концентрациясы келесі 7 күн ішінде жүктіліктің соңына жетпеудің жоғары қаупін көрсетеді. 1 нг/мл шамасының қысқауы цервикавагиналдық сөлде бар PAMG-1 және сынақтағы жүктіліктің соңына жетеу уақытының байланысы бағаланған халықаралық көп орталықты клиникалық зерттеуде расталған.

ӨНІМДІЛІК СИПАТТАМАЛАРЫ

Дәлдік пен репродукциялылығы үш PartoSure сынақ топтамасын үш мақсатты пайдалану бөліктерінде, әр бөлікте әртүрлі үш пайдаланушы арқылы анықталған. PartoSure сынағының анықтау шегінен 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 құрылғыға арналған C_5-C_{95} 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 анықталған. Мерзімінен бұрын босану белгілері (ii), симптомдары немесе шағымдары туралы айтқан емделушілер (i) жүктіліктің 20 және 36 6/7 апта аралығында болды және (iii) зерттеуге қатысу үшін клиникалық зақымдалмаған мембраналар шақырылды. Соңғы сараптауға барлығы 203 емделуші қосылған. Тиісті 95 % сенімді аралықтары бар келесі тиімділік бағалаулары есептелген:

	Жүктіліктің соңына жетпеу аралығы	
Тиімділік көрсеткіші	**≤ 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 есептелді*

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.

АЙҚАС РЕАКТИВТІЛІГІ

PartoSure сынағы қынап сынамаларынан табуға болатын ықтимал айқас реактивті ақуыз заттардың тақтасын, сондай-ақ адамның хорионикалық гонадотропинін, тромбоастеттық бета-2 гликопротеиннін, адамның плацентарлық лактогенін, альфа-фетопротеинін, IGFBP-3 және адамның сарысулық альбуминін пайдалану арқылы бағаланған. Құрамындағы ықтимал айқас реактивті заттар бар әр сынаманың төрт (4) көшірме нұсқасы жоғары-теріс PAMG-1 сынамасы (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынамасы (2,0 нг/мл) арқылы сыналған. Әр ықтимал айқас реактивті затты клиникалық тұрғыда маңызды деп есептелген заттардың максималды концентрациясында сыналған. Ықтимал айқас реактивті заттардың ешқайсысы PartoSure сынағымен айқас реактивтілікті көрсетпеді.

КЕДЕРГІ ЗЕРТТЕУЛЕРІ

Жақпа майлар, дезинфекциялау құралдары, антисептиктер, сабындар және кремдер

Әрбір жоғары-теріс сынаманың (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынаманың (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы вазилин негізіндегі майлағышта, миконазол нитратты дезинфекциялау кремінде, антисептик тазалағышта, дене жуу сабынында және қынап кремінде тексерілген. Барлық жоғары-теріс көшірме нұсқалар миконазол нитраты болғанда дұрыс анықталғанымен, төмен-теріс көшірме нұсқалары болған жоқ. Вазилин негізіндегі майлағыштың болуы жоғары-теріс және төмен-оң көшірме нұсқаларының бірнеше қате нәтижелеріне әкелді, дегенмен теріс немесе оң нәтижелер туралы хабарланғанда, нәтижелер дұрыс болды. Антисептикалық тазалағыштың болуы барлық көшірме нұсқаларында қате сынақ нәтижелеріне әкелді. Сондықтан, тампонды немесе цервикавагиналдық сары суды майлағыштармен немесе антисептиктермен (мыс., K-Y® or Surgilube® lubricating jelly, Betadine® Cleanser) ластап алмау керек. Егер емделуші 24 сағат ішінде қынап аймағына жергілікті дезинфекциялайтын құралды (мыс., Monistat®, миконазол нитрат кремі) қолданғанына күдік туындаса, сынамаларды жинауды қолданғаннан кейін 24 сағатқа кейінге қалдыру керек, себебі бұл өнімдер жалған немесе теріс сынақ нәтижелеріне әкелуі мүмкін. Сабынның немесе кремнің болуы PartoSure сынағына кедергі келтірмеді.

Фармакологиялық агенттер

Әрбір жоғары-теріс сынаманың (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынаманың (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы келесілерді қоса, 10 биологиялық емес негіздегі кедергі заттектерде тексерілген: 17-OH 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), магний сульфаты (50 мкг/мл), окситоцин (58 мБІРЛІК/мл),ербуталин (1 мг/мл) және ритодрин (100 мкг/мл). Осы биологиялық емес заттектердің ешқайсысы PartoSure сынағына кедергі келтірмеді.

Қынаптық бактериалдық патогендер

Әрбір жоғары-теріс сынаманың (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынаманың (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы гарднерелланы, ақ кандиданы және қынаптық трихомонаданы қоса, 3 қынаптық бактериалдық патогенде 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 сынаманың (0,2 нг/мл) және төмен-оң сынаманың (2,0 нг/мл) төрт (4) көшірме нұсқасы қоспаның ең төмен үш (3) деңгейіндегі он (10) бөлек аналық қан сынамасында 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 сынамаларында және аналық зәрдің 10 бөлек сынамасында тексерілген. Ұрық та, аналық зәр де PartoSure сынамасында кедергі көрсетпеді.

БИБЛИОГРАФИЯ

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®“ tyrimas

„IN VITRO“ DIAGNOSTIKOS INSTRUKCIJOS

QIAGEN

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 pagalbinė priemonė, padedanti greitai įvertinti riziką priešlaikinio gimdymo per ≤ 7 arba ≤ 14 dienų nuo nėščiosios su priešlaikinio gimdymo ženklais ir simptomais, sveika amniono membrana ir minimaliu gimdos kaklelio (≤ 3 cm) išsiplėtimu cervikovaginalinio mėginio paėmimo laiko, kai mėginys paimamas tarp 20 savaitės 0 dienų ir 36 savaitės 6 dienų nėštumo laikotarpiu.

TYRIMO SANTRAUKA IR PAAIŠKINIMAS

Tikslus 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[1], tiek perkeliant pacientes į tretinės sveikatos priežiūros centrą, kuriame teikiama neišnešioto 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 pacienčių 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 skėtiklį.

TYRIMO PRINCIPAS

„PartoSure“ tyrimas – foninio srauto imunochromatografinis tyrimas, skirtas žmogaus placentiniam alfa mikroglobulinui-1 (PAMG-1) nustatyti. Tyrime naudojami monokloniniai antikūnai yra pakankamai jautrūs aptikti 1 ng/ml PAMG-1. Tyrimui makšties tamponu imamams cervikovaginalinių išskyrų mėginys ištraukiamas į tirpiklį. Tuomet, įmerkus šoninio srauto tyrimo juostelę į indelį, nustatoma, ar yra PAMG-1 antigeno. Mėginys teka iš sugeriamojo tampono į nitroceliulozinę membraną per reakcijos sritį, kurioje yra monokloninių anti-PAMG-1 antikūnų, konjuguotų su aukso dalelėmis. Antigeno ir antikūno kompleksas teka į tyrimo sritį, kurioje jį įmobilizuoja antrinis anti-PAMG-1 antikūnas. Dėl šio proceso atsiranda tyrimo linija. Nesurišti antigeno ir antikūno kompleksai toliau teka tyrimo juostele ir juos įmobilizuoja 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 % NaN_3, 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.
- Mėginius reikia imti prieš imant kultūrų mėginius.
  Makšties mikrobiologinių kultūrų mėginiai dažnai imami taikant agresyvius ėmimo metodus. Tuomet gali būti nutrinta gimdos kaklelio arba makšties gleivinė ir gali trukdyti paruošti mėginį.
- Reikia imtis atsargumo priemonių, kad tamponas arba cervikovaginalinės išskyros nebūtų užterštos tepalais arba antiseptikais (pvz., K-Y® arba „Surgilube®“ tepimo želė, „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 ėmimą, kol praeis 24 valandos nuo to laiko, kai buvo naudojama išviršinė dezinfekavimo priemonė, nes dėl šių gaminių gali būti rodomi neteisingi rezultatai.
- „PartoSure“ tyrimas neskirtas 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 krauju užterštu mėginiu, 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 pirmeiga.
- Nenaudokite „PartoSure“ tyrimo pasibaigus galiojimo datai, kuri išspausdinta ant gaminio pakuotės.
- „PartoSure“ tyrimo rinkinio komponentai skirti naudoti vieną kartą.
- Mėginius, kurie neištiriami per 24 valandas, reikia laikyti šaldytuve 2–8 °C temperatūroje ir ištirti 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 ištekėjęs 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 % NaN_3, 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 biologiškai pavojingi – išmeskite visus komponentus laikydamiesi būtinų atsargumo priemonių.

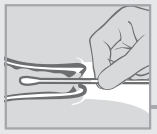
LAIKYMAS IR STABILUMAS

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

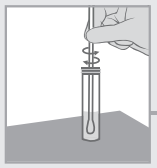
KOKYBĖS KONTROLĖ

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

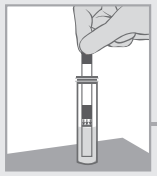
TYRIMO PROCEDŪRA



1. Imkite tirpiklio indelį už dangtelio ir įsitikinkite, kad visas skystis indelyje yra ant dugno. Atidarykite tirpiklio indelį ir pastatykite jį vertikaliai.

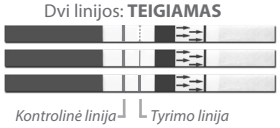


2. Imdami mėginį iš makšties, naudokite tik sterilų tamponą, pateiktą „PartoSure“ tyrimo rinkinyje. Išimkite tamponą iš pakuotės, kaip nurodyta instrukcijose ant pakuotės. Negalima nieko liesti tampono galiuku prieš įkišant jį į makštį. Laikykite tamponą už kotelio vidurio, pacientei gulint ant nugaros, 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 sukdami **30 sekundžių**.
4. Ištraukite tamponą iš indelio ir išmeskite.
5. Atplėškite folijos maišelį ties plėšimo išpjovomis ir ištraukite „PartoSure“ tyrimo juostelę.



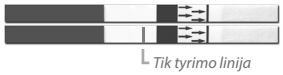
6. Įkiškite baltą tyrimo juostelės galą (pažymėtas žemyn nukreiptomis rodyklėmis) į indelį su tirpikliu.
7. **Ištraukite tyrimo juostelę iš indelio, jeigu aiškiai matomos dvi linijos tyrimo srityje arba lygiai po 5 minučių.** Rezultatus nuskaitykite padėję juostelę ant švaraus, sauso, lygaus paviršiaus gerai natūralia arba fluorescencine šviesa apšviestoje vietoje. Teigiamą rezultatą rodo dvi linijos tyrimo srityje, neigiamą – viena linija tyrimo srityje. Nenuskaitykite ar neinterpretuokite rezultatų praėjus 10 minučių nuo to laiko, kai tyrimo juostelė įmerkiama į tyrimo indelį.

Dvi linijos: **TEIGIAMAS**



Viena linija: **NEIGIAMAS**

Nėra linijų: **NEGALIOJA**



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 rezultatų, remdamiesi linijų ryškumu.

TYRIMO APRIBOJIMAI

- „PartoSure“ tyrimo rezultatų negalima interpretuoti kaip absoliutaus proceso, dėl kurio per ≤ 7 arba ≤14 dienų nuo mėginio paėmimo įvyks gimdymas, buvimo arba nebuvimo įrodymo.
- „PartoSure“ tyrimo rezultatą 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 apibūdintas naudojant iš makšties ertmės paimtus mėginius. Negalima naudoti iš kitų vietų paimtų mėginių. Nereikalingas tyrimas naudojant skėtiklį.
- 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 želę, „Betadine® Cleanser“).

TIKĖTINOS REIKŠMĖS

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

VEIKIMO CHARAKTERISTIKOS

Tikslumas ir atkuriamumas buvo nustatyti pasitelkus tris „PartoSure“ tyrimo partijas trijose numatyto naudojimo vietose su trimis skirtingomis numatytosiomis naudotojomis kiekvienoje vietoje. Buvo naudoti „PartoSure“ tyrimo septynių skirtingų PAMG-1 koncentracijų, viršijančių aptikimo ribą ir jos nesiekiančių, penki pakartojimai, įskaitant absoliutaus 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 C_5–C_{95} intervale (0,7 ng/ml ir 0,9 ng/ml). Šio tyrimo rezultatai parodė 100 % neigiamas ≤ 0,5 ng/ml reikšmes ir 100 % teigiamas ≥ 1ng/ml PAMG-1 lygio numatytųjų naudotojų reikšmes.

„PartoSure“ tyrimo klinikinis efektyvumas buvo nustatytas atlikus tarptautinį tyrimą keliose vietose. Dalyvauti tyrime buvo pakviestos pacientės, kurioms (i) pasireiškė požymiai, simptomai arba kurios pateikė skundų, verčiančių įtarti priešlaikinį gimdymą, kurioms (ii) buvo 20–36$^{6}/_{7}$ 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 % pasikliautinaisiais intervalais:

	Gimdymas per	
Efektyvumo matavimas	**≤ 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 % pasikliautinieji intervalai (CI) apskaičiuoti taikant Clopper-Pearson procedūrą 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.*

KRYŽMINIS 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 reaktyviomis medžiagomis buvo tirti naudojant stipriai neigiamą PAMG-1 mėginį (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamą mėginį (2,0 ng/ml). Kiekviena potencialiai kryžmiškai reaktyvi medžiaga buvo tiriama su didžiausia koncentracija medžiagos, kuri buvo laikoma kliniškai reikšminga. Nė viena iš tirtų potencialiai kryžmiškai reaktyvių medžiagų nepasižymėjo kryžminiu reaktyvumu su „PartoSure“ tyrimu.

TRUKDŽIŲ 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 želė, mikonazolo nitrato dezinfekavimo kremu, antiseptiniu valikliu, kūno plovimo muilu ir makšties kremu. Visuose stipriai neigiamos koncentracijos pakartojimuose mikonazolo nitratas buvo identifikuotas teisingai, o silpnai teigiamos koncentracijos pakartojimuose – ne. Naudojant tepimo želę gauti keli tiek stipriai neigiamos, tiek silpnai teigiamos koncentracijos pakartojimų neteisingi rezultatai, nors pateikiant neigiamą arba teigiamą rezultatą rezultatas buvo teisingas. Naudojant antiseptinį valiklį 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 želė, „Betadine® Cleanser“). Jei įtariama, kad per 24 valandas pacientė makšties srityje naudojo išviršinę dezinfekavimo priemonę (pvz., „Monistat®“ mikonazolo nitrato kremą), atidėkite mėginio ėmimą, kol praeis 24 valandos nuo to laiko, kai buvo naudojama, nes dėl šių gaminių gali būti rodomi neteisingi rezultatai. Muilas arba kremas „PartoSure“ tyrimui netrukdė.

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), ampiciliną (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), terbutaliną (1 mg/ml) ir ritodriną (100 µg/ml). Nė viena iš šių nebiologinių medžiagų „PartoSure“ tyrimui netrukdė.

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 netrukdė.

Gimdyvinis kraujavimas

Kiekvieno stipriai neigiamo mėginio (0,2 ng/ml) ir silpnai teigiamo mėginio (2,0 ng/ml) keturi (4) pakartojimai buvo tirti su dešimt (10) atskirų gimdyvinio kraujo mėginių, naudojant tris (3) mažiausių priemaišų lygius, nustatytus reprezentuoti „pėdsakų“, „vidutinį“ 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 atskirų spermos mėginių ir 10 atskirų gimdyvės šlapimo mėginių. Nei spermos, nei gimdyvės šlapimo mėginiai „PartoSure“ tyrimui netrukdė.

