

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

REF PRD-01018

REF PRD-05607

Esclusivamente per uso diagnostico *in vitro*
Conservare a temperatura ambiente (da 15 a 30 °C / da 59 a 86 °F).



Da usarsi esclusivamente da parte di personale medico addestrato.

USO PREVISTO

La cassetta Rapid fFN® 10Q, destinata all'uso con il sistema the PeriLynx™ o con il sistema Rapid fFN® 10Q (il test Rapid fFN® 10Q), è un dispositivo diagnostico *in vitro* per il rilevamento quantitativo della fibronectina fetale nelle secrezioni cervicovaginali, da utilizzare come ausilio nella valutazione rapida del rischio di parto pretermine in ≤ 7 oppure ≤ 14 giorni dal raccoglimento del campione cervicovaginale in donne in gravidanza che manifestano segni e sintomi di travaglio pretermine, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (< 3 cm), esaminate tra 22 settimane, 0 giorni e 35 settimane, 6 giorni di gestazione.

Il test Rapid fFN® 10Q è inoltre indicato per l'uso come ausilio nella valutazione rapida del rischio di parto pretermine anteriore a 34 settimane, 0 giorni di gestazione, in donne in gravidanza che manifestano segni e sintomi di travaglio pretermine, membrane amniotiche intatte e dilatazione cervicale minima (< 3 cm), esaminate tra 22 settimane, 0 giorni e 33 settimane, 0 giorni di gestazione.

Il test Rapid fFN® 10Q è inoltre indicato per l'uso come ausilio nella valutazione rapida del rischio di parto pretermine anteriore a 30 settimane, 34 settimane e 37 settimane di gestazione, in donne in gravidanza a rischio di pretermine esaminate tra 18 settimane, 0 giorni e 27 settimane, 6 giorni di gestazione. Con donne a rischio di parto pretermine si intendono pazienti con:

- PPTB o PROM precedente < 37 settimane
- precedente aborto spontaneo al secondo trimestre
- precedente intervento chirurgico cervicale [grande escissione ad anello della zona di trasformazione (LLETZ), procedura di escissione elettrochirurgica ad anello (LEEP), escissione laser o a cono]
- scoperta casuale di una lunghezza cervicale di 25 mm o inferiore nella gravidanza indice

Il test Rapid fFN 10Q rappresenta un miglioramento significativo e necessario nella capacità di gestione di un travaglio pretermine che potrebbe comportare un parto pretermine.

CONTROINDICAZIONI

Non utilizzare il test Rapid fFN 10Q in donne che manifestino almeno una delle seguenti condizioni:

- dilatazione cervicale avanzata (≥ 3 centimetri)
- rottura delle membrane amniotiche
- cerchiaggio cervicale
- sanguinamento vaginale di entità moderata o abbondante

Il parto avviene solitamente nel giro di poco tempo, quando la dilatazione della cervice supera i 3 centimetri o se le membrane amniotiche sono rotte. Non sono solitamente necessari test diagnostici aggiuntivi per confermare il rischio in donne con dilatazione cervicale avanzata o rottura delle membrane amniotiche. Il sanguinamento vaginale di entità moderata o abbondante è un fattore di rischio indipendente per il parto pretermine e può essere associato ad altri gravi problemi medici od ostetrici. L'attenzione clinica deve essere rivolta all'individuazione dell'origine del sanguinamento, piuttosto che alla valutazione immediata del rischio di parto. Attualmente, non si dispone di informazioni sufficienti circa l'associazione dell'espressione della fibronectina fetale vaginale al parto in donne con cerchiaggio cervicale.

RIEPILOGO E DESCRIZIONE DEL TEST

Sono circa 15 milioni i bambini che nascono prematuri ogni anno in tutto il mondo. Il parto pretermine, definito dall'Organizzazione mondiale della sanità come parto precedente alla 37ª settimana di gestazione, è responsabile della maggior parte della morbilità e della mortalità perinatale di natura non cromosomica (1). I sintomi associabili a una minaccia di parto pretermine comprendono contrazioni uterine, modifiche delle perdite vaginali, sanguinamento vaginale, mal di schiena, disturbi addominali, pressione pelvica e crampi. Le modalità diagnostiche per l'individuazione della minaccia di un parto pretermine comprendono il monitoraggio dell'attività uterina, l'esecuzione di un esame digitale della cervice e la misurazione della lunghezza cervicale tramite ecografia transvaginale, che consente di stimarne le dimensioni. Tali metodi si sono dimostrati limitati, poiché la dilatazione minima della cervice (< 3 centimetri) e l'attività uterina si verificano normalmente e non sono necessariamente sintomi di un imminente parto pretermine (2, 3, 4). Le apparecchiature per l'ecografia transvaginale possono non essere sempre disponibili e l'accuratezza delle misurazioni della lunghezza cervicale dipende dalla competenza professionale (5). Sebbene siano stati valutati diversi marcatori sierici biochimici, nessuno di essi è stato ampiamente accettato per l'uso nella pratica clinica (6, 7, 8).

