

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

REF PRD-01018

Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek
Bewaren op kamertemperatuur (15 tot 30 °C / 59 tot 86 °F)



Uitsluitend te gebruiken door getraind medisch personeel

BEOOGD GEBRUIK

De Rapid fFN® 10Q-cassette voor gebruik in het PeriLynx™-systeem of het Rapid fFN® 10Q-systeem (de Rapid fFN 10Q-test) is een *in-vitro*diagnostisch hulpmiddel voor kwantitatieve detectie van foetaal fibronectine in cervicovaginale afscheiding, te gebruiken als hulpmiddel voor snelle beoordeling van het risico van vroeggeboorte binnen ≤ 7 of ≤ 14 dagen vanaf het moment van cervicovaginale monsternamen bij zwangere vrouwen met tekenen en symptomen van premature weeën, intacte vruchtvliezen en minimale cervicale ontsluiting (< 3 cm), bij wie monsters zijn afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 35 weken, 6 dagen zwangerschap.

Tevens is de Rapid fFN® 10Q-test geïndiceerd als hulpmiddel voor snelle beoordeling van het risico van vroeggeboorte na minder dan 34 weken, 0 dagen zwangerschap bij zwangere vrouwen met tekenen en symptomen van premature weeën, intacte vruchtvliezen en minimale cervicale ontsluiting (< 3 cm), bij wie monsters zijn afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 33 weken, 0 dagen zwangerschap.

Tevens is de Rapid fFN® 10Q-test geïndiceerd als hulpmiddel voor snelle beoordeling van het risico van vroeggeboorte na < 30 weken, < 34 weken en < 37 weken zwangerschap bij zwangere vrouwen met een verhoogd risico van vroeggeboorte, bij wie monsters zijn afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 27 weken, 6 dagen zwangerschap. In de volgende gevallen is er bij vrouwen sprake van een verhoogd risico van vroeggeboorte:

- voorafgaande vroeggeboorte (PPTB) of voorafgaand spontaan breken van de vliezen zonder weeënactiviteit (PROM) bij < 37 weken
- voorafgaande spontane abortus in het tweede trimester
- voorafgaande cervixoperatie [lisexcisie van de overgangszone/elektrochirurgische lisexcisie (LLETZ/LEEP), laserexcisie of conisatie]
- incidentele bevinding van een cervixlengte van 25 mm of minder tijdens de indexzwangerschap

De Rapid fFN 10Q-test betekent een significante en uiterst noodzakelijke verbetering van de mogelijkheid tot het behandelen van premature weeën die tot premature partus kunnen leiden.

CONTRA-INDICATIES

De Rapid fFN 10Q-test mag niet worden gebruikt bij vrouwen bij wie één of meer van de volgende omstandigheden gelden:

- gevorderde cervicale ontsluiting (≥ 3 cm)
- gebroken vruchtvliezen
- cervicale cerclage
- matige of hevige vaginale bloeding

De partus zet doorgaans snel in wanneer de cervix meer dan 3 cm is ontsloten of wanneer de vruchtvliezen zijn gebroken. Gewoonlijk zijn geen aanvullende diagnostische tests nodig om het risico voor vrouwen met gevorderde cervicale ontsluiting of gebroken vruchtvliezen te bevestigen. Matige of hevige vaginale bloeding is bij premature partus een afzonderlijke risicofactor die kan samenhangen met andere ernstige klachten van obstetrische of medische aard. Uit klinisch oogpunt verdient het bepalen van de oorsprong van de bloeding meer aandacht dan onmiddellijke beoordeling van het bevallingsrisico. Momenteel is er onvoldoende informatie voorhanden met betrekking tot het verband tussen vaginale expressie van foetaal fibronectine en partus voor vrouwen met cervicale cerclage.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Wereldwijd worden jaarlijks ongeveer 15 miljoen baby's te vroeg geboren. Premature partus, door de World Health Organization gedefinieerd als geboorte vóór de 37e zwangerschapsweek, is de oorzaak van het merendeel van de gevallen van niet-chromosomale perinatale morbiditeit en mortaliteit (1). Dreigende premature partus heeft onder meer de volgende symptomen: baarmoedercontracties, verandering van de vaginale uitscheiding, vaginale bloeding, rugpijn, buikpijn, druk op het bekken en krampen. Dreigende premature partus kan onder meer diagnostisch worden geïdentificeerd door middel van monitoring van baarmoederactiviteit, digitaal cervixonderzoek en transvaginale echografische meting van de cervixlengte om de afmeting van de cervix te kunnen inschatten. Gebleken is dat deze methoden hun beperkingen hebben, aangezien minimale cervicale ontsluiting (< 3 cm) en baarmoederactiviteit normale verschijnselen zijn en niet noodzakelijkerwijs een diagnostische duiding vormen van dreigende premature partus (2, 3, 4). Als er geen apparatuur voor transvaginale echografie voorhanden is, is de nauwkeurigheid van de meting van de cervixlengte afhankelijk van bekwaamheid (5). Er zijn meerdere biochemische serummarkers beoordeeld, maar geen daarvan is in brede kring geaccepteerd voor toepassing in de klinische praktijk (6, 7, 8).