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)*

PartoSure® tests

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA IZMANTOŠANAI *IN VITRO* DIAGNOSTIKAI

LIETOŠANAS NOLŪKS

PartoSure tests ir ātrs, kvalitatīvs imunohromatogrāfiskais tests placentārā alfa mikroglobulīna-1 (PAMG-1) *in vitro* noteikšanai grūtnieču vaginālajos izdalījumos, neizmantojot instrumentus. Ierīce ir izstrādāta kā palīglīdzeklis ātrai priekšlaicīgu dzemdību riska novērtēšanai ≤7 vai ≤14 dienās no dzemdes kakla un maksts paraugu paņemšanas laika grūtniecēm ar priekšlaicīgu dzemdību pazīmēm, veseliem augļa apvalkiem un minimālu dzemdes kakla atvērumu (≤ 3 cm), kas paņemti starp grūtniecības 20 nedēļām 0 dienām un 36 nedēļām 6 dienām.

TESTA KOPSAVILKUMS UN SKAIDROJUMS

Precīzs pirmstermiņa dzimšanas riska novērtējums ir klīniski svarīgs grūtniecībām ar pirmstermiņa dzemdību risku. Tas ir īpaši pareizi arī attiecībā uz kortikosteroīdu uzņemšanu, kuri sniedz optimālu efektu 7 dienu laikā no uzņemšanas brīža,[1] kā arī uz pacienšu nogādāšanu uz terciāro veselības aprūpes centru, kas ir spējīgs sniegt palīdzību priekšlaicīgi dzimušā bērna dzemdībās. Tikai klīniskais vērtējums, ieskaitot dzemdes kakla garuma un atvēruma mērījumu, nespēj pietiekami prognozēt tuvojošās dzemdības.[2] Līdzīgi, pēdējā laikā pieejamiem biomarķieru testiem, tādiem, kas balstās uz augļa fibronektīna noteikšanu, ir ļoti zemi prognozējami lielumi par tuvojošām dzemdībām.[3] Līdz ar to, precīza laika līdz dzemdībām prognoze pacientēm ar priekšlaicīgu dzemdību risku joprojām ir svarīga klīniska problēma. PartoSure testa augstie negatīvie un pozitīvie prognozējamie lielumi ļauj savlaicīgi identificēt pacientes, kurām palīdzētu pieejamā iejaukšanās, piemēram, pirmsdzemdību kortikosteroīdu kurss. Turklāt, šo pacienšu precīzāka identificēšana, iespējams, samazinās izmaksas, kas saistītas ar nevajadzīgu hospitalizāciju, ko izraisa esošo metožu zemie pozitīvie prognozējamie lielumi. Testa komplekts ir pilna sistēma, kas sniedz ātrus, kvalitatīvus rezultātus bez ārējās instrumentālās iejaukšanās vai invazīvas apskates spoguļos.

TESTA PRINCIPS

PartoSure ir laterālās plūsmas, imunohromatogrāfiskais tests, kas ir izstrādāts, lai identificētu cilvēka placentārā-alfa-mikroglobulīna-1 (PAMG-1) klātbūtni. Testā tiek izmantotas monoklonālās antivielas, kas ir pietiekami jutīgas, lai konstatētu 1 ng/ml PAMG-1. Lai veiktu analīzi, dzemdes kakla-vaginālo izdalījumu paraugu, kas noņemts ar vaginālo uztriepju kociņu, ekstrahē, ievietojot šķīdinātājā. PAMG-1 antigēna klātbūtne tiek konstatēta, ievietojot testa strēmeli pudelītē. Paraugs virzās no absorbenta spilventiņa uz nitrocelulozes membrānu caur reaģējošu reģionu, kas satur monoklonālās anti-PAMG-1 antivielas, kas, savukārt, ir saistītas ar zelta daļiņu. Antigēna-antivielas komplekss virzās uz testa reģionu, kur to imobilizē otra anti-PAMG-1 antiviela. Šī procesa rezultātā parādās testa līnija. Brīvi antigēna-antivielas kompleksi turpina virzīties gar testa strēmeli, un tos imobilizē otra antiviela. Rezultātā parādās iekšējās kontroles līnija.

REAĢENTI UN KOMPONENTI

PartoSure testa komplektā ietilpst šādi komponenti: PartoSure testa strēmele folijas maisiņā ar žāvēšanas aģentu, sterils vaginālais šķiedru uztriepju kociņš un plastmasas pudelīte ar šķidinātāja šķīdumu (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 0,01% Triton X100). PartoSure testa veikšanai nav nepieciešami nekādi papildu materiāli.

PIESARDZĪBAS PASĀKUMI UN BRĪDINĀJUMI

- Stingri aizliegts izmantot citus uztriepju kociņus vai šķīdinātāja šķīdumus, kā tikai tos, kas ir nodrošināti testa komplektā.
- Paraugi jāsavāc pirms kultūru paraugu savākšanas. Vaginālo mikrobioloģisko kultūru paraugu savākšana bieži pieprasa izmantot agresīvas savākšanas tehnikas, kas var nobrāzt dzemdes kakla vai vaginālās gļotas un potenciāli traucēt parauga sagatavošanu.
- Jāievēro piesardzība, lai nepiesārņotu uztriepes kociņu vai dzemdes kakla-vaginālos sekrētus ar lubrikantiem vai antiseptiskiem līdzekļiem (piemēram, K-Y® vai Surgilube® lubricējošo želeju, Betadine® tīrīšanas līdzekli). Šīs vielas var traucēt parauga absorbciju uztriepes kociņā vai traucēt PartoSure testa antigēna-antivielas reakciju un izraisīt nederīgus testa rezultātus.
- Ja ir aizdomas, ka paciente pēdējo 24 stundu laikā vaginālajā apvidū ir lietojusi lokālo dezinfekcijas līdzekli (piemēram, Monistat®, mikonazola nitrātu krēmu), atlieciet parauga savākšanu līdz ir pagājušas 24 stundas kopš lokālā dezinfekcijas līdzekļa lietošanas, jo šie produkti var izraisīt nepatiesi negatīvus testa rezultātus.
- PartoSure tests nav paredzēts lietošanai sievietēm ar vidēju vai lielu vaginālo asiņošanu. Vaginālās asiņošanas esamība var izraisīt PartoSure testa rezultātu interpretācijas grūtības. Vidēji vai ļoti asiņaina parauga testēšana var izraisīt nepatiesi pozitīvus rezultātus. Ja vizuālas izmeklēšanas laikā jums ir bažas par vidēju vai lielu vaginālo asiņu esamību, ieteicams paraugu savākt pēc aktīvas vaginālās asiņošanas apturēšanas.
- Paraugus nedrīkst iegūt no pacientēm ar aizdomām vai zināmu placentas priekšlaicīgu atslāņošanos vai placentas priekšguļu.
- Nelietojiet PartoSure testu pēc derīguma termiņa, kas ir norādīts uz produkta iepakojuma.
- Testa komplekta komponenti ir paredzēti tikai vienreizējai lietošanai.
- Paraugi, kas netiek testēti 24 stundu laikā pēc savākšanas, jāuzglabā ledusskapī temperatūrā no 2 līdz 8°C un to testēšana jāveic piecu dienu laikā pēc savākšanas.
- PartoSure tests ir paredzēts tikai lietošanai *in vitro* diagnostikai un nevienu no komponentiem nedrīkst lietot iekšķīgi.
- Nelietojiet komplektu, ja uztriepes kociņa vai testa strēmeles iepakojums ir bojāts vai ja šķīduma pudelīte ir noplūdusi.
- Nelokiet vai nesalieciet testa strēmeli vai folijas maisiņu ar testa strēmeli tajā; pretējā gadījumā strēmele var tikt bojāta un var uzrādīt neprecīzus rezultātus.
- PartoSure testa komplektā ietilpst plastmasas pudelīte ar šķīdinātāja šķīdumu (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 0,01% Triton X100). Nātrija azīds var reaģēt ar ūdensvadu un veidot potenciāli sprādzienbīstamus metāla azīdus. Izvairieties no saskares ar ādu, acīm un apģērbu. Ja ir notikusi saskare ar kādu no šiem reaģentiem, rūpīgi nomazgājiet šo vietu ar ūdeni. Ja utilizējat šo reaģentu, vienmēr skalojiet novadcauruli ar lielu ūdens tilpumu, lai novērstu azīda veidošanos.
- Ievērojiet piesardzības pasākumus, paņemot, apstrādājot un utilizējot testa paraugus.
- Izmantotie testa komplekti ir bioloģiski bīstami; utilizējiet visus komponentus, veicot nepieciešamos piesardzības pasākumus.

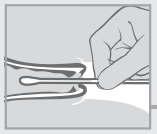
UZGLABĀŠANA UN STABILITĀTE

Glabājiet PartoSure testa komplektu sausā vietā temperatūrā no 15 līdz 25°C. Testu nedrīkst sasaldēt. Ja tests tiek glabāts folijas maisiņā ieteicamajā temperatūrā, tas ir stabils līdz derīguma termiņam, kas norādīts uz maisiņa. PartoSure tests jāizmanto sešu (6) stundu laikā pēc teststrēmeles izņemšanas no folijas maisiņa.

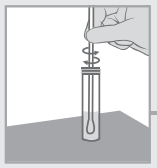
KVALITĀTES KONTROLE

PartoSure testa strēmele satur iekšējo procedūras kontroles mehānismu, kas nodrošina analītisko funkcionalitāti. Vienas vai divu līniju parādīšanās teststrēmeles rezultāta daļā apliecina testa procedūras un sastāvdaļu integritāti.

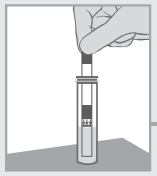
TESTA PROCEDŪRA



1. Satveriet šķidinātāja pudelīti aiz tās vāciņa un pārliecinieties, ka viss šķidrums ir nonācis pudelītes dibenā. Atveriet šķidinātāja pudelīti un novietojiet to vertikāli.



2. Lai noņemtu paraugus no maksts, izmantojiet tikai sterilus šķiedru uztriepju kociņus, kas ietilpst PartoSure testa komplektā. Izņemiet uztriepju kociņu no iepakojuma, ievērojot uz iepakojuma sniegtās norādes. Uztriepes kociņa gals pirms ievietošanas makstī nedrīkst nekam pieskarties. Turiet uztriepju kociņu aiz tā vidusdaļas un, pacientei guļot uz muguras, uzmanīgi ievietojiet uztriepju kociņa galu makstī, līdz pirksti pieskaras ādai (ne dziļāk par 5-7 cm). Izņemiet uztriepju kociņu no maksts **pēc 30 sekundēm.**
3. Pēc uztriepju kociņa izņemšanas no maksts, nekavējoties ievietojiet tā galu paredzētajā pudelītē ar šķidinātāju un skalojiet apļveida kustībām **30 sekundes**.
4. Izņemiet uztriepju kociņu no pudelītes un izmetiet to.
5. Atveriet folijas maisiņu pa roboto maliņu, un izņemiet PartoSure testa strēmeli.



6. Ievietojiet testa strēmeles balto galu (atzīmēts ar bultiņām uz leju) pudelītē ar šķidinātāju.
7. **Izņemiet testa strēmeli no pudelītes, ja skaidri redzamas divas līnijas testa reģionā vai precīzi pēc 5 minūtēm.** Nolasiet rezultātus, novietojot testa strēmeli uz tīras, sausas un gludas virsmas labi apgaismotā vidē, izmantojot dabisko vai dienasgaismas apgaismojumu. Pozitīvs rezultāts apzīmēts ar divām līnijām testa reģionā, bet negatīvs rezultāts ir apzīmēts ar vienu līniju testa reģionā. Nenolasiet vai neinterpretējiet rezultātu, ja pēc teststrēmeles ievietošanas pudelītē ir pagājušas vairāk kā 10 minūtes.

Divas līnijas: **POZITĪVS**

Viena līnija: **NEGATĪVS**

Nav līniju: **NEDERĪGS**

Pozitīvs: Divas līnijas	Negatīvs: Viena kontroles līnija	Nederīgs: Nav līniju vai ir tikai testa līnija
Dzemdības notiks ≤ 7 vai ≤14 dienu laikā ļoti liela varbūtība	Dzemdības notiks ≤ 7 vai ≤ 14 dienu laikā ļoti maza varbūtība	Rezultāti nav derīgi; atkārtojiet testu

Līniju intensitāte var atšķirties. Testa rezultāts ir pareizs pat, ja līnijas ir blāvas vai nevienmērīgas. Neinterpretējiet testa rezultātu, pamatojoties uz līniju intensitāti.

TESTA IEROBEŽOJUMI

- PartoSure testa rezultātus nedrīkst interpretēt kā absolūtus pierādījumus tāda procesa esamībai vai neesamībai, kura rezultātā ≤ 7 vai ≤14 dienu laikā kopš parauga paņemšanas sāksies dzemdības.
- PartoSure tests vienmēr ir jālieto savienojumā ar informāciju, kas iegūta pacientes klīniskajā izmeklēšanā un citās diagnostikas procedūrās, piemēram, dzemdes kakla izmeklēšanā, dzemdes aktivitātēs novērtējumā un citu riska faktoru izvērtēšanā.
- Precīzi sekojiet šiem lietošanas instrukcijas norādījumiem; pretējā gadījumā var iegūt neprecīzus rezultātus.
- PartoSure testa funkcionalitāti raksturo no maksts dobuma ņemti paraugi. Paraugus, kas iegūti no citām vietām, nedrīkst izmantot. Nav nepieciešama izmeklēšana ar spoguļiem.
- Rezultāti jāinterpretē piesardzīgi, ja paraugu iegūst no pacientes ar neapstiprinātu grūtniecības vecumu.
- PartoSure testa rezultāti ir kvalitatīvi, ne kvantitatīvi. Nedrīkst veikt kvantitatīvu interpretāciju, balstoties uz testa vai kontroles līniju stiprumu.
- PartoSure tests ir izmantojams tikai pacientēm ar priekšlaicīgu dzemdību pazīmēm un simptomiem.
- Ja pacientei ir lietoti lubrikanti vai antiseptiskie līdzekļi (piemēram, K-Y® vai Surgilube® lubricējošā želeja, Betadine® tīrīšanas līdzeklis), var rasties nederīgi testa rezultāti.

PAREDZAMĀS VĒRTĪBAS

PartoSure konstatē niecīgu daudzumu cilvēka PAMG-1. PAMG-1 koncentrācijas, kas lielākas par 1 ng/ml, norāda uz paaugstinātu dzemdību risku turpmākajās 7 dienās. 1 ng/ml robeža tika apstiprināta starptautiskā daudzcentru klīniskajā pētījumā, kas izvērtēja PAMG-1 klātbūtnes dzemdes kakla un maksts izdalījumos saistību ar laika posmu no testēšanas līdz dzemdībām.

FUNKCIONALITĀTES RAKSTUROJUMS

Izmantojot trīs partijas PartoSure testa trīs paredzētajās lietošanas vietās, katrā vietā trīs paredzētajiem lietotājiem, tika noteikta precizitāte un reproducējamība. Tika izmantoti septiņu dažādu PAMG-1 koncentrāciju pieci atkārtojumi virs un zem PartoSure testa noteikšanas robežas, ieskaitot absolūto nulli (0,0 ng/ml), zemu negatīvu (0,2 ng/ml), augstu negatīvu (0,5 ng/ml), noteikšanas robežu (1,0 ng/ml), zemu pozitīvu (2,0 ng/ml) un divas koncentrācijas ierīces C_5-C_{95} intervālā (0,7 ng/ml un 0,9 ng/ml). Šī pētījuma rezultāti parādīja 100% negatīvus rezultātus pie ≤0,5 ng/ml un 100% pozitīvus rezultātus pie ≥1ng/ml paredzēto lietotāju PAMG-1 līmeņiem.