RapidfFN®
10Q Cassette

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

La fibronectina fetale (fFN), isoforma della fibronectina, è una glicoproteina adesiva complessa, con peso molecolare pari a circa 500.000 dalton (9, 10). Matsuura e i suoi collaboratori hanno descritto un anticorpo monoclonale, denominato FDC-6, che riconosce specificamente III-CS, regione che definisce l'isoforma fetale della fibronectina (9, 10). Gli studi immunostochimici condotti sulla placenta hanno mostrato che la fFN è confinata nella matrice extracellulare della regione che definisce la giunzione delle unità materna e fetale all'interno dell'utero (2, 11).

La fibronectina fetale può essere rilevata nelle secrezioni cervicovaginali delle donne durante tutta la gravidanza, attraverso l'utilizzo di un test immunologico basato su un anticorpo monoclonale. L'associazione tra livelli crescenti di fFN misurati nel fluido vaginale e l'aumento del rischio di parto pretermine è ben documentata (12, 13, 14, 15).

PRINCIPIO DEL TEST

La cassetta Rapid fFN 10Q è un dosaggio quantitativo immunocromatografico su fase solida a flusso laterale. Il campione cervicovaginale viene estratto in una soluzione tampone e un campione di 200 µl viene erogato nel pozzetto di applicazione campione della cassetta Rapid fFN 10Q. Il campione scorre da un cuscinetto assorbente su una membrana in nitrocellulosa grazie all'azione capillare attraverso una zona di reazione, che contiene l'anticorpo dell'anti-fibronectina fetale monoclonale murino coniugato con microsfere blu (coniugato). Il coniugato, integrato nella membrana, è messo in movimento dal flusso del campione. Il campione scorre poi attraverso una zona contenente l'anticorpo anti-fibronectina umana policlonale di capra, che cattura i complessi fibronectina-coniugato. Il campione rimanente scorre attraverso una zona contenente l'anticorpo IgG anti-murino policlonale di capra, che cattura i complessi non legati e crea una linea di controllo. L'analizzatore misura le intensità della linea di test e della linea di controllo dopo un tempo di reazione di 7 minuti. L'intensità misurata del campione viene interpretata automaticamente con il codice di calibrazione, stabilito per ciascun lotto di cassette. Il risultato del test viene visualizzato entro 10 minuti dall'aggiunta del campione.

Nota: in queste istruzioni per l'uso, il termine "analizzatore" si riferisce all'analizzatore PeriLynx o all'analizzatore Rapid fFN 10Q. Se non specificatamente indicato, le istruzioni per l'uso delle cassette Rapid fFN 10Q valgono per tutti e due i tipi di analizzatori.

PRECAUZIONI E AVVERTENZE

Nota: trasportare i campioni a una temperatura compresa tra 2 e 25 °C o congelati. I campioni rimangono stabili per un massimo di otto (8) ore a temperatura ambiente. I campioni non testati entro otto ore dalla raccolta devono essere conservati refrigerati a una temperatura di 2–8 °C e sottoposti a dosaggio entro tre (3) giorni dalla raccolta, oppure congelati e sottoposti a dosaggio entro tre (3) mesi per evitare la degradazione degli analiti. È possibile sottoporre a test i campioni che giungono congelati secondo la procedura descritta di seguito (soggetti solo a un ciclo singolo di congelamento-scongelo).

1. Destinato esclusivamente all'uso diagnostico *in vitro*.
2. Non è possibile interpretare visivamente i risultati del test, bensì devono essere interpretati tramite l'analizzatore.
3. **Non utilizzare provette o pipette di vetro, poiché la fibronectina fetale si lega al vetro. È possibile utilizzare provette e pipette in polipropilene o polietilene.**
4. **Non utilizzare le cassette dopo la data di scadenza.**
5. Maneggiare le cassette con cura; non toccare, graffiare o comprimere i materiali della membrana nella cassetta Rapid fFN 10Q.
6. Il materiale di origine utilizzato per preparare i controlli è di natura umana. Le donatrici sono state sottoposte a test e risultate negative agli anticorpi HCV, HIV 1, HIV 2 e all'antigene superficiale dell'epatite B (HBsAg) tramite metodi convalidati. Nessun metodo di test noto è in grado di offrire la garanzia totale che l'HIV, il virus dell'epatite C, il virus dell'epatite B o altri agenti infetti siano assenti. **Manipolare i controlli e tutti i campioni delle pazienti come se fossero potenzialmente infetti.**
7. È possibile apporre le etichette (ovvero le etichette dei codici a barre) sull'area di presa della cassetta. Non apporre le etichette su un'area della cassetta che sarà inserita all'interno dell'analizzatore.
8. Ciascuna cassetta è un dispositivo monouso. Non riutilizzare.
9. Utilizzare una nuova pipetta per ciascun controllo o campione del paziente.

