

Rapid fFN® 10Q-kassettssett

REF PRD-01018

REF PRD-05607

Kun til *in vitro*-diagnostisk bruk.
Oppbevares ved romtemperatur (15 til 30 °C / 59 til 86 °F).



Skal kun brukes av opplært medisinsk fagpersonell

TILTENKT BRUK

Rapid fFN® 10Q-kassetten for bruk i PeriLynx™-systemet eller Rapid fFN® 10Q-systemet (Rapid fFN 10Q-testen) er *in vitro*-diagnostisk utstyr for kvantitativ deteksjon av føtalt fibronektin i cervikovaginalt sekret for å vurdere risiko for prematur fødsel før ≤7 og ≤14 dager fra tidspunktet for cervikovaginal prøvetaking av gravide kvinner med tegn og symptomer på premature rier, intakt fosterhinne og minimal dilatasjon av cervix (<3cm), med prøver tatt mellom svangerskapets uke 22, 0 dager og uke 35, 6 dager.

Rapid fFN® 10Q-testen er videre indisert for bruk som et hjelpemiddel til å hurtig vurdere risikoen for prematur fødsel ved mindre enn svangerskapets uke 34, 0 dager hos gravide kvinner med tegn og symptomer på premature rier, intakt fosterhinne og minimal dilatasjon av cervix (<3 cm), med prøver tatt mellom svangerskapets uke 22, 0 dager og uke 33, 0 dager.

Rapid fFN® 10Q-testen er videre indisert for bruk som et hjelpemiddel til å hurtig vurdere risikoen for prematur fødsel ved svangerskapets uke <30, uke <34 og uke <37 hos gravide kvinner som er utsatt for prematur fødsel, med prøver tatt mellom svangerskapets uke 18, 0 dager og uke 27, 6 dager. Kvinner med risiko for prematur fødsel inkluderer pasienter med:

- PPTB eller tidligere PROM uke <37
- tidligere spontanabort i andre trimester
- tidligere cervikalkirurgi [stor sløyfeeksisjon av transformasjonssonen (LLETZ), elektrokirurgisk eksisjonsprosedyre med sløyfe (LEEP), laser- eller konuseksisjon]
- tilfeldig funn av en cervikallengde på 25 mm eller mindre i indekssvangerskapet

Rapid fFN 10Q-testen representerer en signifikant og ytterst nødvendig forbedring i muligheten til å håndtere premature rier, som kan resultere i prematur fødsel.

KONTRAINDIKASJONER

Rapid fFN 10Q-testen skal ikke brukes for kvinner med en eller flere av de følgende tilstandene:

- avansert cervixdilatasjon (≥3 centimeter)
- ruptur i fosterhinnene
- cervikal cerclage
- moderat eller kraftig vaginalblødning

Normalt er fødselen nært forestående når cervix er utvidet over 3 centimeter eller hvis det er ruptur i fosterhinnene. Normalt er det ikke nødvendig med ytterligere diagnostisk testing for å bekrefte risiko hos kvinner med avansert cervixdilatasjon eller ruptur i fosterhinnene. Moderat eller kraftig blødning er en uavhengig risikofaktor for prematur fødsel og må ses i sammenheng med andre alvorlige obstetriske eller medisinske problemer. Den kliniske oppmerksomheten skal sette fokus på årsaken til blødningen istedenfor en umiddelbar vurdering av risiko for fødsel. For tiden foreligger det ikke nok informasjon om forbindelsen mellom uttrykket av vaginalt føtalt fibronektin og fødsel for kvinner med cervikal cerclage.

OPPSUMMERING OG FORKLARING AV TESTEN

Omtrent 15 millioner babyer fødes prematurt hvert år over hele verden. Prematur fødsel, definert av Verdens helseorganisasjon som en fødsel før uke 37 i svangerskapet, er årsaken til majoriteten av ikke-kromosomal perinatal morbiditet og dødelighet (1). Symptomer på truende prematur fødsel inkluderer uterin kontraksjoner, forandring av vaginal utflod, vaginal blødning, ryggsmerte, abdominalt ubehag, trykk i bekkenet og krampe. Diagnostiske modaliteter for å fastslå en truende prematur fødsel inkluderer undersøkelse av uterin aktivitet og digital undersøkelse av cervix og måling av cervikal lengde via transvaginal ultralyd for å estimere dimensjonene i cervix. Disse metodene har vist seg å ha begrensninger, da minimal dilatasjon av cervix (<3 centimeter) og uterin aktivitet fremstår som normalt, og diagnostisk sett ikke nødvendigvis betyr en nært forestående prematur fødsel (2, 3, 4). Transvaginalt ultralydutstyr er kanskje ikke alltid tilgjengelig, og nøyaktigheten på cervikale lengdemål er avhengig av ferdighet (5). Selv om det er evaluert flere biokjemiske markører i serum, er ingen av dem utbredt akseptert til praktisk klinisk bruk (6, 7, 8).

RapidfFN®
10Q Cassette

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

Føtalt fibronektin (fFN), en isoform av fibronektin, er et komplekst adhesivt glykoprotein med en molekylvekt på ca. 500.000 dalton (9, 10). Matsuura og medarbeidere har beskrevet et monoklonalt antistoff som kalles FDC-6, som spesifikt detekterer III-CS, området som definerer føtal isoform av fibronektin (9, 10). Immunhistokjemiske studier av placenta viser at fFN er begrenset til den ekstracellulære matrisen av området som definerer overgangen mellom maternale og føtale enheter i uterus (2, 11).