PartoSure testa klīniskās īpašības tika noteiktas starptautiskā daudzcentru pētījumā. Pacientes, kas (i) ziņoja par pazīmēm,simptomiem vai sūdzībām, kas liecina par priekšlaicīgām dzemdībām, (ii) kas atradās starp grūtniecības 20. un 36.$^{6}/_{7}$ nedēļu, un (iii) kurām bija klīniski neskarts apvalks, tika uzaicinātas piedalīties pētījumā. Kopā 203 pacientes tika iekļautas gala analīzē. Tika aprēķināti šādi funkcionalitātes vērtējumi ar atbilstošu ticamības intervālu 95%:

	Dzemdības	
Funkcionalitātes rādītājs	**≤ 7 dienu laikā**	**≤ 14 dienu laikā**
Jutīgums (SN) (95% CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specifika (SP) (95% CI*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Negatīvs prognozējams lielums (NPV) (95% CI*)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Pozitīvs prognozējams lielums (PPV) (95% CI*)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

**95% ticamības intervāls (CI) aprēķināts pēc Klopera-Pīrsona metodes*

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.

ŠĶĒRSREAKTIVITĀTE

PartoSure tests tika novērtēts, izmantojot potenciāli šķērsreaktīvo proteīna vielu paneli, kas varētu tikt atrasts maksts paraugos, ieskaitot cilvēka horionisko gonadotropīnu, trofoblasta beta-2 glikoproteīnu, cilvēka placentāro laktogēnu, alfa-fetoproteīnu, IGFBP-3 un cilvēka seruma albumīnu. Katram paraugam, kas satur potenciāli šķērsreaktīvo vielu, tika testēti četri (4) atkārtojumi, izmantojot augsti negatīvu PAMG-1 paraugu (0,2 ng/ml) un zemi pozitīvu paraugu (2,0 ng/ml). Katra potenciāli šķērsreaktīva viela tika pārbaudīta ar augstāko vielas koncentrāciju, kas tika uzskatīta par klīniski nozīmīgu. Neviena no testētajām potenciāli šķērsreaktīvajām vielām nepierādīja šķērsreaktivitāti ar PartoSure testu.

INTERFERENCES PĒTĪJUMI

Lubrikanti, dezinfekcijas līdzekļi, antiseptiski līdzekļi, ziepes un krēmi

Augsti negatīva parauga (0,2 ng/ml) un zemi pozitīva parauga (2,0 ng/ml) četri (4) atkārtojumi tika testēti pret lubrikantu želeju, mikonazola nitrātu, dezinfekcijas krēmu, antiseptisku tīrīšanas līdzekli, ķermeņa ziepēm un vaginālo krēmu. Visos augsti negatīvos atkārtojumos pareizi tika identificēta mikonazola nitrāta klātbūtne, bet netika identificēta zemi pozitīvajos atkārtojumos. Lubricējošās želejas klātbūtne izraisīja vairākus nederīgus testa rezultātus gan augsti negatīvajiem, gan zemi pozitīvajiem atkārtojumiem, taču gadījumos, kad tika parādīts pozitīvs vai negatīvs rezultāts, tas bija pareizs. Antiseptiskā tīrīšanas līdzekļa klātbūtne izraisīja nederīgus testa rezultātus visos atkārtojumos. Tāpēc jāuzmanās, lai uztriepes kociņš vai dzemdes kakla un vaginālie sekrēti netiktu piesārņoti ar lubrikantiem vai antiseptiskiem līdzekļiem (piemēram, K-Y® vai Surgilube® lubricējošo želeju, Betadine® tīrīšanas līdzekli). Ja ir aizdomas, ka pacientei pēdējo 24 stundu laikā vaginālajā apvidū ir lietots lokālais dezinfekcijas līdzeklis (piemēram, Monistat®, mikonazola nitrātu krēms), atlieciet parauga savākšanu līdz ir pagājušas 24 stundas kopš lokālā dezinfekcijas līdzekļa lietošanas, jo šie produkti var izraisīt nepatiesi negatīvus testa rezultātus. Ziepju vai krēma klātbūtne netraucēja PartoSure testu.

Farmakoloģiskie aģenti

Augsti negatīva parauga (0,2 ng/ml) un zemi pozitīva parauga (2,0 ng/ml) četri (4) atkārtojumi tika testēti pret 10 nebioloģiski bāzētām traucējošām vielām, tostarp: 17-OH progesteronu (50 µg/ml), ampicilīnu (152 µmol/L), cefaleksīnu (337 µmol/L), eritromicīnu (81,6 µmol/L), gentamicīnu (21 µmol/L), deksametazonu (1,53 µmol/L), magnija sulfātu (50 µg/ml), oksitocīnu (58 µU/ml), terbutalīnu (1 mg/ml) un ritodrīnu (100 µg/ml). Neviena no šīm nebioloģiskajām vielām netraucēja PartoSure testu.

Maksts baktēriju patogēni

Augsti negatīva parauga (0,2 ng/ml) un zemi pozitīva parauga (2,0 ng/ml) četri (4) atkārtojumi tika testēti pret 3 maksts baktēriju patogēniem, tostarp Gardnerella vaginalis, Candida albicans un Trichomonas vaginalis. Neviens no šiem maksts infekcijas patogēniem netraucēja PartoSure testu.

Mātes asiņošana

Augsti negatīva parauga (0,2 ng/ml) un zemi pozitīva parauga (2,0 ng/ml) četri (4) atkārtojumi tika testēti pret desmit (10) individuāliem mātes asiņu paraugiem noteiktos trīs (3) zemākajos piemaisījumu līmeņos, kas ataino "nelielu", "vidēju" vai "lielu" mātes asiņu daudzuma līmeni uz vaginālās uztriepes savākšanas kociņa. Vidēja vai liela vagināla asiņošana var izraisīt grūtības interpretēt PartoSure testa rezultātu un izraisīt nepatiesi pozitīvus rezultātus.

Sperma un urīns

Augsti negatīvs paraugs (0,2 ng/ml) un zemi pozitīvs paraugs (2,0 ng/ml) tika testēts pret 10 individuāliem spermas paraugiem un 10 individuāliem mātes urīna paraugiem. Ne sperma, ne mātes urīns netraucēja PartoSure testu.

BIBLIOGRĀFIJA

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® тест

УПАТСТВО ЗА *ИН ВИТРО* ДИЈАГНОСТИЧКА УПОТРЕБА

ПРЕДВИДЕНА УПОТРЕБА

PartoSure тестот претставува брз квалитативен имунохроматографски тест без инструменти за *ин витро* откривање на плацентарен алфа микроглобулин-1 (PAMG-1) во вагиналните секрети кај бремени жени. Средството е дизајнирано како помош за брзо проценување на ризикот од предвремено породување во ≤7 или ≤14 денови од времето на земањето на цервиковагиналниот примерок кај бремена жена со знаци и симптоми на рани и предвремени породилни болки, интактни амнионски мембрани, и минимална цервикална дилатација (≤ 3 cm), со земен 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 предвремено породување е клинички многу важно кај бременостите во кои постои закана од предвремени 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 пациенти во центар за терцијална нега каде постои возможност за обезбедување нега за предвреме роденото бебе. Единствено клиничката евалуација, вклучувајќи го мерењето на цервикалната должина и дилатација, не може да обезбеди доволна предвидливост за неодложно блиското 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 неодложно блиското породување.[3] Според тоа, прецизното предвидување на времето за породување кај пациенти кај кои постои закана од предвремени породилни болки останува важна клиничка грижа. Високите негативни и позитивни вредности на предвидување овозможени од тестот PartoSure можат да овозможат навремено идентификување на пациенти кои би придобиле од достапните интервенции како антенаталните кортикостероиди. Дополнително, попрецизната идентификација на овие пациенти најверојатно ќе го намали трошокот поврзан со непотребните примања 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 опфака 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 екстрактира во раствор. Потоа, се открива присуството на PAMG-1 антигенот преку вметнување на тест-лента за латерален проток во шишенцето. Примерокот протекува од апсорбентното перниче на нитроцелулозна мембрана, поминувајќи низ реактивна зона која содржи моноклонални анти-PAMG-1 антитела конјугирани со златна честичка. Комплексот антиген-антитело протекува 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 протекуваат 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 врќичка од фолија со сушач, стерилно вагинално стапче, како и пластично шишенце со раствор (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 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 тестот.
- Мострите треба да се земаат пред земањето на мострите за култура. Земањето на вагинални мостри за микробиолошки културни 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 секрети 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 антитело-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 крвавење. Присуството на вагинално крвавење може да придонесе за отежнување 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 средна или обилна вагинална крв, се препорачува примерокот да биде земен по прекинувањето на активното вагинално крвавење.
- Мострите не треба да се земаат од пациенти кај кои постои сомнение или е познато дека имало абрупција на плацента или плацента превија.
- Не го користете тестот PartoSure по датумот на истекување, кој е отпечатен 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 фрижидер 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 витро* 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 врќичката 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 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Натриум азидот може да реагира во водоводните цевки и со тоа да формира потенцијално експлозивни метални 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 одводот со големи количества вода за да спречите наталожување на азиди.
- Треба да се почитуваат безбедносните мерки на претпазливост кога се земаат, ракуваат и отстрануваат примероците од тестот.
- Искористените комплети на тестот PartoSure се биолошки опасни; отстранете ги сите компоненти користејќи ги неопходните мерки на претпазливост.

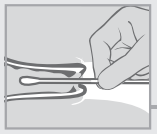
СКЛАДИРАЊЕ И СТАБИЛНОСТ

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

КОНТРОЛА НА КВАЛИТЕТ

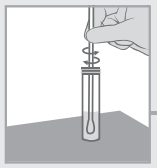
Тест-лентата од PartoSure содржи внатрешен механизам за процедурална контрола кој осигурува аналитичка функционалност. Појавувањето на една или две линии во зоната за резултати од тест-лентата го потврдува интегритетот на процедурата за тестот и компонентите.

ПРОЦЕДУРА ЗА ИЗВРШУВАЊЕ НА ТЕСТОТ

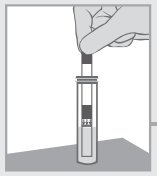


1. Земете го шишенцето со раствор и протресете за да осигурите дека целата содржина се наоѓа на дното. Отворете го шишенцето со раствор и поставете го вертикална положба.

2. 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 допрат кожата (не повеќе од 5-7 cm длабоко). Извлечете го стапчето од вагината откако ќе изминат **30 секунди**.

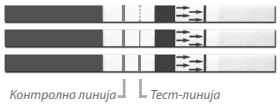


3. Откако ќе го извадите стапчето од вагината, веднаш ставете го врвот во шишенцето со раствор и измијте го стапчето со вртење околу **30 секунди**.
4. Отстранете го стапчето од шишенцето и отстранете го истото.
5. Отворете ја врќичката од фолија со кинење на местата со засекувања и извадете ја PartoSure тест-лентата.



6. Вметнете го белиот крај од тест-лентата (означен со стрелки кои покажуваат надолу) во шишенцето со раствор.
7. **Отстранете ја тест-лентата од шишенцето доколку јасно се гледаат двете 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**

Позитивно: Две линии	Негативно: Една контролна линија	Невалидно: Нема линии или единствено тест-линија
Неодложно блиско породување ≤ 7 или ≤14 денови е многу веројатно	Неодложно 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, процена на активноста 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 земени 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 непотврдена 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 контролните линии.
- Тестот PartoSure единствено треба да се користи кај пациенти со знаци и симптоми на предвремени 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 цервиковагиналните секрети 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 од седум различни PAMG-1 концентрации над и под границата на откривање на тестот PartoSure, вклучително и апсолутна нула (0,0 ng/ml), нисконегативна (0,2 ng/ml), и високопозитивна (0,5 ng/ml), граница на откривање (1,0 ng/ml), нископозитивна (2,0 ng/ml), и две концентрации во рамки на интервал од C_5-C_{95} за средството (0,7 ng/ml и 0,9 ng/ml). Резултатите од оваа студија демонстрираа 100 % негативни отчитувања при ≤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 предвремени породилни болки, (ii) се наоѓаа помеѓу 20 и 36⁶/₇ 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 процена на изведбата:

	Породување за	
Мерење на изведба	**≤ 7 денови**	**≤ 14 денови**
Чувствителност (SN) (95 % CI*)	80 % (63,1 % – 91.6 %)	63 % (47,4 % – 76,1 %)
Специфичност (SP) (95 % CI*)	95 % (90,1 % – 97,5 %)	96 % (90,9 % – 98,2 %)
Негативна предвидлива вредност (NPV) (95 % CI*)	96 % (91,5 % – 98,3 %)	89 % (83,4 % – 93,5 %)
Позитивна предвидлива вредност (PPV) (95 % CI*)	76 % (58,8 % – 88,2 %)	81 % (64,8 % – 92,0 %)

**95 % 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 протеински супстанции кои најчесто можат да се најдат во вагиналните мостри, вклучително човечки хорионски гонадотропин, трофобластичен бета-2 гликопротеин, човечки плацентарен лактоген, алфа-фетопротеин, IGFBP-3, како и човечки серум албумин. Тестирани се четири (4) копии од секој примерок кои содржат потенцијално вкрстени реактивни супстанции со користење на високонегативен PAMG-1 примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml). Секоја потенцијална вкрстено реактивна супстанција е тестирана при највисока концентрација на супстанција кој се смета за клинички релевантна. Ниту една тестираните 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 високонегативен примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестирани со гел за лубрикација, крема за дезинфекција со миконазол нитрат, антисептично средство за чистење, сапун за тело и вагинален крем. Додека сите високонегативни копии се точно идентификувани во присуство на миконазол нитрат, нископозитивните копии не се идентификувани. Присуството на гел за лубрикација доведе до неколку невалидни резултати кај високонегативни и нископозитивни 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 секрети 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 интерференции во тестот PartoSure.

Фармаколошки агенси

Четири (4) копии, секоја со високонегативен примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестирани со 10 небиолошко засновани супстанции кои предизвикуваат интерференции, 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 μU/ml), тербуталин (1 mg/ml) и ритодрин (100 μg/ml). Нито една од овие небиолошки супстанции изврши интерференции во тестот PartoSure.

Вагинални патогени бактерии

Четири (4) копии, секоја со високонегативен примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестирани со 3 вагинални патогени бактерии, вклучително Gardnerella vaginalis, Candida albicans и Trichomonas vaginalis. Нито една од овие вагинални патогени бактерии изврши интерференции во тестот PartoSure.

Генитално крвавење во бременост

На стапчето за земање вагинален примерок, четири (4) копии, секоја со високонегативен примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестирани со десет (10) индивидуални примероци од генитално крвавење во бременоста во трите (3) нивоа на најниска примеса за кои е утврдено дека претставуваат „мали", „средни" и „високи" нивоа на генитално крвавење во бременоста. Средното или обилното вагинално крвавење може да придонесе за отежнување на толкувањето на резултатот од тестот PartoSure.

Сперма и урина

Високонегативен примерок (0,2 ng/ml) и нископозитивен примерок (2,0 ng/ml) се тестирани со 10 индивидуални примероци од сперма и 10 индивидуални примероци од урина во бременоста. Ниту спермата ниту урината во бременоста не демонтира интерференции во тестот PartoSure.

БИБЛИОГРАФИЈА

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

GEBRUIKSAANWIJZING VOOR *IN-VITRO*DIAGNOSTISCH GEBRUIK

QIAGEN

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 cervicovaginale monster bij zwangere vrouwen met tekenen en symptomen die wijzen op een premature bevalling, met een intact amniotisch 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 corticosteroïden, die een optimale werking hebben binnen 7 dagen na toediening,[1] 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.[2] 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.[3] 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 corticosteroïden. 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.