CONSERVAZIONE

Le cassette Rapid fFN 10Q devono essere conservate a temperatura ambiente (da 15 a 30 °C / da 59 a 86 °F).

STABILITÀ

La durata della cassetta Rapid fFN 10Q è di 18 mesi dalla data di produzione. È possibile utilizzare le cassette non aperte fino alla data di scadenza stampata sulla bustina in pellicola e sulla scatola che contiene le cassette imbustate. Utilizzare la cassetta Rapid fFN 10Q immediatamente dopo l'apertura della bustina in pellicola.

RapidfFN®
10Q Cassette

Kit cassetta Rapid fFN[®] 10Q

MATERIALI FORNITI

Kit cassetta Rapid fFN 10Q (il kit numero PRD-01018 include 26 cassette e foglietto illustrativo; il kit numero PRD-05607 include 12 cassette e foglietto illustrativo).

MATERIALI RICHIESTI MA NON FORNITI

1. Analizzatore PeriLynx, stampante, manuale per l'utente e PeriLynx QCette oppure Analizzatore Rapid fFN 10Q, stampante, manuale per l'utente e Rapid fFN 10Q QCette
2. Kit di controllo Rapid fFN
3. Pipetta da 200 µl

RACCOLTA DEI CAMPIONI

Il kit per la raccolta dei campioni Rapid fFN[®] di Hologic, destinato al test della fibronectina fetale, è l'unico sistema di raccolta dei campioni accettabile che può essere utilizzato per raccogliere campioni per questo dosaggio. Consultare il foglietto illustrativo del kit per la raccolta dei campioni per le istruzioni complete.

PROCEDURA

Esecuzione del controllo qualità sull'analizzatore

Utilizzare il QCette dell'analizzatore per garantire il corretto funzionamento dell'analizzatore. Consultare il foglietto illustrativo di PeriLynx QCette o di Rapid fFN 10Q QCette per le istruzioni complete.

Impostazione della calibrazione per un lotto di cassette Rapid fFN 10Q

Selezionare **Enter New Calibration Code** (Inserisci nuovo codice di calibrazione) o **SET CALIBRATION** (Imposta calibrazione) nel menu principale dell'analizzatore e immettere le informazioni richieste (ID utente, n. di lotto della cassetta e codice di calibrazione). Il numero di lotto della cassetta è riportato sulla bustina e sulla scatola della cassetta. Il codice di calibrazione è riportato sulla scatola della cassetta. Consultare il manuale per l'utente dell'analizzatore per informazioni dettagliate. È necessario impostare il codice di calibrazione per ciascun lotto di cassette Rapid fFN 10Q utilizzate per il test.

Preparazione dei campioni

Nota: Manipolare la provetta per il trasporto dei campioni e tutti i campioni delle pazienti come se fossero potenzialmente infetti.

1. Prima del test, lasciare che le provette per il trasporto dei campioni raggiungano la temperatura ambiente.
2. Agitare delicatamente la provetta per il trasporto dei campioni prima di rimuovere il tampone.
3. Aprire il tappo della provetta per il trasporto del campione e il gruppo tampone. L'asta del tampone deve essere in sede nel tappo. Ricavare la maggiore quantità di liquido possibile dal campione ruotando la punta contro la parete interna della provetta. Smaltire il tampone usato conformemente alle procedure di manipolazione dei materiali a rischio biologico.

Test dei campioni delle pazienti

1. Preparare il campione della paziente in base a quanto riportato nella sezione dedicata alla preparazione dei campioni. Miscelare il campione della paziente prima del test.
2. Rimuovere una cassetta Rapid fFN 10Q dalla bustina di pellicola.
3. Selezionare **Test Patient** (Test paziente) nel menu principale dell'analizzatore e immettere le informazioni necessarie fino a quando l'analizzatore non richiede di inserire la cassetta.
4. Inserire la cassetta nell'analizzatore e premere **Next** (Avanti) oppure **ENTER** (Invio).
5. Quando richiesto dall'analizzatore, pipettare 200 µl di campione della paziente nel pozzetto di applicazione campione della cassetta Rapid fFN 10Q. Premere immediatamente **Start Test** (Avvia test) oppure **ENTER** (Invio) per attivare l'analizzatore.
6. L'analizzatore inizia un conteggio alla rovescia, con 7 minuti di incubazione e 2–3 minuti di analisi della cassetta.
7. Viene visualizzata la concentrazione di fFN.

Interpretazione dei risultati

Il risultato della concentrazione di fFN indica il livello di fFN nel campione clinico. I risultati del dosaggio quantitativo fFN sono riportati in unità ng/ml, mentre il risultato è standardizzato utilizzando la misurazione di fFN purificato e A280 con un $\epsilon = 1,28$ (16). Il risultato è INVALID (Non valido) se il test non supera i controlli qualità interni. Consultare le procedure di controllo qualità riportate di seguito.