Føtalt fibronektin kan oppdages i cervikovaginalt sekret hos kvinner gjennom hele svangerskapet ved bruk av en monoklonal antistoffbasert immunanalyse. Forbindelsen mellom økende nivåer av fFN målt i vaginal væske og økt risiko for prematur fødsel er veldokumentert (12, 13, 14, 15).

TESTPRINSIPP

Rapid fFN 10Q-kassetten er en immunkromatografisk kvantitativ fastfase-analyse med lateral flow. Den cervikovaginale prøven ekstraheres i en buffer, og en prøve på 200 µl dispensereres i prøveapplikasjonsbrønnen på Rapid fFN 10Q-kassetten. Under analysen strømmes prøven fra en absorberende pute over en nitrocellulosemembran via kapillær virkning gjennom en reaksjonszone bestående av murint monoklonalt anti-føtalt fibronektin-antistoff, konjugert til blå mikrosfærer (konjugat). Konjugatet, som er lagret i membranen, mobiliseres av strømmen fra prøven. Prøven strømmer deretter gjennom en sone bestående av polyklonalt anti-humant fibronektin-antistoff fra geit, som fanger de fibronektin-konjugerte kompleksene. Den gjenværende prøven strømmer gjennom en sone bestående av polyklonalt anti-murint IgG-antistoff fra geit, som fanger ubundet konjugat, og resulterer i en kontrollinje. Etter en reaksjonstid på 7 minutter blir intensiteten til testlinjen og kontrollinjen målt av analysatoren. Den målte intensiteten til prøven er automatisk tolket med kalibreringskoden som er etablert for hver kassetlot. Testresultatet vises innen 10 minutter etter prøvetillegg.

Merk: I denne bruksanvisningen henviser begrepet "analysator" til enten PeriLynx-analysatoren eller Rapid fFN 10Q-analysatoren. Med mindre annet er angitt, er anvisningene for å bruke Rapid fFN 10Q-kassetten de samme for de to typene analysatorer.

ADVARSLER OG FORHOLDSREGLER

Merk: Prøver skal transporteres ved 2 til 25 °C, eller frosne. Prøver er stabile i opptil åtte (8) timer i romtemperatur. Prøver som ikke testes innen åtte timer etter prøvetaking, må oppbevares kaldt ved 2 til 8 °C og analyseres innen tre (3) dager etter prøvetaking, eller fryses og analyseres innen tre (3) måneder for å unngå nedbrytning av analytten. Frosne prøver kan testes som forklart nedenfor (kun for én enkelt fryse-tine-syklus).

1. Kun til *in vitro*-diagnostisk bruk.
2. Testresultater kan ikke tolkes visuelt, og må tolkes av analysatoren.
3. Glassrør og pipetter av glass må ikke brukes, da føtalt fibronektin bindes til glass. Rør og pipetter av polypropylen eller polyetylen kan brukes.
4. Bruk ikke kassetter etter at holdbarhetsdatoen har gått ut.
5. Utvis forsiktighet ved håndtering av kassetter. Membranmaterialene i Rapid fFN 10Q-kassetter må ikke berøres, skrapes opp eller presses sammen.
6. Kildemateriale som brukes til forberedelse av kontrollene, er av human opprinnelse. Donorene ble testet og funnet å være negative for HIV 1-, HIV 2- og HCV-antistoff og hepatitt B-overflateantigen (HBsAg) ved bruk av etablerte metoder. Ingen kjente testmetoder kan gi helt pålitelig påvisning om at HIV, hepatitt C-virus, hepatitt B-virus eller andre infeksjøs agenser er fraværende. **Kontrollene og alle pasientprøvene må håndteres som potensielt infeksjøs.**
7. Etiketter (f.eks. strekkodeetiketter) kan plasseres på kassettenes tommelgropområde. Etiketter må ikke plasseres på et område på kassetten som vil bli satt inn i analysatoren.
8. Hver kasset er kun ment til engangsbruk. Ikke til gjenbruk.
9. Bruk en ny pipettespiss for hver kontroll eller pasientprøve.

OPPBEVARING

Rapid fFN 10Q-kassetter skal oppbevares ved romtemperatur (15 til 30 °C / 59 til 86 °F).

STABILITET

Holdbarhetstiden for Rapid fFN 10Q-kassetten er 18 måneder fra produksjonsdatoen. Uåpnede kassetter kan brukes frem til holdbarhetsdatoen som er trykket på folieposen og på esken med kassettposene. Når folieposen er åpnet, må Rapid fFN 10Q-kassetten brukes umiddelbart.

RapidfFN®
10Q Cassette

Rapid fFN® 10Q-kassettssett

LEVERTE MATERIALER

Rapid fFN 10Q-kassettssett (Settnummer PRD-01018 inkluderer 26 kassetter og bruksanvisning. Settnummer PRD-05607 inkluderer 12 kassetter og bruksanvisning.)

NØDVENDIGE MATERIALER SOM IKKE ER INKLUDERT

1. PeriLynx analysator, skriver, brukerhåndbok og PeriLynx QCette- eller Rapid fFN 10Q-analysator, skriver, brukerhåndbok og Rapid fFN 10Q QCette
2. Rapid fFN-kontrollsett
3. 200 µl pipette

PRØVEINNSAMLING

Hologic Rapid fFN®-prøvetakingssettet for føtal fibronektintest er det eneste akseptable systemet for prøvetaking som kan brukes til å innhente prøver til denne analysen. Se bruksanvisningen for prøvetakingssettet for fullstendige instruksjoner.