UITGANGSPUNTEN 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 cervicovaginale afscheiding verzameld, dat vervolgens in een oplosmiddel wordt geëxtraheerd. Daarna wordt de aanwezigheid van PAMG-1-antigeen 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% NaN_3, 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 afnametechniek vereist waarbij cervicaal of vaginaal slijmvlies kan worden afgeschaafd, hetgeen de monsterbereiding kan beïnvloeden.
- Let erop dat het wattenstaafje of de cervicovaginale afscheiding niet verontreinigd wordt door glijmiddel of ontsmettingsmiddelen (zoals glijmiddel 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 ongeldige 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 placentaloslating 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.
- Buig 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% NaN_3, 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 betroffen gebied grondig met water te wassen. Wanneer u dit reagens afvoert, dient u het afvoerkanaal 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.

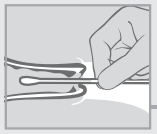
OPSLAG EN STABILITEIT

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.

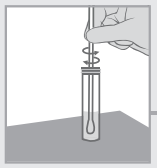
KWALITEITSCONTROLE

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

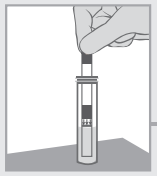
TESTPROCEDURE



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 uiteinde 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.

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 monstername.
- 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 uteriene 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 vaginaholte. 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 ongeldige testresultaten optreden als de patiënt een glijmiddel of antisepticum heeft gebruikt (zoals glijmiddel 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 cervicovaginale 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 C_5-C_{95}-interval van het apparaat (0,7 ng/ml en 0,9 ng/ml). De resultaten van dit onderzoek wezen op 100% negatieve aflezingen bij ≤ 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$^6/_7$ 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:

	Bevalling binnen	
Soort prestatie	**≤ 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, douchegel 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 ongeldige 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 ongeldige testresultaten. Let er daarom op dat het wattenstaafje of de cervicovaginale 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 3 vaginale bacteriële pathogenen: Gardnerella vaginalis, Candida albicans en Trichomonas vaginalis. Geen van deze vaginale-infectiepathogenen had invloed op de PartoSure-test.

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. *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.nr.: CD006843. (Systematic review)*

PartoSure®-test

INSTRUKSJONER FOR *IN VITRO*-DIAGNOSTISK BRUK

QIAGEN

TILTENKT BRUK

PartoSure-testen er en kvalitativ immunkromatografisk hurtigtest uten bruk av instrumenter til *in vitro*-påvisning av placental 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 biomarkørtester, f.eks. basert på påvisning av føtalt 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 innleggelser forårsaket 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 til 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 % NaN_3, 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 før 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 prøvepreparering.
- Pass på at prøvepinnen og cervikovaginalt sekret ikke kontamineres med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube® smøremiddel, Betadine® rensemiddel). Disse stoffene kan forstyrre absorpsjonen av prøven på prøvepinnen 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®, mikonazolnitratkrem) 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 placenta 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 prøvepinnen 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 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Natriumazid kan reagere med røropplegget 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 avløpet alltid skylles 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.

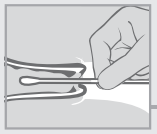
OPPBEVARING OG STABILITET

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.

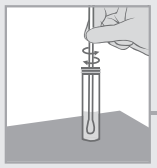
KVALITETSKONTROLL

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.

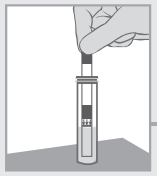
TESTPROSEDYRE



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 prøvepinnen som følger med PartoSure-testsettet.Ta prøvepinnen ut av pakken, og følg instruksjonene angitt på emballasjen. Spissen på prøvepinnen skal ikke komme i berøring med noe før innføring i skjeden.La pasienten ligge på rygg. Hold i midten av prøvepinnen, og før spissen på prøvepinnen forsiktig inn i skjeden inntil fingrene berører huden (ikke mer enn 5–7 cm dypt). Trekk ut prøvepinnen fra skjeden **etter 30 sekunder**.



3. Etter at prøvepinnen 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 prøvepinnen 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**

Positiv: To streker	Negativ: Én kontrollstrek	Ugyldig: Ingen streker eller kun teststrek
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.
- Resultater må tolkes forsiktig når en prøve tas fra en pasient der fosteralder er ubekreftet.
- PartoSure-testresultater er kvalitative og ikke kvantitative. Det må ikke foretas kvantitativ tolking basert på testens eller kontrollstrekenes 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® smørmiddel, Betadine® rensemiddel) er brukt av pasienten.

FORVENTEDE VERDIER

PartoSure oppdager spormengder av humant PAMG-1. PAMG-1-konsentrasjoner større enn 1 ng/ml angir en forhøyet 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.

YTELSESEGENSKAPER

Presisjon og reproduserbarhet ble bestemt ved hjelp av tre loter av PartoSure-testen ved tre tiltenkte bruksstedar 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 C_5-C_{95}-intervallet for enheten (0,7 ng/ml og 0,9 ng/ml). Resultatene fra denne studien viste 100 % negative avlesninger ved ≤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 antydet fødsel før termin, (ii) var mellom 20 og 36⁶/₇ 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 ytelsesestimater med tilsvarende 95 % konfidensintervaller ble beregnet:

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

**95 % 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 mikonazolnitrat, antiseptisk rengjøringsmiddel, kroppssåpe og vaginalkrem. Alle høy-negative replikater ble riktig identifisert i nærvær av mikonazolnitrat, lav-positive replikater ble ikke det. Nærvær av smøremiddel førte til flere ugyldige resultater for både høy-negative og lav-positive replikater, men i tilfeller 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 prøvepinnen eller cervikovaginalt sekret med smøremidler eller antiseptiske midler (f.eks. K-Y® eller Surgilube® smøremiddel, Betadine® rensemiddel). Hvis man mistenker at pasienten har brukt et lokalt desinfiseringsmiddel (f.eks. Monistat®, mikonazolnitratkrem) 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-biologisk baserte forstyrrende 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), oksytocin (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 infeksjonspatogenene 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 tre (3) laveste blandingsnivåene bestemt til å representere «små», «moderate» eller «store» nivåer av blødning hos gravide på den vaginale prøvepinnen. 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)*

Test PartoSure®

INSTRUKCJA TESTU DO DIAGNOSTYKI *IN VITRO*

QIAGEN

PRZEZNACZENIE

Test PartoSure to szybki, jakościowy test immunochromatograficzny przeznaczony do detekcji alfa-1 mikroglobuliny płodowej (PAMG-1) w wydzielinie pochwowej ciężarnych kobiet w warunkach *in vitro*. Do wykonania testu nie są wymagane dodatkowe urządzenia. Wyrób 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 ciąż zagrożonych przedwczesnym porodem. Ma to szczególne znaczenie zarówno w kontekście podawania kortykosteroidów, których optymalne działanie jest obserwowane w ciągu 7 dni od ich przyjęcia[1], 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 porodu[2]. Aktualnie dostępne badania biomarkerów, takie jak oparte na detekcji fibronektyny płodowej, również mają bardzo małą wartość prognostyczną[3]. Z tego względu dokładne przewidzenie terminu porodu u pacjentek z ciążą zagrożoną przedwczesnym porodem pozostaje ważnym problemem klinicznym. Silnie ujemne i dodatnie wartości predykcyjne 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 predykcyjne istniejących metod. Zestaw testu to odrębny system, który umożliwia szybkie uzyskanie wyników jakościowych bez konieczności używania zewnętrznych urządzeń lub wykonywania inwazyjnego badania wziernikiem.

ZASADA TESTU

Test PartoSure to immunochromatograficzny test bocznego 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 bocznego przepływu do fiolki. Próbka przepływa od wkładki chłonnej do membrany nitrocelulozowej, przechodząc przez obszar reaktywny, w którym znajdują się przeciwciała monoklonalne anty-PAMG-1 skoniugowane z cząsteczką złota. Kompleks antygen-przeciwciało przepływa do obszaru testowego, w którym jest immobilizowany przez drugie przeciwciało anty-PAMG-1. Powoduje to pojawienie się linii testowej. Niezwiązane kompleksy antygen-przeciwciało dalej przepływają przez pasek testowy i są immobilizowane przez drugie przeciwciało. Powoduje to pojawienie się linii odpowiadającej kontroli wewnętrznej.

ODCZYNNIKI I ELEMENTY

Zestaw testowy PartoSure zawiera następujące elementy: pasek testowy PartoSure w foliowej saszetce ze środkiem suszącym, jałowa wymazówka kłaczkowa do pochwy i fiolka z tworzywa sztucznego zawierająca roztwór rozcieńczalnika (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 0,01% Triton X100). Do przeprowadzenia testu PartoSure nie są wymagane żadne dodatkowe materiały.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI I OSTRZEŻENIA

- Użycie wymazówki lub roztworu rozcieńczalnika innego niż ten, który został dołączony do zestawu testowego jest surowo wzbronione.
- Próbki należy pobrać przed pobraniem próbek do kultur mikrobiologicznych. Pobieranie próbek wydzieliny pochwowej w celu założenia kultur mikrobiologicznych często wymaga zastosowania agresywnych technik pobierania, które mogą spowodować zeskrobanie 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 przeciwciało-antygen 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. Przebadanie 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 wyłącznie do diagnostyki *in vitro*, żaden element testu nie powinien być stosowany wewnętrznie.
- Nie należy używać zestawu, jeśli została naruszona integralność wymazówki lub opakowania paska lub jeśli wyciekła zawartość fiolki z rozcieńczalnikiem.
- Nie należy zginać ani składać paska testowego lub foliowej saszetki z paskiem testowym; nieprzestrzeganie tego zalecenia może doprowadzić do uzyskania nieprawidłowych wyników.
- Zestaw testu PartoSure zawiera fiolkę z tworzywa sztucznego z roztworem rozcieńczalnika (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 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 utylizacji tego odczynnika należy zawsze obficie przepłukać kanalizację wodą, aby uniknąć gromadzenia się azydków.
- Podczas pobierania próbek, obchodzenia się z nimi oraz ich utylizacji należy przestrzegać środków bezpieczeństwa.
- Zużyte zestawy testu PartoSure stanowią zagrożenie biologiczne; wszystkie elementy zestawu należy zutylizować, przestrzegając odpowiednich środków ostrożności.

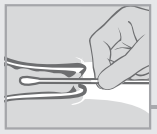
PRZECHOWYWANIE I STABILNOŚĆ

Zestaw testu PartoSure należy przechowywać w suchym miejscu w temperaturze od 15 do 25°C. Nie zamrażać testu. Test przechowywany w foliowej saszetce w zalecanej temperaturze zachowuje stabilność do upłynięcia daty ważności wydrukowanej na saszetce. Pasek testowy PartoSure należy zużyć w ciągu sześciu (6) godzin od wyjęcia go z foliowej saszetki.

KONTROLA JAKOŚCI

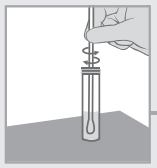
Pasek testowy PartoSure zawiera wewnętrzny mechanizm kontrolny procedury, który zapewnia poprawne działanie testu analitycznego. Pojawienie się jednej lub dwóch linii w obszarze wyników paska testowego potwierdza integralność procedury i elementów testu.

PROCEDURA TESTOWA

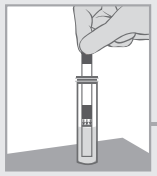


1. Podnieś fiolkę z rozcieńczalnikiem za korek i upewnij się, że cała ciecz, która znajduje się w fiolce, spłynęła na dno. Otwórz fiolkę zawierającą rozcieńczalnik i umieść ją w pozycji pionowej.

2. 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 końcówką wymazówki przed włożeniem jej do pochwy. Gdy pacjentka będzie leżeć na plecach, przytrzymując 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** wysuń wymazówkę z pochwy.



3. Po wyciągnięciu wymazówki z pochwy natychmiast umieść jej końcówkę w dołączonej fiolce zawierającej rozcieńczalnik i wypłucz ją, obracając fiolkę pzez **30 sekund**.
4. Wyciągnij wymazówkę z fiolki i zutylizuj ją.
5. Otwórz foliową saszetkę, pociągając za nacięcia, i wyciągnij pasek testowy PartoSure.



6. Wsuń biały koniec paska testowego (oznaczony strzałkami skierowanymi w dół) do fiolki z rozcieńczalnikiem.
7. **Wyciągnij pasek testowy z fiolki, 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 wynik dodatni, natomiast pojedyncza linia w obszarze testowym oznacza wynik ujemny. Nie należy odczytywać lub interpretować wyników, jeśli od włożenia paska testowego do fiolki upłynęło ponad 10 minut.

Dwie linie: **DODATNI**

Jedna linia: **UJEMNY**

Brak linii: **NIEPRAWIDŁOWY**

Dodatni: dwie linie	Ujemny: jedna linia kontrolna	Nieprawidłowy: brak linii lub tylko linia testowa
Rychły poród w ciągu ≤7 lub ≤14 dni jest wysoce prawdopodobny	Rychły poród w ciągu ≤7 lub ≤14 dni jest bardzo mało prawdopodobny	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.

OGRANICZENIA TESTU

- Wyniku testu PartoSure nie należy traktować jako bezwzględnego 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.
- Wydajność testu PartoSure oceniono na podstawie próbek pobranych z jamy pochwy. Nie należy używać próbek pobranych z innych miejsc. Nie jest wymagane wykonywanie badania wziernikiem.
- 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, wieloośrodkowym 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 C_5-C_{95} dla wyrobu (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Otrzymano 100% ujemnych odczytów dla próbek o stężeniu ≤0,5 ng/ml oraz 100% dodatnich odczytów dla próbek o stężeniu białka PAMG-1 ≥1 ng/ml.

Wydajność kliniczną testu PartoSure oceniono w międzynarodowym, wieloośrodkowym 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.$^{6}/_{7}$ 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 wydajności testu z odpowiednimi 95-procentowymi przedziałami ufności:

	Poród w ciągu	
Miara wydajności	**≤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 predykcyjna ujemna (NPV) (95% CI*)	96% (91,5%–98,3%)	89% (83,4%–93,5%)
Wartość predykcyjna 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 laktogen 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. Przebadano 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). Każdą substancję, 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

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 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 wymazówce 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

Próbkę o silnie ujemnym stężeniu (0,2 ng/ml) i próbkę 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

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)*

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 intactas 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 corticosteroides, que têm um benefício ideal dentro de 7 dias após a administração, [1] 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 prever 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 corticosteroides 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 especular 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%, NaN_3 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, K-Y® ou gel lubrificante Surgilube®, limpador Betadine®). Estas substâncias podem interferir com a absorção da amostra pelo cotonete ou com a reação anticorpo-antígeno 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 à 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 moderada 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%, NaN_3 a 0,05%, Triton X100 a 0,01%). A azida sódica pode reagir com o encanamento 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.

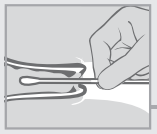
ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

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

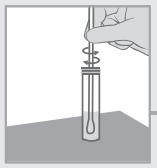
A tira do teste PartoSure contém um mecanismo interno de controle de procedimentos que garante a funcionalidade analítica. O aparecimento de uma ou duas linhas na região de resultados da tira verifica a integridade do procedimento e dos componentes do teste.

PROCEDIMENTO DE TESTE

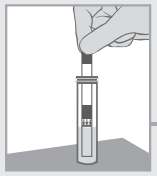


1. Pegue o frasco de solvente pela tampa e certifique-se de que todo o líquido no frasco tenha caído para o fundo. Abra o frasco do solvente e coloque-o na posição vertical.

2. 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.**



3. Após a remoção do cotonete da vagina, coloque imediatamente a ponta no frasco de solvente fornecido e lave-o rodando por **30 segundos**.
4. Retire o cotonete do frasco e descarte-o.
5. Rasgue a bolsa de alumínio nas linhas de picote e remova a tira do teste PartoSure.