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

PROCEDURE PER IL CONTROLLO QUALITÀ

Nella buona prassi di laboratorio attuale rientra l'uso giornaliero e la documentazione dei controlli liquidi o elettronici (interni) per garantire che la calibrazione del dispositivo diagnostico sia mantenuta entro limiti accettabili.

Il kit di controllo Rapid fFN è dotato di due controlli liquidi: un controllo Negativo/Livello 1 Rapid fFN e un controllo Positivo/Livello 2 Rapid fFN. Si raccomanda l'uso di tali controlli durante il monitoraggio delle prestazioni della cassetta Rapid fFN 10Q. La frequenza d'uso raccomandata dei controlli ricade ogniqualvolta si riceva un nuovo lotto o una nuova spedizione di cassette o sussistano incertezze sulle cassette. Il test di controllo può essere eseguito con maggiore frequenza, conformemente ai requisiti applicabili locali. La scelta di una frequenza diversa da quella raccomandata dei test di controllo qualità deve essere convalidata dal laboratorio. Se i criteri dei controlli non sono soddisfatti, non testare campioni delle pazienti fino a quando non si ottengono risultati accettabili. Consultare il foglietto illustrativo del kit di controllo Rapid fFN per le istruzioni complete.

Il QCette dell'analizzatore è un dispositivo per il controllo qualità destinato a verificare che l'analizzatore funzioni secondo le specifiche. Il dispositivo QCette costituisce una riproduzione della cassetta, contenente una membrana con linee di controllo e test stampati, che viene letta dall'analizzatore. Mediante questo dispositivo per il controllo qualità sono misurati due diversi livelli di risposta. Consultare il foglietto illustrativo del QCette dell'analizzatore per le istruzioni complete.

I controlli interni monitorano tutti i componenti del sistema dell'analizzatore e sono eseguiti automaticamente a ogni test. Tali controlli interni verificano:

1. un livello di soglia del segnale alla posizione di controllo procedurale,
2. lo scorrimento adeguato del campione nella cassetta Rapid fFN 10Q,
3. l'assenza di aggregazione del coniugato (CQ cassetta: Superato/Non superato) e
4. il corretto funzionamento dell'hardware dell'analizzatore (CQ analizzatore: Superato/Non superato).

Il risultato non è valido se il test non supera i controlli qualità interni.

- Un risultato INVALID (Non valido) del test causato dall'errore del CQ cassetta può verificarsi nel caso in cui il volume erogato di campione sia minore o maggiore di 200 µl. Se si ottiene un risultato INVALID (Non valido), ripetere il test con 200 µl di campione aggiuntivo su una nuova cassetta. Se il problema non viene corretto, consultare il manuale per l'utente dell'analizzatore per ulteriori dettagli, oppure rivolgersi al supporto tecnico.
- Un risultato INVALID (Non valido) del test causato da un errore CQ della cassetta può inoltre verificarsi nel caso in cui la portata lungo la membrana della cassetta sia anomala, magari a causa di caratteristiche intrinseche al campione. Campioni ad alto contenuto di muco e campioni contaminati con lubrificanti, detersivi, disinfettanti o creme possono dare origine a tale problema. Testare nuovamente il campione su una nuova cassetta. Se il problema non viene corretto, rivolgersi al medico e raccomandare una nuova raccolta entro 24 ore.
- Se QCette non va a buon fine, rivolgersi al supporto tecnico. Se QCette viene superato, ripetere il test con 200 µl di campione aggiuntivo su una nuova cassetta. Se il problema non viene corretto, consultare il manuale per l'utente dell'analizzatore per ulteriori dettagli, oppure rivolgersi al supporto tecnico.

LIMITAZIONI

Il risultato del test Rapid fFN 10Q non deve essere interpretato come prova assoluta della presenza o assenza di un processo che comporta un parto pretermine. La concentrazione di fFN può essere influenzata da un danno cervicale causato, a mero titolo indicativo, da eventi come rapporti sessuali, esame digitale della cervice o ecografia transvaginale. Il risultato del test Rapid fFN 10Q deve essere sempre utilizzato unitamente a informazioni disponibili, derivanti dalla valutazione clinica della paziente, e ad altre procedure diagnostiche quali l'esame della cervice, la coltura microbiologica cervicale e la valutazione dell'attività uterina e di altri fattori di rischio.