*Rapid*fFN®
10Q Cassette

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

Foetaal fibronectine (fFN), een isovorm van fibronectine, is een complex adhesief glycoproteïne met een moleculair gewicht van ongeveer 500.000 dalton (9, 10). Matsuura et al. hebben een monokonaal antilichaam beschreven, FDC-6 genaamd, dat specifiek III-CS herkent, het gebied dat de foetale isovorm van fibronectine definieert (9, 10). Door immunohistochemisch placenta-onderzoek is aangetoond dat de aanwezigheid van fFN beperkt blijft tot de extracellulaire matrix van het gebied dat de verbinding van de maternale en foetale eenheden binnen de baarmoeder definieert (2, 11).

Foetaal fibronectine kan gedurende de hele zwangerschap in cervicovaginale uitstrijkjes van vrouwen worden aangetoond met behulp van een immunoassay op basis van een monokonaal antilichaam. De samenhang tussen in vaginaal vocht gemeten verhoogde fFN-waarden en een verhoogd risico van premature geboorte is goed gedocumenteerd (12, 13, 14, 15).

PRINCIPE VAN DE TEST

De Rapid fFN 10Q-cassette is een vaste-fase kwantitatieve immunochromatografische assay met laterale flow. Het cervicovaginale monster wordt geëxtraheerd in een buffer en een monster van 200 µl wordt afgegeven in de monsterapplicatieholte van de Rapid fFN 10Q-cassette. Het monster stroomt van een absorberend kussentje over een nitrocellulosemembraan via capillaire werking door een reactiezone met muis-monokonaal anti-foetaal fibronectine-antilichaam, geconjugeerd met blauwe microsferen (conjugaat). Het in het membraan ingebedde conjugaat wordt door de stroming van het monster gemobiliseerd. Het monster stroomt vervolgens door een zone die geiten-polykonaal anti-humaan fibronectine-antilichaam bevat, dat de fibronectine-conjugaatcomplexen opneemt. Het resterende monster stroomt door een zone met geit-polykonaal anti-muis IgG-antilichaam, dat ongebonden conjugaat bindt, hetgeen resulteert in een controlelijn. Na 7 minuten reactietijd wordt de intensiteit van de testlijn en de controlelijn gemeten door de analyzer. De gemeten intensiteit van het monster wordt automatisch geïnterpreteerd met de kalibratiecode die voor elke cassettelot wordt bepaald. Het testresultaat wordt binnen 10 minuten na monstertoevoeging weergegeven.

Opmerking: In deze gebruiksaanwijzing verwijst de term 'analyzer' naar de PeriLynx-analyzer of de Rapid fFN 10Q-analyzer. Tenzij specifiek aangegeven, komen de instructies voor het gebruik van de Rapid fFN 10Q-cassettes overeen bij de twee analyzers.