6. Insira a extremidade branca da tira do teste (marcada com as setas voltadas para baixo) no frasco com solvente.
7. **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**

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 especular.
- 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, K-Y® 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 C_5-C_{95} para o dispositivo (0,7 ng/mL e 0,9 ng/mL). Os resultados deste estudo demonstraram leituras 100% negativas a ≤ 0,5 ng/mL e leituras 100% positivas em níveis ≥1ng/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$^{6}/_{7}$ semanas de gestação, e (iii) tinham membranas clinicamente intactas 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:

	Parto entre	
Medida de performance	**≤ 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 baixa 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, K-Y® 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 à 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 pouca 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

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)*

Teste PartoSure®

INSTRUÇÕES PARA UTILIZAÇÃO EM DIAGNÓSTICO *IN VITRO*

QIAGEN

UTILIZAÇÃO PREVISTA

O teste PartoSure é um teste imunocromatográfico rápido, qualitativo e não-instrumental utilizado na deteção *in vitro* da microglobulina-1 alfa da placenta (PAMG-1) de secreções vaginais de grávidas. O dispositivo foi concebido como um auxiliar para a deteção 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 deteção 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 esfregaço vaginal uma amostra de secreções cervicovaginais, que é extraída para um solvente. A presença do antigénio 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 antigénio-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 antigénio-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% NaN_3, 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 substância podem interferir com a absorção da amostra na zaragatoa ou com a reação anticorpo-antigénio 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% NaN_3, 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.

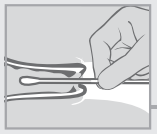
ARMAZENAMENTO E ESTABILIDADE

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.

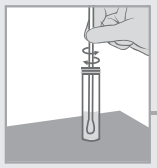
CONTROLO DE QUALIDADE

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.

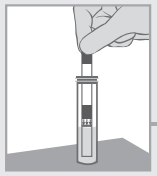
PROCEDIMENTO DO TESTE



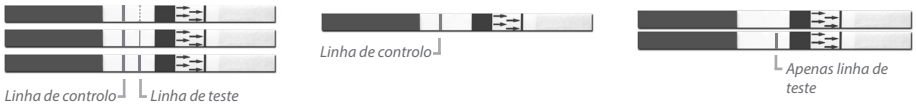
1. Pegue no frasco de solvente pela tampa e certifique-sede que todo o líquido no frasco está contido no fundo. Abra o frasco de solvente e coloque-o na posição vertical.
2. Para recolher uma amostra vaginal, use apenas a zaragatoa estéril incluída no kit do teste PartoSure. Retire a zaragatoa da bolsa seguindo as instruções da 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.

CARATERÍSTICAS 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 utilizadoras 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 C_5-C_{95} do dispositivo (0,7 ng/ml e 0,9 ng/ml). Os resultados deste estudo apresentaram 100% de resultados negativos para valores ≤0,5 ng/ml e 100% de resultados positivos para níveis de PAMG-1 ≥1ng/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$^{6}/_{7}$ 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%:

	Parto dentro de	
Medição do desempenho	**≤ 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 (VPN) (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 coriónica 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), oxitocina (58 µU/ml), terbutalina (1 mg/ml)e ritodrina (100 µg/ml). Nenhuma destas substâncias não-biológicas interferiu com o teste PartoSure.

Patogénios 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 patogénios bacterianos vaginais, incluindo *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans* e *Trichomonas vaginalis*. Nenhum destes patogénios 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

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-система PartoSure®

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ *IN VITRO*

НАЗНАЧЕНИЕ

Тест PartoSure — это не 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-влагалищных 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 фибронектина [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-влагалищных выделений, полученный с помощью вагинального мазка, экстрагируется в растворителе. 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 флок-тампон для взятия мазка и пластиковый флакон с раствором с добавлением растворителя (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 0,01 % Triton X100). Для проведения теста PartoSure не требуется никаких других материалов.

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 методик, 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-влагалищные 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., Monistat®, крема 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 возникли 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 и. 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 растворителем протек.
- Не сгибайте 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 % NaN_3, 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 тщательно 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.

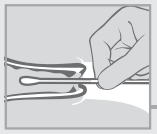
ХРАНЕНИЕ И СТАБИЛЬНОСТЬ

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

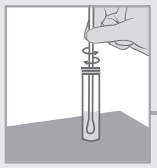
Тест-полоска PartoSure снабжена механизмом внутреннего контроля для процедуры, который обеспечивает функциональность системы анализа. Появление одной или двух линий в зоне результатов на тест-полоске подтверждает правильность выполнения процедуры теста и целостность компонентов системы.

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА



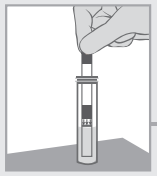
1. Возьмите флакон с растворителем за колпачок и убедитесь, что вся жидкость, содержащаяся во флаконе, опустилась на дно. Откройте флакон с растворителем и поставьте его вертикально.

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 прополощите, 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 указывает 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.

Положительный — две линии	Отрицательный — одна линия контроля	Недействителен — линии отсутствуют или только тестовая линия
Риск наступления родов в течение ≤ 7 или ≤ 14 дней очень высок	Риск наступления родов в течение ≤ 7 или ≤ 14 дней очень маловероятен	Результаты недействительны. Повторите тест

Яркость линий может быть разной. Результат теста достоверен. даже если линии тусклые или неровные. Не интерпретируйте результат по яркости линий.

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. Количественная 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 PartoSure предполагает обнаружение 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-влагалищных 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 назначением 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), низкоотрицательным уровнем (0,2 нг/мл), высокоотрицательным уровнем (0,5 нг/мл), уровнем порога обнаружения (1,0 нг/мл), низкоположительным уровнем (2,0 нг/мл), а также двумя уровнями в пределах интервала C_5-C_{95} для устройства (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) сообщали о признаках, симптомах, свидетельствующих об угрозе преждевременных родов, или обращались с соответствующими жалобами, (ii) находились на сроке беременности от 20 до 36 6/7 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	Наступление родов в течение ≤ 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 методом Клоппера — Пирсона.*

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 оценивались с использованием панели обладающих потенциальной перекрестной реактивностью белков, могущих присутствовать во влагалищных образцах (хорионический гонадотропин человека, трофобластический бета-2-гликопротеин, плацентарный лактоген человека, альфа-фетопротеин, ИФРСБ-3 и человеческий сывороточный альбумин). Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа каждого образца, содержащего вещество с потенциальной перекрестной реактивностью. Использовались образец с высокоотрицательным показателем уровня ПАМГ-1 (0,2 нг/мл) и образец с низкоположительным показателем уровня ПАМГ-1 (2,0 нг/мл). Каждое вещество с потенциальной перекрестной реактивностью проверялось в наибольшей концентрации, рассматривавшейся в качестве клинически значимой. Ни для одного из исследовавшихся 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 высокоотрицательного (0,2 нг/мл) и низкоположительного (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 высокоотрицательные репликаты, тогда как в отношении низкоположительных репликатов картина была иной. Присутствие геля-смазки привело к получению нескольких недостоверных результатов как для высокоотрицательных, так и для низкоположительных репликатов, хотя в случаях получения отрицательного либо положительного результата результат был верным. Присутствие антисептического очищающего средство привело к получению недостоверных результатов теста для всех репликатов. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность во избежание попадания на тампон или в шеечно-влагалищные 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 ложноотрицательных результатов анализа. Присутствие мыла или крема не оказывало негативного влияния на результат теста PartoSure.

Лекарственные средства

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокоотрицательного (0,2 нг/мл) и низкоположительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 10 мешающим веществам небиологического происхождения, в частности: 17-OH-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), магния сульфат (50 мкг/мл), окситоцин (58 мкЕд/мл), тербуталин (1 мг/мл), ритодрин (100 мкг/мл). Ни одно из этих веществ небиологического происхождения не оказало влияния на результаты теста PartoSure.

Вагинальные бактериальные патогены

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокоотрицательного (0,2 нг/мл) и низкоположительного (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 кровотечение

Проводилось по 4 (четыре) параллельных анализа высокоотрицательного (0,2 нг/мл) и низкоположительного (2,0 нг/мл) образцов применительно к 10 (десяти) отдельным образцам материнской крови при 3 (трех) наиболее низких уровнях примеси, определенных как представляющие «следовой», «умеренный» и «высокий» уровень содержания материнской крови в тампоне для забора вагинального образца. Как показало исследование, умеренное либо сильное вагинальное кровотечение может затруднить интерпретацию результата теста PartoSure и привести к получению ложноположительных результатов.

Семенная жидкость и моча

Проводился анализ высокоотрицательного (0,2 нг/мл) и низкоположительного (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 DIAGNOSTICKÉ POUŽITIE *IN VITRO*

QIAGEN

ÚČEL POUŽITIA

PartoSure Test je rýchly, neinštrumentalizovaný, kvalitatívny imunochromatografický test na *in vitro* detekciu placentárneho alfa-mikroglobulínu-1 (PAMG-1) vo vaginálnych sekrétoch tehotných žien. Zariadenie je navrhnuté ako pomôcka na rýchle posúdenie rizika predčasného pôrodu v rozmedzí ≤ 7 alebo ≤ 14 dní od odberu krvných cievnych vzoriek u tehotných žien so znakmi a symptómami skorého predčasného pôrodu, neporušených amniotických membrán a minimálnej dilatácie krčka maternice (≤ 3 cm), vzorky odobrané 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 výterom, extrahuje do rozpúšťadla. Prítomnosť antigénu PAMG-1 sa potom deteguje vložením testovacieho prúžku s bočným prietokom do liekovky. Vzorka preteká z absorpčnej vložky na nitrocelulózovú 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 testovej 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 vo fóliovom vrecku s vysúšadlom, sterilný flokovitý vaginálny tampón a plastovú liekovku s roztokom rozpúšťadla (0,9% NaCl, 0,05% NaN_3, 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 obrúsiť cervikálnu alebo vaginálnu sliznicu, a môžu potenciálne interferovať s prípravou vzorky.
- Je potrebné dbať na to, aby sa tampón alebo cervikovaginálne sekréty nekontaminovaly 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 nitrátový krém) do vaginálnej oblasti počas uplynulých 24 hodín, oddiaľte odber vzoriek až do 24 hodín od aplikácie topického dezinfekčného prostriedku, pretože tieto produkty môžu viesť k falošne negatívnym výsledkom testov.
- 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.
- Súčasti 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% NaN_3, 0,01% Triton X100). Azid sodný môže reagovať s kanalizačným potrubím a vytvoriť potenciálne výbušné azidy kovov. Zabráňte kontaktu s pokožkou, očami a odevom. V prípade kontaktu s ktorýmkoľvek z týchto činidiel dôkladne umyte zasiahnutú oblasť vodou. Pri likvidácii tohto činidla vždy vypláchnite odtok veľkým objemom vody, aby ste zabránili tvorbe azidov.
- Pri zhromažďovaní, manipulácii a likvidácii testovaných vzoriek je potrebné dodržiavať bezpečnostné opatrenia.
- Použité testovacie súpravy PartoSure sú biologicky nebezpečné; zlikvidujte všetky komponentydodržiavaním potrebných bezpečnostných opatrení.

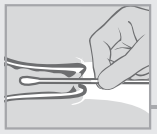
SKLADOVANIE A STABILITA

Testovaciu súpravu 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.

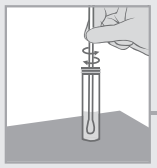
KONTROLA KVALITY

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.

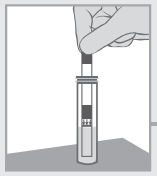
POSTUP TESTOVANIA



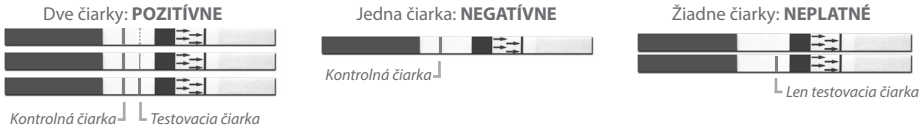
1. Chyťte liekovku s rozpúšťadlom za vrchnák a zaistite, aby všetka kvapalina v liekovke klesla na dno. Otvorte liekovku s rozpúšťadlom a umiestnite ju do zvislej polohy.



2. Ak chcete zobrať vzorku z vagíny, použite len sterilný flokovaný 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 čiarkami v testovacej oblasti, zatiaľ čo negatívny výsledok je označený jednou čiarkou v testovacej oblasti. Po 10 minútach od vloženia testovacieho prúžku do liekovky nečítajte ani neinterpretujte výsledky.



Pozitívne: Dve čiarky	Negatívne: Jedna kontrolná čiarka	Neplatné: Žiadne čiarky, alebo len testovacie čiarky
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 čiarky 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 nevyžaduje.
- 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 množstvá ľudského PAMG-1. Koncentrácie 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 štúdii, hodnotiacej spojenie PAMG-1, prítomnej v cervikovaginálnych sekrétoch, 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 zamýšľanými používateľmi na každej lokalite. Bolo použitých päť opakovaní siedmich rôznych koncentrácií PAMG-1 nad a pod hranicou 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 C_5-C_{95} pre zariadenie (0,7 ng/ml a 0,9 ng/ml). Výsledky tejto štúdie preukázali 100% negatívne hodnoty pri ≤0,5 ng/ml a 100% pozitívne hodnoty pri ≥ 1ng/ml PAMG-1.

Klinický výsledok testu PartoSure bol stanovený v medzinárodnej štúdii na viacerých miestach. Pacientky, ktoré (i) zaznamenali príznaky, symptómy alebo ťažkosti naznačujúce predčasný pôrod, (ii) boli v rozmedzí 20 až 36 6/7 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:

	Pôrod do	
Rozsah výsledkov	**≤ 7 dní**	**≤ 14 dní**
Citlivosť (SN) (95% CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Špecificita (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, 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.

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 nepreukázala krížovú reaktivitu s testom PartoSure.

INTERFERENČNÉ ŠTÚDIE

Lubrikanty, dezinfekčné prostriedky, antiseptiká, mydlá a krémy

Štyri (4) opakovania každé 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. Zatiaľ čo všetky vysoko negatívne opakovania boli správne identifikované v prítomnosti mikonazolového dusičnanu, 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 nitrátový krém) do vaginálnej oblasti počas uplynulých 24 hodín, oddiaľte 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 činidlá

Štyri (4) opakovania každé 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 ritodrín (100 µg/ml). Žiadna z týchto nebiologických látok neovplyvňovala test PartoSure.

Vaginálne bakteriálne patogény

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

Krvácanie matky

Štyri (4) opakovania každé 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 prísad, 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 nepreukázali interferenciu s testom PartoSure.

POUŽITÁ LITERATÚRA

1. *Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. NIH Consensus Statement: NIH, 2000.*
2. *ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin č. 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. vydanie. Čl. č.: CD006843. (Systematic review)*

PartoSure® test

UPUTSTVA ZA KORIŠĆENJE U *IN VITRO* DIJAGNOSTICI

PREDVIĐENA UPOTREBA

PartoSure test je brzi, kvalitativni i imunohromatografski test bez instrumenata za *in vitro* otkrivanje alfa mikroglobulina-1 posteljice (PAMG-1) u vaginalnom iscetku trudnice. Ovaj test je osmišljen kao pomoć pri brzoj 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 OBJAŠNJENJE 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 preti 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 spekuluma.

PRINCIP TESTA

PartoSure je imunohromatografska analiza s 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 iscetka 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 imobiliše drugim anti-PAMG-1 antitelom. Taj događaj dovodi do pojave linije testa na traci. Nevezani kompleksi antigena i antitela nastavljaju da se slivaju niz test traku i imobiliše ih drugo antitelo. To dovodi do pojave linije unutrašnje kontrole.