- **Non è possibile interpretare visivamente i risultati del test, bensì devono essere interpretati tramite l'analizzatore.**
- La modifica del protocollo del dosaggio qui descritto potrebbe portare a risultati non corretti.
- Il dosaggio è stato ottimizzato con campioni prelevati dal fornice posteriore della vagina. I campioni prelevati da altri siti non devono essere utilizzati.
- Non è stata esclusa la possibilità di interferenza con il test dei componenti seguenti: lavande vaginali, globuli bianchi, globuli rossi, batteri e bilirubina.
- Non è stata esclusa la possibilità che la presenza di infezioni induca confusione nella determinazione del rischio di parto pretermine.

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

- È possibile prelevare un campione di fibronectina fetale nelle pazienti che affermano di avere avuto un rapporto sessuale nelle 24 ore precedenti, ma il medico deve essere a conoscenza delle seguenti informazioni relative a tali pazienti:
Un campione contaminato con sperma potrebbe generare risultati fFN falsamente elevati. Tuttavia, i medici possono avere la certezza che l'interferenza derivata dallo sperma non causerà un risultato fFN falsamente ridotto. Ad esempio, si può essere certi che un risultato inferiore a 10 ng/ml sia un risultato valido inferiore a 10 ng/ml, anche se la paziente ha avuto un rapporto sessuale nelle 24 ore precedenti. L'esempio sopra riportato si applica anche alle soglie di gestione più elevate usate da alcune strutture.
- I campioni vanno prelevati prima dell'esame digitale o della manipolazione della cervice. Le manipolazioni della cervice possono condurre a valori falsamente elevati di fFN.
- Le pazienti che manifestano distacco della placenta noto o sospetto, placenta previa o sanguinamento vaginale di entità moderata o abbondante non devono essere sottoposte al test.
- Un campione contaminato con sangue potrebbe generare risultati fFN falsamente elevati. Tuttavia, i medici possono avere la certezza che l'interferenza derivata dal sangue non causerà un risultato fFN falsamente ridotto. Ad esempio, si può essere certi che un risultato inferiore a 10 ng/ml sia un risultato valido inferiore a 10 ng/ml, anche se il campione è stato contaminato da sangue. L'esempio sopra riportato si applica anche alle soglie di gestione più elevate usate da alcune strutture.
- I dati delle prestazioni associati alla concentrazione di fFN sono da intendersi esclusivamente per donne in gravidanza che manifestano segni e sintomi di travaglio pretermine. Non sono attualmente disponibili dati delle prestazioni associati al valore della concentrazione di fFN per donne asintomatiche.

VALORI PREVISTI

Popolazione sintomatica

Nel Regno Unito tra ottobre 2010 e aprile 2012 è stato condotto uno studio multicentrico volto alla valutazione dell'utilità della concentrazione di fFN nella predizione del rischio di parto pretermine. In questo studio prospettico, osservazionale in cieco sono rientrate 300 donne sintomatiche con gestazione singola, campionate tra 22 settimane, 0 giorni e 35 settimane, 6 giorni di gestazione (15). Tra le donne che manifestavano segni e sintomi di travaglio pretermine, l'aumento della concentrazione di fFN misurata nei campioni cervicovaginali raccolti tra 22 settimane, 0 giorni e 35 settimane, 6 giorni di gestazione era correlato all'aumento del rischio di parto ≤ 7 o ≤ 14 giorni dalla raccolta del campione. Ugualmente, l'aumento della concentrazione di fFN misurata nei campioni cervicovaginali raccolti tra 22 settimane, 0 giorni e 33 settimane, 0 giorni era correlato all'aumento del rischio di parto prima di 34 o 0 giorni di gestazione.

Il rischio di parto entro 7 e 14 giorni dal campionamento e il rischio di parto prima di 34 settimane, 0 giorni di gestazione è illustrato nella Tabella 1. Il livello di rischio aumenta con l'aumento della concentrazione della fFN.

Tabella 1. Stratificazione del rischio di parto pretermine in funzione della concentrazione di fFN

Livello di fFN	N (%)	Parto ≤ 7 giorni	Parto ≤ 14 giorni	Parto prima di 34 settimane, 0 giorni
< 10 ng/ml	170 (57%)	1%	1,8%	1,5%
da 10 a 49 ng/ml	62 (21%)	0%	1,6%	8,2%
da 50 a 199 ng/ml	41 (14%)	0%	7,7%	11,5%
da 200 a 499 ng/ml	14 (5%)	14%	29%	33%
≥ 500 ng/ml	13 (4%)	38%	46%	75%

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

La concentrazione di fFN corrisponde a svariati livelli di rischio relativo in punti temporali pertinenti del parto, come illustrato nella Tabella 2. Il rischio relativo aumenta con l'aumentare delle concentrazioni di fFN.