VOORZORGSMAATREGELEN EN WAARSCHUWINGEN

Opmerking: Vervoer monsters bij 2 °C tot 25 °C of ingevroren. Monsters zijn bij kamertemperatuur maximaal acht (8) uur stabiel. Monsters die niet binnen acht uur na afname worden getest, moeten gekoeld worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en binnen drie (3) dagen na afname worden getest, of ingevroren en binnen drie (3) maanden getest worden om degradatie van de te analyseren stof te vermijden. Monsters die ingevroren worden aangeleverd, kunnen worden getest zoals hieronder beschreven (slechts één vries-dooicyclus toegestaan).

1. Uitsluitend voor *in-vitro*diagnostiek.
2. De testresultaten kunnen niet visueel worden geïnterpreteerd. Dit moet met de analyzer worden gedaan.
3. **Gebruik geen glazen buisjes of glazen pipetten, aangezien foetaal fibronectine aan glas bindt. Buisjes en pipetten van polypropreen of polyethyleen zijn aanvaardbaar.**
4. **Gebruik cassettes niet na het verstrijken van de uiterste gebruiksdatum.**
5. Hanteer cassettes voorzichtig; membraanmateriaal in de Rapid fFN 10Q-cassette niet aanraken, bekrassen of samendrukken.
6. Het bronmateriaal dat wordt gebruikt om de controles te bereiden, is van menselijke oorsprong. De donors zijn met behulp van gevestigde methoden getest en negatief bevonden voor hiv 1-, hiv 2- en HCV-antilichaam, en hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HBsAg). Geen enkele bekende testmethode kan absolute garantie bieden dat er geen hiv-, hepatitis-C-virus, hepatitis-B-virus of andere besmettelijke agentia aanwezig zijn. **Hanteer de controles en alle patiëntenmonsters als potentieel besmettelijk.**
7. Etiketten (bijv. streepjescode-etiketten) kunnen op de duimgreep van de cassette worden geplaatst. Plaats geen etiketten op een gedeelte van de cassette dat in de analyzer wordt gebracht.
8. Elke cassette is bedoeld voor eenmalig gebruik. Niet opnieuw gebruiken.
9. Gebruik een nieuwe pipetpunt voor elke controle of elk patiëntenmonster.

OPSLAG

De Rapid fFN 10Q-cassettes moeten op kamertemperatuur (15 tot 30 °C / 59 tot 86 °F) worden bewaard.

STABILITEIT

De houdbaarheid van de Rapid fFN 10Q-cassette bedraagt 18 maanden vanaf de fabricagedatum. Ongeopende cassettes kunnen worden gebruikt tot de uiterste gebruiksdatum die op de foliezak en de doos met verpakte cassettes is afgedrukt. Na opening van de foliezak moet de Rapid fFN 10Q-cassette onmiddellijk worden gebruikt.

RapidfFN®
10Q Cassette

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

MEEGELEVERDE MATERIALEN

Rapid fFN 10Q-cassetteset (bevat 26 cassettes en gebruiksaanwijzing)

BENODIGDE MATERIALEN DIE NIET WORDEN MEEGELEVERD

1. PeriLynx-analyzer, -printer, -gebruikershandleiding en PeriLynx Qcette of Rapid fFN 10Q-analyzer, -printer, -gebruikershandleiding en Rapid fFN 10Q Qcette
2. Rapid fFN-controleset
3. 200 µl-pipet

MONSTERNAME

De Hologic Rapid fFN®-monsternameset voor de foetaal-fibronectinetest is het enige monsternamesysteem dat geschikt is voor het afnemen van monsters voor deze assay. Zie de gebruiksaanwijzing van de monsternameset voor volledige instructies.

PROCEDURE

Een kwaliteitscontrole van de analyzer uitvoeren

Gebruik de Qcette van de analyzer om de correcte werking van de analyzer te waarborgen. Zie de gebruiksaanwijzing van de PeriLynx Qcette of de Rapid fFN 10Q Qcette voor volledige instructies.

Kalibratie instellen voor een Rapid fFN 10Q-cassettelot

Selecteer **Enter New Calibration Code** (Nieuwe kalibratiecode invoeren) of **SET CALIBRATION** (Kalibratie instellen) in het hoofdmenu van de analyzer en voer de vereiste informatie in (gebruikers-ID, cassettelotnummer en kalibratiecode). Het lotnummer van de cassette bevindt zich op het zakje en op de doos van de cassette. De kalibratiecode staat op de cassettedoos. Zie de gebruikershandleiding van de analyzer voor meer details. Voor elke lot Rapid fFN 10Q-cassettes die voor tests wordt gebruikt, moet de kalibratiecode worden ingesteld.