PROSEDYRE

Utførelse av kvalitetskontroll for analysator

Bruk analysatorens QCette til å sikre korrekt funksjon av analysatoren. Se bruksanvisningen for PeriLynx QCette eller for Rapid fFN 10Q QCette for fullstendige instruksjoner.

Kalibrering av en Rapid fFN-kassetlot

Velg **Enter New Calibration Code** (Legg inn ny kalibreringskode) eller **SET CALIBRATION** (Still kalibrering) fra analysatorens hovedmeny og angi den nødvendige informasjonen (bruker-ID, kassetlotnr. og kalibreringskode). Kassetlotnummeret finnes på kassettposen og på kassettesken. Kalibreringskoden finnes på kassettesken. Se analysatorens brukerhåndbok for opplysninger. Kalibreringskoden må stilles inn for hver lot av Rapid fFN 10Q-kassetter som brukes til testing.

Prøveforberedelse

Merk: Håndter prøvetransportrøret og alle pasientprøver som potensielt infeksiose.

1. Alle prøvetransportrør må oppnå romtemperatur før testing.
2. Bland forsiktig prøvetransportrøret før fjerning av vattpinnen.
3. Åpne lokk/vattpinne-enheten på prøvetransportrøret. Vattpinneskafet skal sitte i lokket. Press ut så mye væske som mulig fra vattpinnen ved å rulle tuppen mot innsiden av røret. Kast den brukte vattpinnen i henhold til prosedyrer for håndtering av biologisk farlig materiale.

Testing av pasientprøver

1. Forbered pasientprøven i henhold til avsnittet Prøveforberedelse. Bland pasientprøven før testing.
2. Fjern én Rapid fFN 10Q-kassett fra folieposen.
3. Velg **Test Patient (Test pasient)** fra analysatorens hovedmeny, og angi nødvendig informasjon frem til analysatoren ber om at du setter inn kassetten.
4. Sett inn kassetten i analysatoren, og trykk på **Next** (Neste) eller **ENTER**.
5. Når analysatoren ber om det, pipetter 200 µl pasientprøve i prøveapplikasjonsbrønnen på Rapid fFN 10Q-kassetten. Trykk umiddelbart på **Start Test (Start test)** eller **ENTER** for å aktivere analysatoren.
6. Analysatoren vil begynne en nedtelling, med 7 minutters inkubasjon og 2–3 minutters analyse av kassetten.
7. fFN-konsentrasjonen vil vises.

Tolkning av resultater

fFN-konsentrasjonsresultatet indikerer nivået av fFN i den kliniske prøven. Kvantitative fFN-analyseresultater er rapportert i enheter på ng/ml, og resultatene er standardisert ved bruk av rensed fFN og A280-måling med en $\epsilon = 1,28$ (16). Analysatoren rapporterer fFN-konsentrasjoner fra 0 til 500 ng/ml. Konsentrasjoner som er større enn 500 ng/ml, vil vises som >500 ng/ml. Resultatet er INVALID (UGYLDIG) hvis testen ikke tilfredsstillende interne kvalitetskontroller. Se Kvalitetskontrollprosedyrer nedenfor.

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

KVALITETSKONTROLLPROSEDYRER

Gjeldende god laboratoriepraksis inkluderer daglig bruk og dokumentasjon av enten væskekontroller eller elektroniske (interne) kontroller for å sikre at kalibreringen av det diagnostiske utstyret opprettholdes innenfor akseptable grenser.

Rapid fFN-kontrollsettet inneholder to væskekontroller: en Rapid fFN negativ/nivå 1-kontroll og en Rapid fFN positiv/nivå 2-kontroll. Disse kontrollene anbefales for bruk ved overvåking av ytelsen til Rapid fFN 10Q-kassetten. Anbefalt frekvens for bruk av kontrollene er hver gang en ny lot eller en ny forsendelse av kassetter mottas, eller etter behov ved usikkerhet vedrørende kassetten. Kontrolltesting kan utføres hyppigere, i samsvar med lokale gjeldende krav. Avvik fra anbefalt frekvens for kvalitetskontrolltesting må valideres av laboratoriet. Hvis kriteriene for kontroller ikke overholdes, skal pasientprøver ikke testes før akseptable resultater er oppnådd. Se bruksanvisningen for Rapid fFN-kontrollsettet for fullstendige instruksjoner.

Analysatorens QCette er en kvalitetskontrollenhet som brukes til å verifisere at analysatoren yter innenfor spesifikasjonen. QCette-enheten er en kassettreplika, som inneholder en membran med trykte test- og kontrollinjer, som leses av analysatoren. To forskjellige responsnivåer kan måles med denne QC-enheten. Se bruksanvisningen for QCette-analysatoren for fullstendige instruksjoner.

Internkontroller overvåker alle komponenter i analysatorsystemet og blir automatisk utført ved hver test. Disse internkontrollene sjekker:

1. et terskelnivå på signalet ved prosedyremessig kontrollposisjon
2. riktig prøveflow over Rapid fFN 10Q-kassetten
3. fravær av konjugataggregering (kassett-QC: bestått/ikke bestått)
4. riktig funksjon av analysatorens maskinvare (analysator-QC: bestått/ikke bestått)

Resultatet er ugyldig hvis testen ikke tilfredsstiller interne kvalitetskontroller.