Tabella 2. Rischio relativo¹ di parto pretermine stratificato in funzione della concentrazione di fFN

Livello di fFN	N (%)	Parto ≤ 7 giorni	Parto ≤ 14 giorni	Parto prima di 34 settimane, 0 giorni
< 10 ng/ml	170 (57%)	—	—	—
da 10 a 49 ng/ml	62 (21%)	0,0	0,9	5,6 ³
da 50 a 199 ng/ml	41 (14%)	0,0	4,3	7,9 ⁴
da 200 a 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. Rischio relativo raffrontato con fFN < 10 ng/ml
 2. Chi-quadrato, p < 0,01
 3. Chi-quadrato, p < 0,05
 4. Chi-quadrato, p < 0,001

I dati delle prestazioni associati alla concentrazione di fFN, menzionati in precedenza, sono da intendersi esclusivamente per donne in gravidanza che manifestano segni e sintomi di travaglio pretermine.

Popolazione ad alto rischio

Nel Regno Unito tra ottobre 2010 e settembre 2013 è stato condotto uno studio multicentrico volto alla valutazione dell'utilità della concentrazione di fFN nella predizione del rischio di parto pretermine. In questo studio prospettico, osservazionale in cieco sono rientrate 1448 donne ad alto rischio con gestazione singola, campionate tra 22 settimane, 0 giorni e 27 settimane, 6 giorni di gestazione (17). Questa popolazione comprendeva pazienti con precedente PPTB o PROM < 37 settimana, pazienti con un precedente aborto spontaneo al secondo trimestre, pazienti con un precedente intervento chirurgico cervicale [grande escissione ad anello della zona di trasformazione (LLETZ), procedura di escissione elettrochirurgica ad anello (LEEP), escissione laser o a cono]; e pazienti con una scoperta casuale di una lunghezza cervicale di 25 mm o inferiore nella gravidanza indice. Tra le donne a rischio di parto pretermine, l'aumento della concentrazione di fFN misurata nei campioni cervicovaginali raccolti tra 22 settimane, 0 giorni e 27 settimane, 6 giorni di gestazione era correlato all'aumento del rischio di parto a < 30 settimane, < 34 settimane o < 37 settimane di gestazione. Uno studio successivo ha dimostrato che la fibronectina fetale cervicovaginale quantitativa misurata a 18–21 settimane di gestazione ha un valore predittivo simile a quello ottenuto con la misurazione effettuata a 22–27 settimane di gestazione per la previsione di parto pretermine spontaneo (18).

Tabella 3. Tassi di natalità pretermine spontanea in donne ad alto rischio asintomatiche in base alle categorie quantitative di fibronectina fetale

Categoria fFN (ng/ml)	n (%)	sPTB < 30 settimane n (%)	sPTB < 34 settimane n (%)	sPTB < 37 settimane 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)
Totale**	1448 (100)	45 (3,1)	101 (7,0)	200 (13,8)

*Tutti i confronti per ciascuna finale gestazionale sono statisticamente significativi (p < 0,01) ad eccezione di 10–49 ng/ml rispetto a 50–199 ng/ml e 200–499 rispetto a ≥ 500+ (p > 0,1 per ciascuna finale gestazionale).
 ** Le donne con parti iatrogeni prima della gestazione in analisi sono state escluse (n=7 < 30 settimane, n=15 < 34 settimane, n=41 < 37 settimane).

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q
Tabella 4. Previsione di parto pretermine spontaneo prima di 30 settimane di gestazione in base alla soglia quantitativa di fibronectina fetale (n=1441)

Variabile predittiva (95% CI)	Soglia della fibronectina fetale (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensibilità (%)	77,8 (62,9–88,8)	60,0 (44,3–74,3)	46,7 (31,7–62,1)	17,8 (8,0–32,1)
Specificità (%)	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)
Area ROC	0,81 (0,73–0,89)			
NPV: valore predittivo negativo PPV: valore predittivo positivo LR: rapporto di probabilità ROC: curva operativa ricevitore				

Tabella 5. Previsione di parto pretermine spontaneo prima di 34 settimane di gestazione in base alla soglia quantitativa di fibronectina fetale (n=1433)

Variabile predittiva (95% CI)	Soglia della fibronectina fetale (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensibilità (%)	73,3 (63,5–81,6)	46,5 (36,5–56,7)	28,7 (20,1–38,6)	9,9 (4,9–17,5)
Specificità (%)	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)
Area ROC	0,78 (0,73–0,84)			
*Tutti i confronti per ciascuna finale gestazionale sono statisticamente significativi ($p < 0,01$) ad eccezione di 10–49 ng/ml rispetto a 50–199 ng/ml e 200–499 rispetto a $\geq 500+$ ($p > 0,1$ per ciascuna finale gestazionale). NPV: valore predittivo negativo PPV: valore predittivo positivo LR: rapporto di probabilità ROC: curva operativa ricevitore				

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q
Tabella 6. Previsione di parto pretermine spontaneo prima di 37 settimane di gestazione in base alla soglia quantitativa di fibronectina fetale (n=1407)