REAGENSI 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% NaN_3, 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 uzoraka kulture. Pri prikupljanju uzoraka 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 apsorpciju uzorka na štapiću za uzorak ili reakciju antigena i antitela koju proizvodi PartoSure test i dovesti do nevažećih 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 umereno do obilno vaginalno krvarenje. Vaginalno krvarenje može dovesti do poteškoća pri tumačenju rezultata PartoSure testa. Ako vršite testiranje uzorka u kome ima umerene do obilne količine krvi, mogući su lažno pozitivni rezultati. Ako pri vizuelnom pregledu uočite umerenu do obilnu količinu vaginalne krvi, preporučujemo da prikupite uzorak nakon prestanka aktivnog vaginalnog krvarenja.
- Ne prikupljajte uzorke od pacijentkinja kod kojih je došlo do odvajanje posteljice ili se sumnja na to ili u slučaju placente previje.
- Nemojte da koristite PartoSure test nakon isteka roka upotrebe, koji je odštampan 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% NaN_3, 0,01% Triton X100). Moguća je reakcija natrijum azida sa cevima i posledično formiranje eksplozivnih metalnih azida. Izbegavajte kontakt sa kožom, očima i odećom. 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.
- Koriščeni PartoSure kompleti za testiranje se smatraju biološkim rizikom. Odložite sve delove pridržavajući se odgovarajućih mera predostrožnosti.

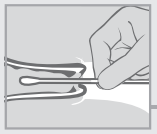
ČUVANJE I STABILNOST

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.

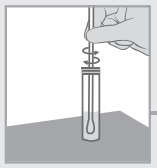
KONTROLA KVALITETA

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.

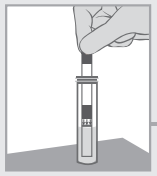
POSTUPAK IZVOĐENJA TESTA



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 (obeležen 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 suvu 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.

Dve linije: **POZITIVNO**

Jedna linija: **NEGATIVNO**

Nema linija: **NEVAŽEĆI**

Pozitivno: Dve linije	Negativno: Jedna kontrolna linija	Nevažeći: Nema linija ili samo linija testa
Prevremeni porođaj u roku od ≤ 7 ili ≤14 dana je vrlo verovatan	Prevremeni porođaj u roku od ≤ 7 ili ≤14 dana je veoma malo verovatan	Rezultati su nevažeći; ponovite test

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

OGRANIČENJA 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 uzoraka koji su prikupljeni iz unutrašnjosti vagine. Ne smeju da se koriste uzorci prikupljeni sa drugih lokacija. Pregled spekulumom nije potreban.
- Tumačite rezultate uz određenu zadršku ako uzorak potiče od pacijentkinje neutvrđenog 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.
- Nevažeći 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 procenjivala povezanost prisustva PAMG-1 u cervikovaginalnom iscetku 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. Korišćeno 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 C_5-C_{95} intervala za test (0,7 ng/ml i 0,9 ng/ml). Rezultati studije su ukazali na 100% negativna očitavanja pri nivoima PAMG-1 od ≤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$^{6}/_{7}$ 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:

	Porođaj u roku od	
Merenje učinka	**≤ 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 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.

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 placentni 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 visoko negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka nisko 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 nevažećih 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 nevažeće 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 visoko negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka nisko 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 µmol/l), eritromicin (81,6 µmol/l), gentamicin (21 µmol/l), deksametazon (1.53 µmol/l), magnezijum sulfat (50 µg/ml), oksitocin (58 µU/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 visoko negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka nisko pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na 3 vaginalna bakterijska patogena, uključujući Gardnerella vaginalis, Candida albicans i Trichomonas vaginalis. Nijedan od ovih vaginalnih infektivnih patogena nije uticao na test.

Krvarenje trudnice

Četiri (4) replikata uzorka visoko negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorka nisko pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) je testirano na deset (10) pojedinačnih uzoraka 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 visoko negativne vrednosti (0,2 ng/ml) i uzorak niske pozitivne vrednosti (2,0 ng/ml) su testirani sa 10 pojedinačnih uzoraka semene tečnosti i 10 pojedinačnih uzoraka urina. Ni semena tečnost ni urin nisu uticali na rezultate PartoSure testa.

LITERATURA

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

INSTRUKTIONER FÖR *IN VITRO*-DIAGNOSTISK ANVÄNDNING

QIAGEN

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 förlossning, intakt amniotiskt membran och minimal cervikal 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 förlossning är kliniskt viktigt för havandeskap där det föreligger en risk för tidig förlossning. Det är särskilt viktigt avseende både administrering av kortikosteroider som har bäst verkan inom 7 dagar från administrering[1] samt patientremiss till tertiärvårdsklinik där de har kapacitet att ta hand om tidiga förlossningar. Enbart klinisk utvärdering, inklusive mätning av cervikal längd och dilatation, räcker inte till för att förutsäga förlossning.[2] På samma sätt har aktuellt tillgängliga biomarkörtester som de som baseras på detektering av fetalt fibronektin, extremt dåliga förutsägelsevärden för förlossning.[3] Exakt förutsägelse av tid till förlossning i patienter med risk för tidig förlossning 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 förorsakade 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-, immunukromatisk analys som är designad att identifiera närvaron av humant placentalt alfamikroglobulin-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 cervikovaginal flytning som samlats in med vaginal provtagningspinne i en extraktionslösning. Närvaron av PAMG-1-antigenen detekteras därefter genom att en sidoflödestestremsan 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 testremsan och immobiliseras av en andra antikropp. Det här gör att det interna kontrollstrecket framträder.

REAGENSER OCH KOMPONENTER

PartoSure-testkitet inkluderar följande komponenter: PartoSure-testremsan i en folieförpackning med torkmedel, en steril flockad vaginal provtagningspinne och ett plaströr med en extraktionslösning (0,9 % NaCl, 0,05 % NaN_3, 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 iakttas för att inte kontaminera provtagningspinnen eller de cervikovaginala utsöndringarna med glidmedel eller antiseptiska medel (t.ex. K-Y®- eller Surgilube®-glidmedel, Betadine®-rengöring). Dessa substanser kan inverka på absorptionen av provet på provtagningspinnen 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-testresultatet. Testning av ett kraftigt blodigt prov kan leda till falska positiva resultat. Om du oroas 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 placentaavlossning 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 kylda i 2 ° 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 testremsepaketets integritet är kompromitterad eller om röret med extraktionslösningen har läckt.
- Böj eller vik inte testremsan eller folieförpackningen med testremsan. 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 % NaN_3, 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 iakttas vid insamling, hantering och kassering av testprover.
- Använda PartoSure-testkit utgör en biologisk fara. Kassera alla komponenter enligt lämpliga säkerhetsföreskrifter.

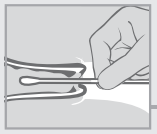
FÖRVARING OCH STABILITET

Förvara PartoSure-testkitet på 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-testremsan ska användas inom 6 timmar efter att testremsan har tagits ut ur folieförpackningen.

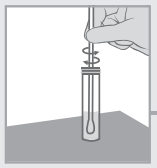
KVALITETSKONTROLL

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

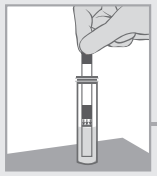
TESTPROCEDUR



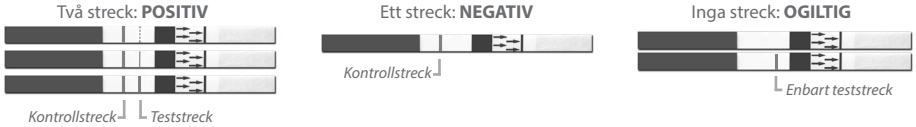
1. Fatta röret med extraktionslösning i korken och skaka väl för att se till att all vätska i röret har sjunkit till botten. Öppna röret med extraktionslösningen och placera det i lodrätt läge.



2. Använd enbart den sterila flockade provtagningspinnen som medföljer PartoSure-testkitet för att samla in ett prov från vaginan. Ta ut provtagningspinnen ur förpackningen enligt anvisningarna på förpackningen. Var noga med att inte vidröra något med provtagningspinnens spets innan den förs in i vaginan. Håll provtagningspinnen på mitten och (medan patienten ligger på rygg) för försiktigt in spetsen på provtagningspinnen i vaginan tills fingrarna berör huden (inte mer än 5-7 cm). Ta ut provtagningspinnen från vaginan efter **30 sekunder**.
3. Efter att provtagningspinnen har tagits ut ur vaginan, placeras spetsen i det medföljande röret med extraktionsvätskan och sköljs genom att roteras under **30 sekunder**.
4. Ta ut provtagningspinnen från röret och kassera den.
5. Öppna folieförpackningen vid rivmarkeringarna och ta ut PartoSure-testremsan.



6. Placera den vita änden av testremsan (märkt med pilar som pekar nedåt) i röret med extraktionslösningen.
7. **Ta bort testremsan från röret om två streck är tydligt synliga i testregionen eller efter exakt 5 minuter.** Läs av resultaten genom att placera testremsan 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 testremsan i röret.



Positiv: Två streck	Negativ: Ett kontrollstreck	Ogiltig: Inga streck eller enbart teststreck
Nära förestående förlossning inom ≤ 7 eller ≤14 dagar är högt sannolik	Nära förestående förlossning inom ≤ 7 eller ≤14 dagar är högt osannolik	Resultaten är inte giltiga omtest

Färgstyrkan hos strecken kan variera. Testresultatet är dock giltigt även om strecken är svaga eller ojämna. Testresultatet ska inte tolkas utifrån streckens färgstyrka.

TESTETS BEGRÄNSNINGAR

- PartoSure-testresultatet ska inte tolkas som absolut bevis för närvaron eller frånvaron av en process som resulterar i förlossning ≤ 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 cervikala 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-testresultaten är kvalitativa och inte kvantitativa. Ingen kvantitativ tolkning bör göras baserat på styrkan i testet eller kontrollstrecken.
- PartoSure-testet ska enbart användas för patienter med tecken och symptom på för tidig förlossning.
- 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 spårmängder av humant PAMG-1. Koncentrationer av PAMG-1 på över 1 ng/ml indikerar en förhöjd risk för förlossning 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-förlossning.

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 C_5-C_{95} för enheten (0,7 ng/ml och 0,9 ng/ml). Resultaten för den här studien demonstrerade 100 % negativa avläsningar vid ≤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 förlossning, (ii) befann sig mellan 20 och 36 6/7 veckors havandeskap och (iii) hade kliniskt intakta membran, bjöds in att delta i studien. Sammanlagt 203 patienter deltog i den slutgiltiga analysen. Följande prestandabedömningar med motsvarande 95 % konfidensintervall beräknades:

	Förlossning inom	
Prestandamätning	**≤ 7 dagar**	**≤ 14 dagar**
Sensitivitet (SN) (95 % CI*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Specificitet (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, 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.

KORSREAKTIVITET

PartoSure-testet utvärderades med en panel av potentiellt korsreaktiva proteinsubstanser som sannolikt återfinns i vaginala prover, inklusive humant choriongonadotropin, trofoblastiskt beta-2-glykoprotein, humant placentalt laktogen, alfa-fetoprotein, IGFBP-3 och humant serumalbumin. Fyra (4) replikat av varje prov med potentiellt korsreaktiva substanser testades med ett högt negativt PAMG-1-prov (0,2 ng/ml) och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml). Varje potentiellt korsreaktiv substans testades vid den högsta substanskoncentrationen som ansågs kliniskt relevant. Ingen av de potentiellt korsreaktiva proverna som testades uppvisade korsreaktivitet med PartoSure-testet.

INTERFERENSSTUDIER

Glidmedel, desinfektionsmedel, antiseptiska medel, tvålar och krämer

Fyra (4) replikat av ett högt negativt prov (0,2 ng/ml) och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml) testades mot glidmedel, mikonazolnitrat-desinfektionskräm, antiseptiskt rengöringsmedel, kroppstvål och vaginal kräm. Alla högt negativa replikat identifierades tillsammans med mikonazolnitrat, men lågt positiva resultat gjorde inte det. Närvaron av glidmedel ledde till flera ogiltiga resultat både för högt negativa och lågt positiva replikat, fast i det fall ett negativt eller positivt resultat rapporterades så var det korrekt. Närvaron av antiseptiskt rengöringsmedel ledde till ogiltiga testresultat i alla replikat. Aktsamhet måste därmed iakttas för att inte kontaminera provtagningspinnen eller de cervikovaginala utsöndringarna med glidmedel eller antiseptiska medel (t.ex. K-Y®- eller Surgilube®-glidmedel, Betadine®-rengöring). 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 användes eftersom sådana produkter kan leda till falska negativa testresultat. Närvaron av tvål eller kräm påverkade inte PartoSure-testet.

Farmakologiska agenter

Fyra (4) replikat vardera av ett högt negativt prov (0,2 ng/ml) och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml) testades mot 10 icke-biologiska interfererande substanser, inklusive: 17-OH progesteron (50 µg/ml), ampicillin (152 µmol/L), cefalexin (337 µmol/L), erytromycin (81,6 µmol/L), gentamycin (21 µmol/L), dexametason (1,53 µmol/L), magnesiumsulfat (50 µg/ml), oxytocin (58 µU/ml), terbutalin (1 mg/ml) och ritodrin (100 µg/ml). Ingen av dessa icke-biologiska substanser interfererade med PartoSure-testet.

Vaginala bakteriella patogener

Fyra (4) replikat vardera av ett högt negativt prov (0,2 ng/ml) och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml) testades mot 3 vaginala bakteriella patogener, inklusive Gardnerella vaginalis, Candida albicans och Trichomonas vaginalis. Ingen av dessa vaginala infektionspatogener interfererade med PartoSure-testet.

Moderblödning

Fyra (4) replikat vardera av ett högt negativt prov (0,2 ng/ml) och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml) testades mot tio (10) individuella modersblodprover vid de tre (3) lägsta blandningsnivåerna som fastställts att utgöra "spårnivåer", "måttliga" eller "kraftiga" nivåer av moderblödning på den vaginala provtagningspinnen. Måttlig eller kraftig vaginal blödning kan därmed bidra till svårigheter att tolka PartoSure-testresultatet och kan leda till falska positiva resultat.

Sädesvätska och urin

Ett högt negativt (0,2 ng/ml) prov och ett lågt positivt prov (2,0 ng/ml) testades mot 10 individuella prover med sädesvätska och 10 individuella prover med modersurin. Vare sig sädesvätska eller modersurin uppvisade interferens med PartoSure-testet.