- Et UGYLDIG testresultat som er forårsaket av kassett-QC-svikt, kan forekomme hvis det dispenserte prøvolumet er mindre enn eller større enn 200 µl. Hvis resultatet INVALID (UGYLDIG) oppnås, må testen utføres på nytt med 200 µl ekstra prøve på en ny kassett. Hvis problemet ikke korrigeres, se analysatorens brukerhåndbok for detaljer, eller ta kontakt med teknisk støtte.
- Et UGYLDIG testresultat som er forårsaket av kassett-QC-svikt, kan også forekomme når det finnes en unormal flowhastighet over kassetmembranen. Dette kan skyldes karakteristikkene til prøven. Svært slimete prøver samt prøver som er forurenset med glidemidler, såper, desinfeksjonsmidler eller kremer, kan forårsake dette problemet. Test prøven på nytt på en ny kassett. Hvis problemet ikke korrigeres, ta kontakt med legen og anbefal ny prøvetaking om 24 timer.
- Et UGYLDIG testresultat som er forårsaket av analysator-QC-svikt, kan oppstå når det er en funksjonsfeil i analysatoren. Slå av og på analysatoren for å omstarte systemet. Kjør QCette på nytt. Hvis QCette ikke består, kontakt teknisk støtte. Hvis QCette består, må testen utføres på nytt med 200 µl ekstra prøve på en ny kassett. Hvis problemet ikke korrigeres, se analysatorens brukerhåndbok for detaljer, eller ta kontakt med teknisk støtte.

BEGRENSNINGER

Rapid fFN 10Q-testresultatet skal ikke tolkes som absolutt bevis for tilstedeværelse eller fravær av en prosess som vil resultere i prematur fødsel. fFN-konsentrasjonen kan påvirkes der cervix er forstyrret på grunn av, men ikke begrenset til, hendelser som samleie, digital undersøkelse av cervix eller vaginal ultralyd. Resultatet fra Rapid fFN 10Q-testen må alltid brukes sammen med annen tilgjengelig informasjon fra klinisk evaluering av pasienten og andre diagnostiske prosedyrer, som undersøkelse av cervix, mikrobiologisk kultur i cervix, vurdering av uterin aktivitet samt evaluering av andre risikofaktorer.

- Testresultater kan ikke tolkes visuelt, og må tolkes av analysatoren.
- Endring av analyseprotokollen som beskrevet heri, kan føre til feilaktige resultater.
- Analysen er optimert ved at det brukes prøver som er tatt i fornix posterior av vagina. Prøver tatt fra andre områder, skal ikke brukes.
- Det kan ikke utelukkes analyseforstyrrelse fra følgende komponenter: vaginale utskyllingsenheter, hvite blodceller, røde blodceller, bakterier og bilirubin.
- Tilstedeværelsen av infeksjoner er ikke utelukket som en konfunderende risikofaktor for prematur fødsel.

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

- En prøve av føtalt fibronektin kan bli samlet hos pasienter som rapporterer å ha hatt samleie i løpet av de siste 24 timene, men helsepersonell bør være klar over følgende informasjon som er relevant for disse pasientene:

En prøve som er kontaminert av sæd, kan resultere i feilaktig forhøyet fFN-resultat. Imidlertid kan helsepersonell være sikre på at interferens fra sæd ikke vil føre til et feilaktig lavt fFN-resultat. For eksempel kan et resultat på mindre enn 10 ng/ml anses som et gyldig resultat på mindre enn 10 ng/ml, selv om pasienten har hatt samleie de siste 24 timene.

Eksemplet ovenfor er også aktuelt for høyere terskelverdier som brukes av noen institusjoner.

- Prøver skal tas før digital undersøkelse eller manipulasjon av cervix. Manipulasjon av cervix kan resultere i feilaktig forhøyede fFN-resultater.
- Pasienter med suspekt eller kjent morkakeløsning, forliggende morkake eller moderat eller kraftig vaginalblødning skal ikke testes.
- En prøve som er kontaminert av blod, kan resultere i feilaktig forhøyet fFN-resultat. Imidlertid kan helsepersonell være sikre på at interferens fra blod ikke vil føre til et feilaktig lavt fFN-resultat. For eksempel kan et resultat på mindre enn 10 ng/ml anses som et gyldig resultat på mindre enn 10 ng/ml, selv om prøven er kontaminert med blod.

Eksemplet ovenfor er også aktuelt for høyere terskelverdier som brukes av noen institusjoner.

- Ytelsesdataene som er tilknyttet fFN-konsentrasjonen, er kun for gravide kvinner med tegn og symptomer på premature rier. Det finnes ingen ytelsesdata som er tilknyttet fFN-konsentrasjonsverdien for asymptomatiske kvinner på dette tidspunkt.