Monsterbereiding

Opmerking: Hanteer het monstertransportbuisje en alle patiëntenmonsters als potentieel besmettelijk.

1. Laat alle monstertransportbuisjes op kamertemperatuur komen voordat u met testen begint.
2. Meng de inhoud van het monstertransportbuisje voorzichtig voordat u het wattenstaafje verwijdert.
3. Haal de dop met het wattenstaafje van de monstertransportbuis. De applicator moet in de dop zitten. Druk zo veel mogelijk vloeistof uit de applicator door het uiteinde ervan tegen de binnenkant van het busje te rollen. Voer de gebruikte applicator af conform de richtlijnen voor het hanteren van biologisch gevaarlijk materiaal.

Patiëntenmonsters testen

1. Bereid het patiëntenmonster volgens de paragraaf Monsterbereiding. Meng het patiëntenmonster vóór het testen.
2. Neem een Rapid fFN 10Q-cassette uit de foliezak.
3. Selecteer **Test Patient** (Patiënt testen) in het hoofdmenu van de analyzer en voer de vereiste informatie in totdat de analyzer u vraagt de cassette te plaatsen.
4. Plaats de cassette in de analyzer en druk op **Next** (Volgende) of op **ENTER**.
5. Wanneer de analyzer dit aangeeft, pipetteert u 200 µl van het patiëntmonster in de monsterapplicatieholte van de Rapid fFN 10Q-cassette. Druk onmiddellijk op **Start Test** (Test starten) of op **ENTER** om de analyzer te activeren.
6. De analyzer begint met aftellen: 7 minuten voor incubatie en 2–3 minuten voor analyse van de cassette.
7. De fFN-concentratie wordt weergegeven.

Interpretatie van resultaten

De uitkomst voor de fFN-concentratie geeft het gehalte fFN in het klinische monster aan. Kwantitatieve fFN-assayresultaten worden weergegeven in ng/ml en het resultaat wordt gestandaardiseerd met behulp van gezuiverd fFN en de A280-meting waarbij $\epsilon = 1,28$ (16). Het resultaat is INVALID (Ongeldig) als de test niet aan de interne kwaliteitscontroles voldoet. Zie de onderstaande paragraaf Kwaliteitscontroleprocedures.

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

KWALITEITSCONTROLEPROCEDURES

Huidige goede laboratoriumpraktijken (GLP) omvatten dagelijks gebruik en documentatie van vloeistofcontroles of elektronische (interne) controles om te garanderen dat de kalibratie van het diagnostische instrument binnen aanvaardbare grenzen blijft.

De Rapid fFN-controleset bevat twee vloeistofcontroles: een Rapid fFN negatieve/niveau 1-controle en een Rapid fFN positieve/niveau 2-controle. Deze controles worden aanbevolen voor het controleren van de werking van de Rapid fFN 10Q-cassette. De aanbevolen gebruiksfrequentie is één positieve controle en één negatieve controle bij elke nieuwe partij of nieuwe levering cassettes of als er twijfel bestaat over cassettes. De controletests kunnen vaker worden uitgevoerd in overeenstemming met de plaatselijk geldende vereisten. Afwijking van de aanbevolen frequentie van kwaliteitscontroletests moet door het laboratorium worden gevalideerd. Als niet aan de criteria voor controles wordt voldaan, mag u geen patiëntenmonsters testen voordat aanvaardbare resultaten zijn verkregen. Zie de gebruiksaanwijzing van de Rapid fFN-controleset voor volledige instructies.

De QCette van de analyzer is een kwaliteitscontrole-instrument dat wordt gebruikt om te controleren of de analyzer binnen de gespecificeerde waarden werkt. De QCette is een replica van de cassette, en bevat een membraan met gedrukte test- en controlelijnen, die door de analyzer worden gelezen. Met dit kwaliteitscontrole-instrument worden twee verschillende responsniveaus gemeten. Zie de gebruiksaanwijzing van de QCette van de analyzer voor volledige instructies.