REFERENSER

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. Artnr.: CD006843. (Systematic review)*

PartoSure® Test

İN VİTRO TANI AMAÇLI KULLANIM TALİMATLARI

QIAGEN

KULLANIM AMACI

PartoSure Test, gebe kadınların vajinal sekresyonlarındaki plasental alfa mikroglobulin-1'in (PAMG-1) *in vitro* saptanmasında kullanılan, hızlı, alet kullanılmayan, kalitatif bir immünokromatografik testtir. Cihaz, erken doğum belirti 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 örnek alınan gebe kadınlarda servikovajinal örnek alımından 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 uygulanması [1] 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 saptamasına 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 tanıyabilir. Bunlara ek olarak, bu hastaların daha doğru bir şekilde tanımlanmasının, mevcut yöntemlerin hatalı pozitif prediktif değerlerinden ötürü gereksiz hastaneye yatırılmalarıyla 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, yanal akışlı, immünokromatografik 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 bir yanal akışlı test şeridi yerleştirilerek 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 antikoru tarafından hareketsiz 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 NaN_3, %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 alım tekniklerini gerektirir.
- Swabı veya servikovajinal sekresyonları, kaydırıcılar veya antiseptikler (örn. K-Y® veya Surgilube® kaydırıcı jel, Betadine® Temizleyici) ile kontamine etmemeye özen gösterilmelidir. Bu maddeler, numunenin swab tarafından emilmesini 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 şüpheleniliyorsa 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 kanaması olan kadınlarda kullanıma yönelik değildir. Vajinal kanamanın varlığı, PartoSure Test sonucunun yorumlanmasında zorluklara neden olabilir. Orta veya büyük ölçüde kan içeren bir örneğin test edilmesi, yanış pozitif sonuçlara yol açabilir. Görsel muayene sonucunda orta veya büyük ölçüde vajinal kan varlığından endişeleniyorsanız aktif vajinal kanamanın sonlanmasını takiben örnek alınması önerilir.
- Şüphelenilen veya bilinen plasenta abrupsiyonu veya plasenta previası 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° ila 8°C arasında soğutulmalı ve alındıktan itibaren beş gün içinde test edilmelidir.
- PartoSure Test yalnızca *in vitro* tanı amaçlı kullanım 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 bükmeyin veya katlamayın. Bunu yapmanız şeride zarar verebilir ve yanlış sonuçlara yol açabilir.
- PartoSure Test kiti, solvent solüsyonu (%0,9 NaCl, %0,05 NaN_3, %0,01 Triton X100) içeren plastik bir şişe bulundurur. Sodyum azid, tesisat ile reaksiyona girerek patlama potansiyeli bulunan metal azidler oluşturabilir. Cilt, gözler ve kıyafetler ile temastan kaçının. Bu reaktiflerden herhangi biriyle temas halinde bölgeyi suyla iyice yıkayın. Reaktifi imha ediyorsanız azid birikimini önlemek için pis su borusunu her zaman bol miktarda suyla çalkalayın.
- Test örnekleri alınırken, örnekler üzerinde çalışılırken ve örnekler imha edilirken güvenlik önlemlerine daima uyulmalıdır.
- Kullanılmış PartoSure Test kitleri biyotehlikelidir; tüm bileşenleri gerekli önlemleri alarak imha edin.

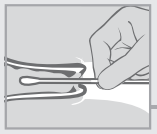
SAKLAMA VE STABİLİTE

PartoSure Test kitini, kuru bir yerde 15 - 25°C arası sıcaklıkta saklayın. 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

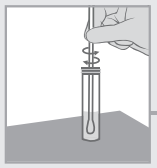
PartoSure Test şeridi, analitik işlevselliği sağlayan dahili yöntemsel bir kontrol mekanizması bulundurur. Test şeridinin sonuç bölgesinde bir veya iki çizgi görülmesi, test prosedürünün ve bileşenlerinin bütünlüğünü doğrular.

TEST PROSEDÜRÜ

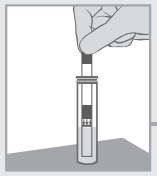


1. Solvent şişesini kapağından tutun ve şişedeki tüm sıvının, alt kısma damladığından emin olun. Solvent şişesini açın ve dikey bir pozisyonda yerleştirin.

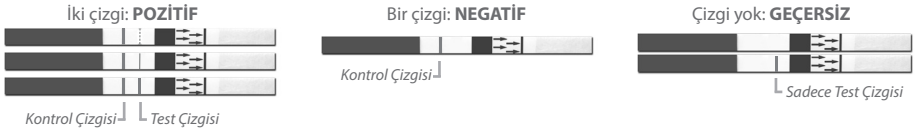
2. Vajinadan örnek almak için yalnızca, PartoSure Test kitiyle temin edilen steril floke edilmiş swabı kullanın. Ambalaj üzerinde yer alan talimatları izleyerek swabı ambalajından çıkarın. Swabın ucu, vajina içine yerleştirilmeden önce başka hiçbir şey ile temas etmemelidir. Hasta sırt üstü yatarken swabı, çubuğun ortasından tutun, swabın ucunu, parmaklar cilt ile temas edinceye kadar vajina içine dikkatlice yerleştirin (5-7 cm derinliği aşmamalıdır). **30 saniye sonra** swabı vajinadan çekin.



3. Swabı vajinadan çıkarıldıktan sonra, ucunu verilen solvent şişesine hemen yerleştirin ve **30 saniye** boyunca döndürerek durulayın.
4. Swabı şişeden çıkarın ve imha edin.
5. Folyo torbayı yırtma noktalarından yırtarak açın ve PartoSure test şeridini çıkarın.



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 çıkarın.** Test şeridini, doğal veya floresan ışık ile iyi aydınlatılmış bir ortamda, temiz, kuru ve düz bir yüzeye yerleştirerek sonuçları okuyun. Pozitif sonuç, test bölgesinde iki çizgiyle gösterilirken negatif sonuçlar ise test bölgesinde tek bir çizgiyle gösterilir. Test şeridini şişeye yerleştirdikten itibaren 10 dakika geçtikten sonra yorumları okumayın veya yorumlamayın.



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 sonucu, numune alımından itibaren ≤ 7 veya ≤14 gün içinde doğumla sonuçlanacak bir sürecin varlığına veya yokluğuna mutlak kanıt olarak yorumlanmamalıdır.
- PartoSure Test sonucu daima, hastanın klinik değerlendirmesinden ve servikal muayene, uterin aktivitesinin değerlendirmesi ve diğer risk faktörlerinin değerlendirmesi gibi diğer tanı amaçlı prosedürlerden elde edilen bilgiler eşliğinde kullanılmalıdır.
- Bu kullanım talimatlarına tamamen uyulmalıdır. Bunun yapılmaması, hatalı sonuçlara yol açabilir.
- PartoSure Test performansı, 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 kalitatiftir. Test veya kontrol çizgilerinin belirginliğine dayalı olarak hiçbir kantitatif yorumlamada bulunulmamalıdır.
- PartoSure Test yalnızca, erken doğum belirti 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 C_5-C_{95} 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 ≤0,5 ng/ml PAMG-1 seviyelerinde %100 negatif okumalar, ≥1ng/ml'de ise %100 pozitif okumalar göstermiştir.

PartoSure Testin klinik performansı, uluslararası bir çok sahalı çalışma ile belirlenmiştir. (i) Erken doğumu düşündüren belirtiler, semptomlar veya şikayetler bildiren, (ii) gebelik döneminin 20 ve 36$^{6}/_{7}$ 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:

	Doğum Zamanı	
Performans Ölçütü	**≤ 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 laktojeni, alfa-fetoprotein, IGFBP-3 ve insan serumu albümini 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 hiçbiri, PartoSure Test ile çapraz reaktivite göstermemiştir.

İNTERFERANS ÇALIŞMALARI

Kaydırıcılar, Dezenfektanlar, Antiseptikler, Sabunlar ve Kremler
Bir yüksek negatif örneğin (0,2 ng/ml) ve bir düşük pozitif örneğin (2,0 ng/ml) dörder (4) tekrarı, kaydırıcı jel, mikonazol nitrat dezenfektan krem, antiseptik temizleyici, vücut yıkama sabunu ve vajinal krem ile test edilmiştir. Mikonazol nitrat varlığında tüm yüksek negatif tekrarlar doğru bir şekilde tanımlansa da düşük pozitif tekrarlar tanımlanmamıştır. Kaydırıcı jelin varlığı, hem yüksek negatif hem de düşük pozitif tekrarlar için birçok geçersiz sonuca yol açmıştır; fakat bir negatif veya pozitif sonucun raporlandığı durumlarda sonuç doğru olmuştur. Antiseptik temizleyicinin varlığı, tüm tekrarlarda geçersiz test sonuçlarına yol açmıştır. Bu nedenle, swabı veya servikovajinal sekresyonları kaydırıcılar veya antiseptikler (örn. K-Y® veya Surgilube® kaydırıcı jel, Betadine® Temizleyici) ile kontamine etmemeye özen gösterilmelidir. Hastanın, 24 saat içinde vajinal bölgeye topikal bir dezenfektan (örn. Monistat®, mikonazol nitrat krem) uyguladığından şüpheleniliyorsa numune alımı için uygulamadan itibaren 24 saat bekleyin çünkü bu ürünler, yanlış negatif test sonuçlarına yol açabilir. Sabun veya kremin varlığı, PartoSure Test sonucuna herhangi bir etkide bulunmamıştır.

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 µmol/L), sefaleksin (337 µmol/L), eritromisin (81,6 µmol/L), gentamisin (21 µmol/L), deksametazon (1,53 µmol/L), magnezyum sülfat (50 µg/ml), oksitosin (58 µU/ml), terbütalin (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 Trikomonas 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 üzerindeki "eser", "orta" veya "yüksek" maternal kanama seviyelerini temsil etmek üzere belirlenen en düşük üç (3) karışım seviyesinde, on (10) ayrı maternal kan örneği için test edilmiştir. Orta veya yüksek ölçüde vajinal kanama, PartoSure Test sonucunun yorumlamasında 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)*

Xét nghiệm PartoSure®

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG ĐỂ CHẨN ĐOÁN *TRONG ỐNG NGHIỆM*

QIAGEN

MỤC ĐÍCH SỬ DỤNG

Xét nghiệm PartoSure là xét nghiệm miễn dịch sắc ký định tính, không dùng thiết bị để phát hiện alpha microglobulin-1 nhau thai (PAMG-1) *trong ống nghiệm* trong dịch tiết âm đạo của phụ nữ mang thai. Thiết bị này được thiết kế để hỗ trợ đánh giá nhanh nguy cơ sinh non trong ≤7 hoặc ≤14 ngày kể từ thời điểm lấy mẫu cổ tử cung-âm đạo ở phụ nữ mang thai có dấu hiệu và triệu chứng chuyển dạ sớm, màng ối còn nguyên và cổ tử cung co giãn rất ít (≤ 3 cm), lấy mẫu từ tuần 20, 0 ngày đến tuần 36, 6 ngày của thai kỳ.

TÓM TẮT VÀ GIẢI THÍCH XÉT NGHIỆM

Đánh giá chính xác nguy cơ sinh non có tầm quan trọng về mặt lâm sàng ở những người mang thai có nguy cơ sinh non. Điều này đặc biệt đúng đối với việc cho dùng corticosteroid, loại thuốc mang lại lợi ích tối ưu trong vòng 7 ngày sau khi dùng,[1] cũng như với việc chuyển bệnh nhân đến trung tâm chăm sóc bậc ba có khả năng chăm sóc việc sinh trẻ sinh non. Xét nghiệm lâm sàng đơn thuần, bao gồm việc đo chiều dài và độ giãn nở cổ tử cung, không cung cấp đủ cơ sở để dự đoán về quá trình chuyển dạ sắp tới.[2] Tương tự, các xét nghiệm dấu ấn sinh học hiện nay, chẳng hạn như các xét nghiệm dựa trên việc phát hiện fibronectin của bào thai, có giá trị dự đoán cực kỳ thấp về quá trình chuyển dạ sắp tới.[3] Vì vậy, dự đoán chính xác về thời gian chuyển dạ ở những bệnh nhân có nguy cơ sinh non vẫn là một mối lo ngại lâm sàng quan trọng. Các giá trị dự đoán âm tính và dương tính cao của Xét nghiệm PartoSure có thể cho phép xác định kịp thời các bệnh nhân sẽ được hưởng lợi từ các can thiệp sẵn có như corticosteroid trước sinh. Ngoài ra, việc xác định chính xác hơn những bệnh nhân này có thể làm giảm chi phí nhập viện không cần thiết do các giá trị dự đoán dương tính kém của các phương pháp hiện tại. Bộ dụng cụ xét nghiệm là một hệ thống độc lập, cung cấp các kết quả định tính một cách nhanh chóng mà không cần thiết bị đo đạc bên ngoài hoặc khám xâm lấn sử dụng banh.

NGUYÊN TẮC XÉT NGHIỆM

Xét nghiệm PartoSure là một xét nghiệm miễn dịch sắc ký, dòng chảy bên được thiết kế để xác định sự hiện diện của alpha microglobulin-1 trong bào thai (PAMG-1) người. Xét nghiệm này sử dụng các kháng thể đơn dòng đủ nhạy để phát hiện 1 ng/ml PAMG-1. Để phân tích, người ta sử dụng tăm bông âm đạo để lấy mẫu dịch cổ tử cung-âm đạo và chiết xuất vào dung môi. Sau đó, sự hiện diện của kháng nguyên PAMG-1 được phát hiện bằng cách đưa que thử dòng chảy bên vào lọ nhỏ. Mẫu chảy từ miếng thấm vào màng nitrocellulose, đi qua vùng phản ứng chứa các kháng thể kháng PAMG-1 đơn dòng được ghép với hạt vàng. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể chảy vào vùng xét nghiệm và tại đó phức hợp được cố định bởi kháng thể kháng PAMG-1 thứ hai. Điều này dẫn đến sự xuất hiện của vạch xét nghiệm. Phức hợp kháng nguyên-kháng thể không liên kết tiếp tục chảy dọc theo que thử và được cố định bởi kháng thể thứ hai. Điều này dẫn đến sự xuất hiện của vạch kiểm soát bên trong.

THUỐC THỬ VÀ THÀNH PHẦN

Bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure bao gồm các thành phần sau: que thử Xét nghiệm PartoSure trong túi kim loại có chất hút ẩm, tăm bông âm đạo vô trùng và lọ nhựa đựng dung dịch dung môi (NaCl 0,9%, NaN_3 0,05% , Triton X100 0,01%). Không cần thêm các vật liệu khác để thực hiện Xét nghiệm PartoSure.

THẬN TRỌNG VÀ CẢNH BÁO

- Nghiêm cấm sử dụng tăm bông hoặc dung dịch dung môi nào khác với tăm bông hoặc dung dịch dung môi được cung cấp kèm theo bộ dụng cụ xét nghiệm.
- Nên thu thập mẫu vật trước khi thu thập mẫu nuôi cấy.
  Việc thu thập mẫu âm đạo để nuôi cấy vi sinh vật thường yêu cầu các kỹ thuật thu thập mạnh có thể làm mòn niêm mạc cổ tử cung hoặc âm đạo và có thể ảnh hưởng đến việc chuẩn bị mẫu.
- Phải cẩn trọng để không làm nhiễm bẩn tăm bông hoặc dịch tiết cổ tử cung-âm đạo bằng chất bôi trơn hoặc chất khử trùng (ví dụ: mỡ bôi trơn K-Y® hoặc Surgilube®, Chất vệ sinh Betadine®). Các chất này có thể ảnh hưởng đến việc tăm bông thấm hút mẫu vật hoặc với phản ứng kháng thể-kháng nguyên của Xét nghiệm PartoSure và dẫn đến kết quả xét nghiệm không hợp lệ.
- Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã thoa thuốc khử trùng tại chỗ (ví dụ: Monistat®, kem miconazole nitrate) vào vùng âm đạo trong vòng 24 giờ, hãy trì hoãn việc lấy mẫu vật đến 24 giờ kể từ khi thoa thuốc khử trùng tại chỗ vì các sản phẩm này có thể khiến kết quả xét nghiệm âm tính giả.
- Không sử dụng Xét nghiệm PartoSure cho phụ nữ bị xuất huyết âm đạo vừa hoặc nhiều. Sự hiện diện của xuất huyết âm đạo có thể gây khó khăn trong việc giải thích kết quả Xét nghiệm PartoSure. Xét nghiệm mẫu dính máu ở mức vừa đến nhiều có thể dẫn đến kết quả dương tính giả. Nếu khi thăm khám bằng mắt thường, quý vị lo ngại về sự hiện diện của máu âm đạo ở mức vừa hoặc nhiều, thì nên lấy mẫu sau khi bệnh nhân ngừng xuất huyết âm đạo.
- Không nên lấy mẫu vật từ những bệnh nhân bị nghi ngờ hoặc đã xác định bị bong nhau thai hoặc nhau thai tiền đạo.
- Không sử dụng Xét nghiệm PartoSure sau ngày hết hạn được in trên bao bì sản phẩm.
- Các thành phần của bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure chỉ dành cho một lần sử dụng.
- Các mẫu vật không được xét nghiệm trong vòng 24 giờ sau khi thu thập phải được bảo quản ở nhiệt độ làm lạnh từ 2° đến 8°C và được xét nghiệm trong vòng năm ngày sau khi thu thập.
- Xét nghiệm PartoSure chỉ dành cho việc sử dụng chẩn đoán *trong ống nghiệm* và không có thành phần nào của xét nghiệm được đưa vào trong cơ thể.
- Không sử dụng bộ dụng cụ nếu tăm bông hoặc toàn bộ bao bì que thử bị gây xáo trộn hoặc nếu lọ đựng dung môi bị rò rỉ.
- Không uốn cong hoặc gập que thử hoặc túi kim loại có chứa que thử trong đó; làm như vậy có thể làm hỏng que thử và dẫn đến kết quả không chính xác.
- Bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure bao gồm lọ nhựa chứa dung dịch dung môi (NaCl 0,9%, NaN_3 0,05%, Triton X100 0,01%). Natri azide có thể phản ứng với việc lắp ống để tạo thành các azide kim loại có khả năng gây nổ. Tránh tiếp xúc với da, mắt và quần áo. Trong trường hợp tiếp xúc với bất kỳ thuốc thử nào, hãy rửa kỹ vùng bị ảnh hưởng bằng nước. Nếu thải bỏ thuốc thử này, luôn xả nước thải bằng một lượng lớn nước để tránh tích tụ azide.
- Cần tuân thủ các thận trọng an toàn khi thu thập, xử lý và thải bỏ mẫu xét nghiệm.
- Các bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure đã qua sử dụng nguy hiểm về mặt sinh học; phải thải bỏ tất cả các thành phần sử dụng các thận trọng cần thiết.