FORVENTEDE VERDIER

Symptomatisk populasjon

En flersenterstudie ble gjennomført i Storbritannia fra oktober 2010 til og med april 2012 for på evaluere nytten av fFN-konsentrasjonen for å forutsi risiko for prematur fødsel. Denne prospektive, blinde observasjonsstudien inkluderte 300 symptomatiske kvinner med singleton svangerskap, der det ble tatt prøver mellom uke 22, 0 dager og uke 35, 6 dager i svangerskapet (15). Blant kvinner med tegn og symptomer på prematur fødsel korrelerte økende konsentrasjon av fFN målt i cervikovaginale prøver tatt mellom svangerskapsuke 22, 0 dager og uke 35, 6 dager med økt risiko for fødsel innen ≤ 7 eller ≤ 14 dager fra prøvetaking. På tilsvarende måte korrelerte en økt konsentrasjon av fFN i cervikovaginale prøver tatt mellom svangerskapsuke 22, 0 dager og uke 33, 0 dager med økt risiko for fødsel før svangerskapsuke 34, 0 dager.

Risikoen for fødsel innen 7 og 14 dager etter prøvetaking og risikoen for fødsel før svangerskapsuke 34, 0 dager vises i tabell 1. Risikonivået øker med økende fFN-konsentrasjon.

Tabell 1. Stratifikasjon av risiko for prematur fødsel etter fFN-konsentrasjon

fFN-nivå	N (%)	Fødsel ≤ 7 dager	Fødsel ≤ 14 dager	Fødsel før uke 34, 0 dager
<10 ng/ml	170 (57 %)	1 %	1,8 %	1,5 %
10 til 49 ng/ml	62 (21 %)	0 %	1,6 %	8,2 %
50 til 199 ng/ml	41 (14 %)	0 %	7,7 %	11,5 %
200 til 499 ng/ml	14 (5 %)	14 %	29 %	33 %
≥ 500 ng/ml	13 (4 %)	38 %	46 %	75 %

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

fFN-konsentrasjonen tilsvarer ulike relative risikonivåer ved relevante fødselstidspunkter, slik som vist i tabell 2. Relativ risiko øker med økende konsentrasjoner av fFN.

Tabell 2. Relativ risiko¹ for prematur fødsel stratifisert etter fFN-konsentrasjon

fFN-nivå	N (%)	Fødsel ≤7 dager	Fødsel ≤14 dager	Fødsel før uke 34, 0 dager
<10 ng/ml	170 (57 %)	—	—	—
10 til 49 ng/ml	62 (21 %)	0,0	0,9	5,6 ³
50 til 199 ng/ml	41 (14 %)	0,0	4,3	7,9 ⁴
200 til 499 ng/ml	14 (5 %)	12,1 ²	16,1 ²	22,8 ⁴
≥500 ng/ml	13 (4 %)	32,5 ⁴	26,0 ²	51,3 ⁴

1. Relativ risiko sammenlignet med fFN <10 ng/ml
 2. Chi-kvadrat, p <0,01
 3. Chi-kvadrat, p <0,05
 4. Chi-kvadrat, p <0,001

Ytelsesdataene ovenfor som er tilknyttet fFN-konsentrasjonen, er kun for gravide kvinner med tegn og symptomer på premature rier.

Høyrisikopopulasjon

En flersenterstudie ble gjennomført i Storbritannia fra oktober 2010 til og med september 2013 for å evaluere nytten av fFN-konsentrasjonen for å forutsi risiko for prematurfødsel. Denne prospektive, blinde observasjonsstudien inkluderte 1448 høyrisikokvinner med singleton svangerskap, der det ble tatt prøver mellom uke 22, 0 dager og uke 27, 6 dager i svangerskapet (17). Denne populasjonen inkluderte pasienter med PPTB eller tidligere PROM uke <37, pasienter med tidligere spontanabort i andre trimester; pasienter med tidligere cervikal kirurgi [stor sløyfeeksisjon av transformasjonssonen (LLETZ), elektrokirurgisk eksisjonsprosedyre med sløyfe (LEEP), laser- eller konuseksisjon] og pasienter med et tilfeldig funn av en cervikal lengde på 25 mm eller mindre i indekssvangerskapet. Blant kvinner med høy risiko for prematur fødsel korrelerte økende konsentrasjon av fFN målt i cervikovaginale prøver tatt mellom svangerskapsuke 22, 0 dager og uke 27, 6 dager med økt risiko for fødsel innen uke <30, uke <34 og uke <37 av svangerskapet. En påfølgende studie demonstrerte at kvantitativt cervikovaginalt føtalt fibronektin målt fra 18–21 fosteruker har lignende prediktiv verdi som måling ved 22–27 fosteruker for forutsigelse av prematur fødsel (18).

Tabell 3. Spontane premature fødselsrater i asymptomatiske høyrisikokvinner i henhold til kvantitative føtale fibronektinkategorier

fFN-kategori (ng/ml)	n (%)	sPTB uke <30 n (%)	sPTB uke <34 n (%)	sPTB uke <37 n (%)
<10	1000 (69,1)	10 (1,0)	27 (2,7)	81 (8,1)
10–49	249 (17,2)	8 (3,2)	27 (11,0)	50 (20,1)
50–199	121 (8,4)	6 (5,0)	18 (14,9)	32 (26,4)
200–499	57 (3,9)	13 (22,8)	19 (33,9)	26 (45,6)
≥500	21 (1,5)	8 (38,1)	10 (47,6)	11 (52,4)
Totalt**	1448 (100)	45 (3,1)	101 (7,0)	200 (13,8)

*Alle sammenligninger for hvert svangerskapsendepunkt er statistisk betydelig (p<0,01) unntatt 10–49 ng/ml kontra 50–199 ng/ml og 200–499 kontra ≥500+ (p>0,1 for alle svangerskapsendepunkter).
 ** Kvinner med iatrogene fødsler før svangerskapsanalysen ble ekskludert (n=7 uke <30, n=15 uke <34, n=41 uke <37).