Interne controles controleren alle componenten van het analyzer-systeem en worden automatisch bij iedere test uitgevoerd. Deze interne controles controleren op:

1. een drempel-signaalniveau op de controlepositie van de procedure,
2. een goede monsterdoorstroming via de Rapid fFN 10Q-cassette,
3. het ontbreken van aggregatie van conjugaat (kwaliteitscontrole cassette: Pass/Fail); en
4. het functioneren van de hardware van de analyzer (kwaliteitscontrole analyzer: Pass/Fail).

Het resultaat is ongeldig als de test niet aan de interne kwaliteitscontroles voldoet.

- Wanneer het afgegeven monstervolume kleiner of groter is dan 200 µl, kan het testresultaat als gevolg van een mislukte cassette-kwaliteitscontrole INVALID (Ongeldig) zijn. Bij een INVALID resultaat moet de test opnieuw worden uitgevoerd op een nieuwe cassette met 200 µl extra monstermateriaal. Raadpleeg de gebruikershandleiding van de analyzer voor meer details of neem contact op met Technische Ondersteuning als het probleem niet is verholpen.
- Ook kan een INVALID testresultaat als gevolg van een mislukte cassette-kwaliteitscontrole optreden bij een abnormale flowsnelheid door het cassettemembraan. Dit kan een gevolg zijn van eigenschappen die inherent zijn aan het monster. Dergelijke problemen kunnen worden veroorzaakt door sterk mucoïde monsters of door monsters die zijn besmet met glijmiddelen, zeep, desinfectans of crème. Herhaal de test op een nieuwe cassette. Neem contact op met de arts als het probleem blijft bestaan en herhaal de afname na 24 uur.
- Bij disfunctioneren van de analyzer kan een testresultaat als gevolg van een mislukte analyzer-kwaliteitscontrole INVALID zijn. Zet de analyzer uit en weer aan om het systeem opnieuw te initialiseren. Voer een nieuwe QCette-run uit. Neem contact op met Technische Ondersteuning als de QCette-run mislukt. Als de QCette-run slaagt, moet de test worden herhaald met een nieuwe cassette met 200 µl extra monstermateriaal. Raadpleeg de gebruikershandleiding van de analyzer voor meer details of neem contact op met Technische Ondersteuning als het probleem niet is verholpen.

BEPERKINGEN

Het Rapid fFN 10Q-testresultaat mag niet worden beschouwd als absoluut bewijs van de aanwezigheid of het ontbreken van een proces dat zal leiden tot premature partus. De fFN-concentratie kan beïnvloed zijn door cervicale disruptie door gebeurtenissen zoals geslachtsgemeenschap, digitaal cervixonderzoek, echografie met vaginale sonde of andere oorzaken. Het Rapid fFN 10Q-testresultaat dient altijd te worden gebruikt in combinatie met informatie die beschikbaar is uit de klinische evaluatie van de patiënt en andere diagnostische procedures, zoals cervixonderzoek, cervicale microbiologische kweek, beoordeling van baarmoederactiviteit en evaluatie van andere risicofactoren.

- **De testresultaten kunnen niet visueel worden geïnterpreteerd. Dit moet met de analyzer worden gedaan.**
- Wijziging van het hierin beschreven assayprotocol kan leiden tot onjuiste testresultaten.
- De assay is geoptimaliseerd met monsters afkomstig van de posterieure fornix vaginae. Monsters verkregen uit andere locaties mogen niet worden gebruikt.
- Verstoring van de assay door de volgende componenten is niet uitgesloten: vaginale irrigatie, witte bloedcellen, rode bloedcellen, bacteriën en bilirubine.
- De aanwezigheid van infecties is niet uitgesloten als versturende factor ten aanzien van het risico van vroeggeboorte.