Variabile predittiva (95% CI)	Soglia della fibronectina fetale (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensibilità (%)	59,3 (52,1–66,2)	34,7 (27,1–41,7)	18,6 (13,4–24,7)	5,5 (2,8–9,7)
Specificità (%)	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)
Area ROC	0,70 (0,66–0,75)			
NPV: valore predittivo negativo PPV: valore predittivo positivo LR: rapporto di probabilità ROC: curva operativa ricevitore				

Tabella 7. Rischio relativo di parto pretermine spontaneo in base alla concentrazione quantitativa di fibronectina fetale

Categoria fFN (ng/ml)	sPTB < 30 settimane RR	sPTB < 34 settimane RR	sPTB < 37 settimane 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: rischio relativo			

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

CARATTERISTICHE DELLE PRESTAZIONI

Precisione

La precisione nello stesso giorno e totale è stata determinata sottoponendo a test due livelli di materiali di controllo contenenti fibronectina fetale. Lo studio è stato condotto con tre lotti di cassette e i test sono stati eseguiti nell'arco di tre settimane. Dieci replicati sono stati sottoposti a test sei volte per lotto, tramite combinazioni diverse di analizzatori Rapid fFN 10Q. I risultati relativi alla precisione sono riportati nella Tabella 8.

Tabella 8. Precisione

Precisione nel giorno	Livello 1 (53 ng/ml)	Livello 2 (156 ng/ml)
Lotto 1		
N	10	10
Media	54	170
SD	3,1	12,4
CV (%)	5,8	7,3
Lotto 2		
N	10	10
Media	55	167
SD	3,1	11,0
CV (%)	5,7	6,6
Lotto 3		
N	10	10
Media	53	163
SD	3,1	11,5
CV (%)	5,9	7,1
TOTALE Precisione		
N	180	180
Media	54	167
SD	3,2	12,5
CV (%)	5,9	7,5

Accuratezza

L'accuratezza del sistema Rapid fFN 10Q è stata stabilita sottoponendo a test due livelli di materiali di controllo, contenenti quantità note di fibronectina fetale, su tre lotti di cassette. I risultati relativi all'accuratezza sono riportati nella Tabella 9.

Tabella 9. Accuratezza

Numero lotto cassetta	[fFN] (ng/ml)	Sistema Rapid fFN 10Q (ng/ml)	Accuratezza (%)
Lotto 1	53	54	98,1
Lotto 2	53	55	96,2
Lotto 3	53	53	100
Lotto 1	156	170	91,0
Lotto 2	156	167	92,9
Lotto 3	156	163	95,5

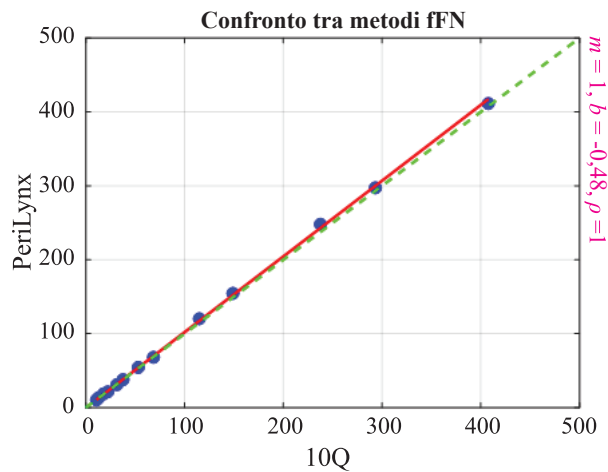
Per il test Rapid fFN 10Q eseguito sul sistema PeriLynx sono stati ottenuti dati con precisione e accuratezza simili.

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

Studio comparativo

Per dimostrare l'equivalenza della misurazione quantitativa della concentrazione di fFN sulla cassetta Rapid fFN 10Q è stato effettuato uno studio comparativo del metodo, confrontando il sistema PeriLynx e il sistema Rapid fFN 10Q. Le soluzioni sono state preparate in un intervallo di concentrazioni fFN e testate in replicato su diversi sistemi di PeriLynx e Rapid fFN 10Q. Tredici (13) concentrazioni di fFN sono state testate ciascuna su dieci (10) unità di ciascun sistema PeriLynx e Rapid fFN 10Q e sono state eseguite sei (6) misurazioni in replicato per analizzatore. Il grafico sottostante mostra i dati dello studio. L'asse "10Q" mostra le concentrazioni di fFN in ng/ml misurate sul sistema Rapid fFN 10Q (media fra strumenti e replicati) e l'asse "PeriLynx" mostra i risultati medi per la stessa soluzione misurati sul sistema PeriLynx.

Figura 1. Tracciato di regressione fFN



L'analisi di regressione di Deming calcola la pendenza della linea di regressione come 1,02 con un IC del 95%: 1,01 - 1,04. I risultati di questo studio stabiliscono che il sistema PeriLynx produce risultati di misurazione fFN equivalenti a quelli del sistema Rapid fFN 10Q quando viene utilizzato con il test Rapid fFN 10Q.