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

Tabell 4. Forutsigelse av spontan prematur fødsel før svangerskapsuke 30 i henhold til kvantitativ føtal fibronektinterskel (n=1441)

Prediktiv variabel (95 % KI)	Føtal fibronektinterskel (ng/ml)			
	≥10	≥50	≥200	≥500
Sensitivitet (%)	77,8 (62,9–88,8)	60,0 (44,3–74,3)	46,7 (31,7–62,1)	17,8 (8,0–32,1)
Spesifisitet (%)	70,5 (68,0–72,9)	87,7 (85,5–89,4)	95,9 (94,7–96,9)	99,1 (98,4–99,5)
PPV (%)	7,8 (5,5–10,7)	13,6 (9,1–19,1)	26,9 (17,5–38,2)	38,1 (18,1–61,6)
NPV (%)	99,0 (98,2–99,5)	98,6 (97,7–99,1)	98,2 (97,4–98,9)	97,4 (96,4–98,2)
LR +	2,64 (2,21–3,14)	4,9 (3,7–6,4)	11,4 (7,6–17,1)	19,1 (8,3–43,8)
LR –	0,32 (0,18–0,55)	0,5 (0,3–0,7)	0,6 (0,4–0,7)	0,83 (0,72–0,95)
ROC-område	0,81 (0,73–0,89)			
NPV: negativ prediktiv verdi PPV: positiv prediktiv verdi LR: sannsynlighetsforhold ROC: mottakerdriftskurve				

Tabell 5. Forutsigelse av spontan prematur fødsel før svangerskapsuke 34 i henhold til kvantitativ føtal fibronektinterskel (n=1433)

Prediktiv variabel (95 % KI)	Føtal fibronektinterskel (ng/ml)			
	≥10	≥50	≥200	≥500
Sensitivitet (%)	73,3 (63,5–81,6)	46,5 (36,5–56,7)	28,7 (20,1–38,6)	9,9 (4,9–17,5)
Spesifisitet (%)	72,2 (69,7–74,6)	88,7 (86,8–90,3)	96,4 (95,3–97,3)	99,2 (98,5–99,6)
*PPV (%)	16,7 (13,3–20,5)	23,7 (18,0–30,3)	37,7 (26,9–49,4)	47,6 (25,7–70,2)
*NPV (%)	97,3 (96,1–98,2)	95,6 (94,3–96,7)	94,7 (93,4–95,8)	93,6 (92,1–94,8)
*LR +	2,64 (2,28–3,05)	4,10 (3,17–5,31)	7,97 (5,27–12,1)	12,0 (5,20–27,6)
*LR –	0,37 (0,27–0,51)	0,60 (0,50–0,72)	0,74 (0,65–0,84)	0,91 (0,85–0,97)
ROC-område	0,78 (0,73–0,84)			
*Alle sammenligninger for hvert svangerskapsendepunkt er statistisk betydelig (p<0,01) unntatt 10–49 ng/ml kontra 50–199 ng/ml og 200–499 kontra ≥500+ (p>0,1 for alle svangerskapsendepunkter). NPV: negativ prediktiv verdi PPV: positiv prediktiv verdi LR: sannsynlighetsforhold ROC: mottakerdriftskurve				

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

Tabell 6. Forutsigelse av spontan prematur fødsel før svangerskapsuke 37 i henhold til kvantitativ føtal fibronektinterskel (n=1407)

Prediktiv variabel (95 % KI)	Føtal fibronektinterskel (ng/ml)			
	≥10	≥50	≥200	≥500
Sensitivitet (%)	59,3 (52,1–66,2)	34,7 (27,1–41,7)	18,6 (13,4–24,7)	5,5 (2,8–9,7)
Spesifisitet (%)	73,7 (71,1–76,2)	89,7 (87,9–91,4)	96,8 (95,6–97,7)	99,2 (98,5–99,6)
PPV (%)	27,1 (23,0–31,6)	35,8 (29,0–43,0)	48,7 (37,0–60,4)	52,4 (29,8–74,3)
NPV (%)	91,6 (89,7–93,3)	89,3 (87,4–91,0)	87,8 (85,9–89,5)	86,4 (84,5–88,2)
LR +	2,26 (1,94–2,62)	3,37 (2,62–4,34)	5,75 (3,76–8,79)	6,67 (2,87–15,49)
LR –	0,55 (0,47–0,66)	0,73 (0,66–0,81)	0,84 (0,79–0,90)	0,95 (0,92–0,99)
ROC-område	0,70 (0,66–0,75)			
NPV: negativ prediktiv verdi PPV: positiv prediktiv verdi LR: sannsynlighetsforhold ROC: mottakerdriftskurve				

Tabell 7. Relativ risiko for spontan prematur fødsel i henhold til kvantitativ føtal fibronektinkonsentrasjon

fFN-kategori (ng/ml)	sPTB uke <30 RR	sPTB uke <34 RR	sPTB uke <37 RR
<10	1	1	1
10–49	3,2 (1,3–8,0)	4,0 (2,5–6,4)	2,5 (1,8–3,4)
50–199	4,9 (1,8–13,3)	5,5 (3,3–9,1)	3,3 (2,3–4,7)
200–499	22,7 (10,4–49,5)	10,1 (6,2–16,6)	5,7 (4,0–8,0)
>500	37,9 (16,6–86,2)	15,6 (9,2–26,5)	6,3 (4,0–9,9)
RR: Relativ risiko			

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

YTELSESEGENSKAPER

Presisjon

Presisjon innenfor dag og total presisjon ble bestemt ved å teste to nivåer av kontrollmaterialer som inneholdt føtalt fibronektin. Studien ble utført på tre kassetloter og testet over tre uker. Ti replikater ble testet seks ganger per lot ved bruk av ulike kombinasjoner av Rapid fFN 10Q-analysator. Presisjonsresultater vises i tabell 8.