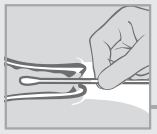
BẢO QUẢN VÀ ỔN ĐỊNH

Bảo quản bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure ở nơi khô ráo ở nhiệt độ 15 đến 25°C. Không nên đông lạnh bộ dụng cụ xét nghiệm. Khi được bảo quản trong túi kim loại ở nhiệt độ khuyến cáo, bộ dụng cụ xét nghiệm sẽ ổn định cho đến ngày hết hạn được in trên túi. Que thử Xét nghiệm PartoSure nên được sử dụng trong vòng sáu (6) giờ sau khi tháo ra khỏi túi kim loại.

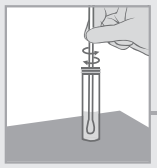
KIỂM SOÁT CHẤT LƯỢNG

Que thử Xét nghiệm PartoSure bao gồm cơ chế kiểm soát quy trình bên trong để đảm bảo chức năng phân tích. Sự xuất hiện của một hoặc hai vạch trong vùng kết quả của que thử xác minh tính toàn vẹn của quy trình và thành phần xét nghiệm.

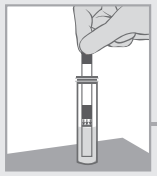
QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM



1. Cầm nắp lọ đựng dung môi để lấy nó ra và đảm bảo tất cả chất lỏng trong lọ nằm ở đáy. Mở lọ đựng dung môi và đặt thẳng đứng.
2. Để lấy mẫu từ âm đạo, chỉ sử dụng tăm bông vô trùng được cung cấp kèm theo bộ dụng cụ Xét nghiệm PartoSure. Lấy tăm bông ra khỏi gói theo hướng dẫn trên bao bì. Đầu tăm không nên chạm vào bất cứ thứ gì trước khi đưa vào âm đạo. Giữ vào phần giữa trục tăm bông và trong khi bệnh nhân nằm ngửa, cẩn thận đưa đầu tăm vào âm đạo cho đến khi các ngón tay tiếp xúc với da (không sâu hơn 5-7 cm). Rút tăm bông ra khỏi âm đạo **sau 30 giây**.



3. Sau khi tăm bông đã được lấy ra khỏi âm đạo, ngay lập tức đặt đầu tăm vào lọ đựng dung môi được cung cấp và rửa bằng cách xoay trong **30 giây**.
4. Lấy tăm bông ra khỏi lọ và thải bỏ.
5. Xé mở túi kim loại ở phần đường xé và lấy ra que thử Xét nghiệm PartoSure ra.

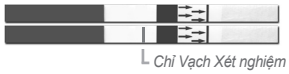


6. Đưa đầu trắng của que thử (được đánh dấu bằng các mũi tên hướng xuống dưới) vào lọ đựng dung môi.
7. **Lấy que thử ra khỏi lọ nếu nhìn rõ hai vạch trong vùng xét nghiệm hoặc sau đúng 5 phút.** Đọc kết quả bằng cách đặt que thử lên bề mặt sạch, khô và phẳng trong môi trường chiếu sáng tốt thông qua ánh sáng tự nhiên hoặc huỳnh quang. Kết quả dương tính được chỉ ra bằng hai vạch trong vùng xét nghiệm, trong khi kết quả âm tính được chỉ ra bằng một vạch trong vùng xét nghiệm. Không đọc hoặc giải thích kết quả sau 10 phút từkhi đưa que thử vào lọ.

Hai vạch: **DƯƠNG TÍNH**

Một vạch: **ÂM TÍNH**

Không có vạch nào: **KHÔNG HỢP LỆ**



Dương tính: Hai vạch	Âm tính: Một Vạch Kiểm soát	Không hợp lệ: Không có Vạch nào hoặc Chỉ có Vạch Xét nghiệm
Có nhiều khả năng chuyển dạ sắp tới trong vòng ≤ 7 hoặc ≤14 ngày	Không có nhiều khả năng chuyển dạ sắp tới trong vòng ≤ 7 hoặc ≤14 ngày	Kết quả không hợp lệ; xét nghiệm lại

Độ đậm nhạt của các vạch có thể thay đổi; kết quả xét nghiệm hợp lệ ngay cả khi các vạch mờ hoặc không đồng đều. Không giải thích kết quả xét nghiệm dựa trên độ đậm nhạt của các vạch.

HẠN CHẾ CỦA XÉT NGHIỆM

- Kết quả của Xét nghiệm PartoSure không nên được hiểu là bằng chứng tuyệt đối cho việc có hoặc không có quá trình dẫn đến chuyển dạ ≤ 7 hoặc ≤14 ngày kể từ khi thu thập mẫu vật.
- Kết quả Xét nghiệm PartoSure luôn cần được sử dụng kết hợp với thông tin có sẵn từ đánh giá lâm sàng của bệnh nhân và các thủ thuật chẩn đoán khác như khám cổ tử cung, đánh giá hoạt động tử cung và đánh giá các yếu tố nguy cơ khác.
- Phải tuân thủ chính xác các hướng dẫn sử dụng này; việc không tuân thủ có thể dẫn đến kết quả không chính xác.
- Hiệu quả của Xét nghiệm PartoSure được đặc trưng bởi các mẫu vật lấy từ khoang âm đạo. Không nên sử dụng các mẫu lấy từ các vị trí khác. Không cần khám bằng banh.
- Cần giải thích kết quả một cách thận trọng khi lấy mẫu vật từ bệnh nhân có tuổi thai chưa được xác nhận.
- Kết quả Xét nghiệm PartoSure mang tính định tính, chứ không phải định lượng. Không nên giải thích định lượng dựa trên độ đậm nhạt của các vạch xét nghiệm hoặc kiểm soát.
- Chỉ nên sử dụng Xét nghiệm PartoSure ở những bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng sinh non.
- Các kết quả xét nghiệm không hợp lệ có thể xảy ra nếu bệnh nhân đã sử dụng các chất bôi trơn hoặc chất khử trùng (ví dụ: mỡ bôi trơn K-Y® hoặc Surgilube®, Chất vệ sinh Betadine®).

CÁC GIÁ TRỊ MONG MUỐN

PartoSure phát hiện lượng nhỏ PAMG-1 ở người. Nồng độ PAMG-1 cao hơn 1 ng/ml cho thấy tăng nguy cơ chuyển dạ trong vòng 7 ngày tới. Ngưỡng 1 ng/ml đã được xác nhận trong thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm quốc tế đánh giá mối liên quan giữa PAMG-1 có trong dịch tiết cổ tử cung-âm đạo và khoảng thời gian từ khi xét nghiệm đến lúc chuyển dạ.

ĐẶC TÍNH HIỆU QUẢ

Độ chính xác và khả năng tái tạo được xác định bằng cách sử dụng ba lô Xét nghiệm PartoSure tại ba điểm dự định sử dụng bởi ba người dùng dự định khác nhau tại mỗi địa điểm. Năm bản sao có bảy nồng độ PAMG-1 khác nhau ở trên và ở dưới giới hạn phát hiện của Xét nghiệm PartoSure đã được sử dụng, bao gồm nồng độ bằng không tuyệt đối (0,0 ng/ml), âm tính thấp (0,2 ng/ml), âm tính cao (0,5 ng/ml), giới hạn phát hiện (1,0 ng/ml), dương tính thấp (2,0 ng/ml) và hai nồng độ trong khoảng C_5-C_{95} cho thiết bị (0,7 ng/ml và 0,9 ng/ml). Kết quả của nghiên cứu này đã chứng minh 100% chỉ số âm tính ở mức ≤0,5 ng/ml và 100% chỉ số dương tính ở ≥1ng/ml PAMG-1 của người dùng dự định.

Hiệu quả lâm sàng của Xét nghiệm PartoSure được xác định trong nghiên cứu đa địa điểm quốc tế. Những bệnh nhân (i) có các dấu hiệu, triệu chứng hoặc phàn nàn cho thấy khả năng sinh non, (ii) mang thai từ 20 đến 36$^6/_7$ tuần, và (iii) có màng còn nguyên vẹn về mặt lâm sàng đã được mời tham gia thử nghệệm. Tổng cộng có 203 bệnh nhân được đưa vào phân tích cuối cùng. Các ước tính hiệu quả sau đây với khoảng tin cậy 95% tương ứng được tính toán:

	Chuyển dạ Trong vòng	
Đo lường Hiệu quả	**≤ 7 Ngày**	**≤ 14 Ngày**
Độ nhạy (SN) (CI 95%*)	80% (63,1% – 91,6%)	63% (47,4% – 76,1%)
Độ đặc hiệu (SP) (CI 95%*)	95% (90,1% – 97,5%)	96% (90,9% – 98,2%)
Giá trị Dự báo Âm tính (NPV) (CI 95%*)	96% (91,5% – 98,3%)	89% (83,4% – 93,5%)
Giá trị Dự báo Dương tính (PPV) (CI 95%*)	76% (58,8% – 88,2%)	81% (64,8% – 92,0%)

**Khoảng tin cậy (CI) 95% được tính toán thông qua quy trình 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.*

PHẢN ỨNG CHÉO

Xét nghiệm PartoSure được đánh giá bằng cách sử dụng nhóm các chất protein có khả năng phản ứng chéo có thể được tìm thấy trong các mẫu âm đạo, bao gồm gonadotropin chorionic ở người, trophoblastic beta-2 glycoprotein, lactogen nhau thai người, alpha-fetoprotein, IGFBP-3 và albumin huyết thanh người. Bốn (4) bản sao của mỗi mẫu có chứa chất có khả năng phản ứng chéo được xét nghiệm bằng mẫu PAMG-1 âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml). Mỗi chất có khả năng phản ứng chéo được xét nghiệm ở nồng độ cao nhất của chất được coi là có liên quan về mặt lâm sàng. Không có chất có khả năng phản ứng chéo nào được xét nghiệm cho thấy khả năng phản ứng chéo với Xét nghiệm PartoSure.

NGHIÊN CỨU VỀ CHẤT CẢN TRỞ

Chất bôi trơn, Khử trùng, Chất khử trùng, Xà phòng & Kem

Bốn (4) bản sao của mẫu âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml) được xét nghiệm với mỡ bôi trơn, kem khử trùng miconazole nitrate, chất vệ sinh khử trùng, xà phòng tắm và kem dùng cho âm đạo. Trong khi tất cả các bản sao âm tính cao được xác định chính xác khi có miconazole nitrate, thì các bản sao dương tính thấp lại không. Sự hiện diện của mỡ bôi trơn dẫn đến một số kết quả không hợp lệ cho cả bản sao âm tính cao và âm tính thấp, mặc dù kết quả là chính xác ở các trường hợp kết quả âm tính hoặc dương tính được báo cáo. Sự hiện diện của chất vệ sinh khử trùng dẫn đến kết quả xét nghiệm không hợp lệ trong tất cả các bản sao. Do đó, phải cẩn trọng để không làm nhiễm bẩn tăm bông hoặc dịch tiết cổ tử cung-âm đạo bằng chất bôi trơn hoặc chất khử trùng (ví dụ: mỡ bôi trơn K-Y® hoặc Surgilube®, Chất vệ sinh Betadine®). Nếu nghi ngờ bệnh nhân đã thoa thuốc khử trùng tại chỗ (ví dụ: Monistat®, kem miconazole nitrate) vào vùng âm đạo trong vòng 24 giờ, hãy trì hoãn thu thập mẫu cho đến 24 giờ kể từ khi thoa vì các sản phẩm này có thể dẫn đến kết quả xét nghiệm âm tính giả. Sự hiện diện của xà phòng hoặc kem không cản trở Xét nghiệm PartoSure.

Tác nhân Dược lý

Bốn (4) bản sao của mẫu âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml) được xét nghiệm với 10 chất cản trở không dựa trên sinh học bao gồm: 17-OH progesterone (50 µg/ml), ampicillin (152 µmol/L), cephalexin (337 µmol/L), erythromycin (81,6 µmol/L), gentamycin (21 µmol/L), dexamethasone (1,53 µmol/L) , magie sulfate (50 µg/ml), oxytocin (58 µU/ml), terbutaline (1 mg/ml) và ritodrine (100 µg/ml). Không chất nào trong số các chất phi sinh học này cản trở Xét nghiệm PartoSure.

Tác nhân Gây bệnh do Vi khuẩn Âm đạo

Bốn (4) bản sao của mẫu âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml) được xét nghiệm với 3 tác nhân gây bệnh do vi khuẩn âm đạo, bao gồm Gardnerella vaginalis, Candida albicans và Trichomonas vaginalis. Không có tác nhân gây bệnh nhiễm trùng âm đạo nào trong số này cản trở Xét nghiệm PartoSure.

Xuất huyết ở Người mẹ

Bốn (4) bản sao của mẫu âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml) được xét nghiệm với mười (10) mẫu máu riêng của người mẹ ở ba (3) mức pha trộn thấp nhất được xác định để thể hiện mức xuất huyết "nhỏ", "vừa" hoặc "nhiều" của người mẹ trên tăm bông lấy dịch âm đạo. Do đó, xuất huyết âm đạo ở mức vừa hoặc nhiều có thể gây khó khăn trong việc giải thích kết quả Xét nghiệm PartoSure và có thể dẫn đến kết quả dương tính giả.

Tinh dịch & Nước tiểu

Mẫu âm tính cao (0,2 ng/ml) và mẫu dương tính thấp (2,0 ng/ml) được xét nghiệm với 10 mẫu tinh dịch riêng và 10 mẫu nước tiểu riêng của người mẹ. Cả tinh dịch lẫn nước tiểu của người mẹ đều cho thấy không cản trở kết quả Xét nghiệm PartoSure.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

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)*