Sostanze interferenti

Prestare attenzione a non contaminare il tampone o le secrezioni cervicovaginali con lubrificanti, detergenti, disinfettanti o creme (ad es., lubrificante K-Y® Jelly, progesterone per uso vaginale, disinfettante Betadine®, crema Monistat®). I lubrificanti o le creme possono interferire fisicamente con l'assorbimento del campione da parte del tampone. I saponi o i disinfettanti possono interferire con la reazione dell'anticorpo-antigene.

Varie concentrazioni di agenti farmacologici sono state aggiunte ai campioni contenenti circa 0,015–0,080 µg/ml di fFN e sono state sottoposte a dosaggio in triplicato. I farmaci aggiunti erano: ampicillina (fino a 100 µg/ml), cefalexina (fino a 18 µg/ml), dexametasone (fino a 200 µg/ml), eritromicina (fino a 10 µg/ml), gentamicina (fino a 4 µg/ml), magnesio solfato (fino a 50 µg/ml), ossitocina (fino a 100 µg/ml), prostaglandina E2 (fino a 10 µg/ml), ritodrina (fino a 10 µg/ml) e terbutalina (fino a 100 µg/ml). Tali farmaci non interferiscono con il dosaggio nei limiti di concentrazione menzionati in precedenza.

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

Versione software precedente (1.0) Dell'analizzatore Rapid fFN 10Q

Una versione precedente dell'analizzatore Rapid fFN 10Q segnala i risultati positivi e negativi oltre alla concentrazione fFN. Se la concentrazione di fFN è ≥ 50 ng/ml il risultato è POSITIVO. Se la concentrazione di fFN è < 50 ng/ml il risultato è NEGATIVO. Per ulteriori informazioni sul risultato quantitativo, consultare la sezione Valori previsti precedente.

Nel Regno Unito tra ottobre 2010 e aprile 2012 è stato condotto uno studio multicentrico volto alla valutazione dell'utilità della concentrazione di fFN nella predizione del rischio di parto pretermine. In questo studio prospettico, osservazionale in cieco sono rientrate 300 donne sintomatiche con gestazione singola, campionate tra 22 settimane, 0 giorni e 35 settimane, 6 giorni di gestazione (15). I risultati di questo studio sono stati analizzati qualitativamente tramite un cutoff di 50 ng/ml. La predizione del rischio di parto entro 7 e 14 giorni dal campionamento per il risultato qualitativo sono riepilogati nella Tabella 10. Il rischio di parto entro i successivi 7 e 14 giorni in donne sintomatiche con risultati negativi al test per la fFN è rispettivamente pari allo 0,9% e all'1,7%.

Tabella 10. Rischio di parto pretermine in funzione del risultato qualitativo della fibronectina fetale

Livello di fFN	N (%)	Parto ≤ 7 giorni	Parto ≤ 14 giorni
Negativo	231 (77,3%)	0,9%	1,7%
Positivo	68 (22,7%)	10,3%	19,7%

BIBLIOGRAFIA

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, Allbert 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 isoformin 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.

Kit cassetta Rapid fFN® 10Q

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.

ASSISTENZA TECNICA E INFORMAZIONI PER GLI ORDINI

SOLO USA/CANADA

Tel.: 1-800-442-9892
Fax: 1-508-229-2795

TUTTI GLI ALTRI PAESI

Rivolgersi al rappresentante Hologic di zona o chiamare:
Tel.: 00800 800 29892

Per ulteriori contatti, visitare il sito Web www.ffntest.com

© 2021 Hologic, Inc. Tutti i diritti riservati.

Hologic, PeriLynx, Rapid fFN, QCette e/o i relativi loghi sono marchi commerciali e/o registrati di Hologic, Inc. e/o delle società affiliate negli Stati Uniti e/o in altri paesi. Tutti gli altri marchi commerciali, registrati e i nomi prodotto sono di proprietà dei rispettivi titolari.



Non riutilizzare



Utilizzare entro



Codice lotto



Numero di catalogo



Produttore



Rappresentante autorizzato per la Comunità Europea



Dispositivo medicale diagnostico *in vitro*



Limitazione di temperatura: 15°-30 °C



Consultare le istruzioni per l'uso



Codice di calibrazione



Prodotto negli USA



Hologic, Inc. • 10210 Genetic Center Drive • San Diego, CA • 92121 • USA
1 (800) 442-9892 • +1 (508) 263-2900 • www.hologic.com



Hologic BV
Da Vincilaan 5, 1930 Zaventem, Belgio

Sponsor australiano:

Hologic (Australia and New Zealand) Pty Ltd.

Suite 302, Level 3, 2 Lyon Park Road, Macquarie Park NSW 2113 Australia Tel: 02 9888 8000

RapidfFN
10Q Cassette