Tabell 8. Presisjon

Presisjon innenfor dag	Nivå 1 (53 ng/ml)	Nivå 2 (156 ng/ml)
Lot 1		
N	10	10
Gjennomsnitt	54	170
SD	3,1	12,4
CV (%)	5,8	7,3
Lot 2		
N	10	10
Gjennomsnitt	55	167
SD	3,1	11,0
CV (%)	5,7	6,6
Lot 3		
N	10	10
Gjennomsnitt	53	163
SD	3,1	11,5
CV (%)	5,9	7,1
Total presisjon		
N	180	180
Gjennomsnitt	54	167
SD	3,2	12,5
CV (%)	5,9	7,5

Nøyaktighet

Nøyaktigheten til Rapid fFN 10Q-systemet ble bestemt ved å teste to nivåer av kontrollmateriale som inneholder kjente mengder av føtalt fibronektin på tre kassetloter. Nøyaktighetsresultater vises i tabell 9.

Tabell 9. Nøyaktighet

Kassetlotnummer	[fFN] (ng/ml)	Rapid fFN 10Q-system (ng/ml)	Nøyaktighet (%)
Lot 1	53	54	98,1
Lot 2	53	55	96,2
Lot 3	53	53	100
Lot 1	156	170	91,0
Lot 2	156	167	92,9
Lot 3	156	163	95,5

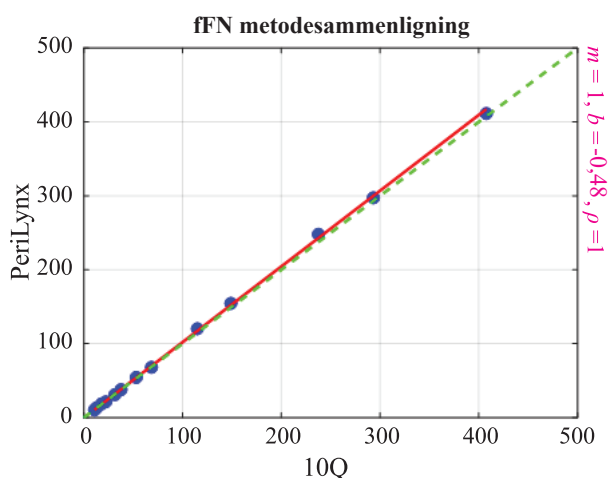
Lignende presisjons- og nøyaktighetsdata ble oppnådd for Rapid fFN 10Q-testkjøring på PeriLynx-systemet.

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

Sammenligningsstudie

En metodesammenligningsstudie ble utført for å demonstrere ekvivalensen til den kvantitative målingen av fFN-konsentrasjonen på Rapid fFN 10Q-kassetten ved å sammenligne PeriLynx-systemet og Rapid fFN 10Q-systemet. Det ble klargjort løsninger over en rekke fFN-konsentrasjoner og testet i replikater over flere PeriLynx-systemer og flere Rapid fFN 10Q-systemer. Tretten (13) fFN-konsentrasjoner ble testet på ti (10) hver av PeriLynx-systemer og Rapid fFN 10Q-systemer, og seks (6) replikatmålinger ble gjort per analysator. Diagrammet nedenfor viser data fra studien. "10Q"-aksen viser fFN-konsentrasjonene i ng/ml målt på Rapid fFN 10Q-systemet (gjennomsnitt på tvers av instrumenter og replikater), og "PeriLynx"-aksen viser gjennomsnittsresultater for samme løsning målt på PeriLynx-systemet.

Figur 1. fFN-regresjonsplott



Deming regresjonsanalyse beregner hellingen på regresjonslinjen som 1,02 med 95 % KI: 1,01 til 1,04. Resultatene av denne studien fastslår at PeriLynx-systemet produserer fFN-måleresultater tilsvarende dem i Rapid fFN 10Q-systemet, hvis brukt med Rapid fFN 10Q-testen.

Forstyrrende stoffer

Forsiktighet må utvises for ikke å kontaminere vattpinnen eller cervikovaginalt sekret med glidemidler, såper, desinfeksjonsmidler eller kremer (f.eks. K-Y® Jelly glidemiddel, vaginal progesterongel, Betadine® desinfeksjonsmiddel, Monistat® krem). Glidemidler eller kremer kan fysisk forstyrre absorpsjon av prøven i vattpinnen. Såper eller desinfeksjonsmidler kan forstyrre antistoff-antigen-reaksjonen.

Ulike konsentrasjoner av legemidler ble tilført prøver som inneholdt ca. 0,015 µg/ml til 0,080 µg/ml fFN, og ble analysert i triplikat. Legemidlene som ble tilsatt, var: ampicillin (opptil 100 µg/ml), cefalexin (opptil 18 µg/ml), deksametason (opptil 200 µg/ml), erytromycin (opptil 10 µg/ml), gentamycin (opptil 4 µg/ml), magnesiumsulfat (opptil 50 µg/ml), oksytocin (opptil 100 µg/ml), prostaglandin E2 (opptil 10 µg/ml), ritodrin (opptil 10 µg/ml) og terbutalin (opptil 100 µg/ml). Disse legemidlene forstyrret ikke analysen ved konsentrasjonsgrensene oppført ovenfor.

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

Tidligere programversjon (1.0) av Rapid fFN 10Q-analysatoren

En tidligere versjon av Rapid fFN 10Q-analysatoren rapporterer positive og negative resultater i tillegg til fFN-konsentrasjonen. Hvis fFN-konsentrasjonen er ≥ 50 ng/ml, er resultatet POSITIVT. Hvis fFN-konsentrasjonen er < 50 ng/ml, er resultatet NEGATIVT. For mer informasjon om det kvantitative resultatet, se avsnittet Forventede verdier ovenfor.

En flersenterstudie ble gjennomført i Storbritannia fra oktober 2010 til og med april 2012 for å evaluere nytten av fFN-konsentrasjonen for å forutsi risiko for prematur fødsel. Denne prospektive, blinde observasjonsstudien inkluderte 300 symptomatiske kvinner med singleton svangerskap, der det ble tatt prøver mellom uke 22, 0 dager og uke 35, 6 dager i svangerskapet (15). Resultatene av denne studien ble analysert kvantitativt ved bruk av en 50 ng/ml grense. Forutsigelsen av risiko for fødsel innen 7 og 14 dager etter prøvetaking for kvalitativt resultat er oppsummert i tabell 10. Risikoen for prematur fødsel innen de neste 7 og 14 dagene hos symptomatiske kvinner som tester negativt for fFN, var henholdsvis 0,9 % og 1,7 %.

Tabell 10. Risiko for prematur fødsel etter kvalitativt føtalt fibronektinresultat

fFN-nivå	N (%)	Fødsel ≤ 7 dager	Fødsel ≤ 14 dager
Negativ	231 (77,3 %)	0,9 %	1,7 %
Positiv	68 (22,7 %)	10,3 %	19,7 %

BIBLIOGRAFI

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. Geneva, 2012.
2. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med* 1991;325:669–74.
3. Morrison JC, Albert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538–42.
4. Iams J, Casal DC, Goodwin TM, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141–5.
5. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* August 2012;101-105.
6. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental isoferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597–9.
7. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3029–32.
8. McGregor JA. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1337–42.
9. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by the monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6517-21.
10. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC 6. Unique structural requirement for the antigen specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988;263:3314–22.
11. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537–43.
12. Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth: the National Institute of Child Health and Human Development maternal-fetal medicine units network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1480-3.
13. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol* 2001;97:225-8.
14. Kurtzman J, Chandiramani M, Briley A, Poston L, Das A, Shennan A. Quantitative fetal fibronectin screening in asymptomatic high-risk patients and the spectrum of risk for recurrent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200;263.e1-6.

Rapid fFN® 10Q-kassetsett

15. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, et al. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 208.
16. Yamada KM. "Fibronectin and Other Structural Proteins." in *Cell Biology of Extracellular Matrix*, Ed ED Hay. 1st ed. New York: Plenum Press, 1981. 95-114.
17. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, et al. Quantitative Fetal Fibronectin to Predict Preterm Birth in Asymptomatic Women at High Risk. *Obstetrics & Gynecology* 2015;125:1168-1176.
18. Hezelgrave NL, Abbott DS, Seed PT, et al. Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women. *Obstet Gynecol*, 2016;127;2. 255-263.

TEKNISK STØTTE OG BESTILLINGSINFORMASJON

KUN USA/CANADA

Tlf.: 1-800-442-9892

Faks: 1-508-229-2795

ALLE ANDRE LAND

Kontakt din lokale Hologic-representant eller ring:

Tlf.: 00800 800 29892

Gå til www.ffntest.com for ytterligere kontaktinformasjon

© 2020 Hologic, Inc. Med enerett.

Hologic, PeriLynx, Rapid fFN, QCette og/eller tilknyttede logoer er varemerker og/eller registrerte varemerker for Hologic, Inc. og/eller dets datterselskaper i USA og/eller andre land. Alle andre varemerker, registrerte varemerker eller produktnavn tilhører sine respektive eiere.



Må ikke gjenbrukes



Brukes innen



Batchkode



Katalognummer



Produsent



Autorisert representant i EU



In vitro-diagnostisk medisinsk utstyr



Temperaturbegrensning: 15–30 °C



Les bruksanvisningen



Kalibreringskode



Produsert i USA



Hologic, Inc. • 1240 Elko Drive • Sunnyvale, CA • 94089-2212 • USA
1 (800) 442-9892 • +1 (508) 263-2900 • www.hologic.com



Hologic BVBA
Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgia

Australsk sponsor:
Hologic (Australia and New Zealand) Pty Ltd.
Suite 302, Level 3, 2 Lyon Park Road, Macquarie Park NSW 2113 Australia, tlf.: 02 9888 8000

RapidfFN
10Q Cassette