Rapid fFN[®] 10Q-cassetteset

- Verstoring van de assay door sperma is niet uitgesloten. Monsters mogen niet binnen 24 uur na geslachtsgemeenschap worden afgenomen. Een negatief foetaal-fibronectinestresultaat lager dan 10 ng/ml is echter wel geldig, ook als een patiënte meldt dat ze binnen de voorliggende 24 uur geslachtsgemeenschap heeft gehad.
- Monsters moeten voorafgaand aan digitaal onderzoek of manipulatie van de cervix worden verkregen. Manipulatie van de cervix kan leiden tot foutief-verhoogde fFN-resultaten.
- Patiënten bij wie abruptio placentae, placenta previa of matige of hevige vaginale bloeding wordt vermoed of bekend is, mogen niet worden getest.
- Het testen van een bloed bevattend monster kan leiden tot foutief-verhoogde fFN-resultaten. Een foetaal-fibronectinestresultaat lager dan 10 ng/ml is echter wel geldig.
- De op de fFN-concentratie betrekking hebbende werkingsgegevens gelden alleen voor zwangere vrouwen met tekenen en symptomen van premature weeën. Er zijn momenteel geen werkingsgegevens die betrekking hebben op de fFN-concentratiewaarden bij asymptomatische vrouwen.

TE VERWACHTEN WAARDEN

Symptomatische populatie

In het Verenigd Koninkrijk is van oktober 2010 tot april 2012 een multicenter onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het nuttig effect van fFN-concentratie bij risicovoorspelling van premature geboorte. Aan dit prospectieve blinde observatieonderzoek werd deelgenomen door 300 symptomatische vrouwen met enkelvoudige zwangerschap bij wie monsters werden afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 35 weken, 6 dagen zwangerschap (15). Bij vrouwen met tekenen en symptomen van premature weeën correleerde de toenemende fFN-concentratie, gemeten in cervicovaginale monsters en afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 35 weken, 6 dagen zwangerschap, met een verhoogd risico van partus binnen ≤ 7 of ≤ 14 dagen na monstername. Evenzo correleerde een toenemende fFN-concentratie in cervicovaginale monsters afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 33 weken, 0 dagen met een verhoogd risico van partus voor 34 weken, 0 dagen zwangerschap.

Het risico van partus binnen 7 en 14 dagen na monstername en het risico van partus vóór 34 weken, 0 dagen zwangerschap wordt in tabel 1 weergegeven. Het risiconiveau wordt hoger in evenredigheid met de toenemende fFN-concentratie.

Tabel 1. Stratificatie van het risico van vroeggeboorte, ingedeeld naar fFN-concentratie

fFN-concentratie	N (%)	Partus ≤ 7 dagen	Partus ≤ 14 dagen	Partus vóór 34 weken, 0 dagen
< 10 ng/ml	170 (57%)	1%	1,8%	1,5%
10 tot 49 ng/ml	62 (21%)	0%	1,6%	8,2%
50 tot 199 ng/ml	41 (14%)	0%	7,7%	11,5%
200 tot 499 ng/ml	14 (5%)	14%	29%	33%
≥ 500 ng/ml	13 (4%)	38%	46%	75%

De fFN-concentratie correspondeert met uiteenlopende relatieve risiconiveaus bij relevante bevallingstijdstippen, zoals in tabel 2 wordt getoond. Het relatieve risico wordt hoger naarmate de fFN-concentraties hoger worden.

Tabel 2. Relatief risico¹ van vroeggeboorte, gestratificeerd naar fFN-concentratie

fFN-concentratie	N (%)	Partus ≤ 7 dagen	Partus ≤ 14 dagen	Partus vóór 34 weken, 0 dagen
< 10 ng/ml	170 (57%)	—	—	—
10 tot 49 ng/ml	62 (21%)	0,0	0,9	5,6 ³
50 tot 199 ng/ml	41 (14%)	0,0	4,3	7,9 ⁴
200 tot 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. Relatief risico vergeleken met fFN < 10 ng/ml
 2. Chi-kwadraat, $p < 0,01$
 3. Chi-kwadraat, $p < 0,05$
 4. Chi-kwadraat, $p < 0,001$

De op de fFN-concentratie betrekking hebbende werkingsgegevens hierboven gelden alleen voor zwangere vrouwen met tekenen en symptomen van premature weeën.

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

Populatie met hoog risico

In het Verenigd Koninkrijk is van oktober 2010 tot september 2013 een multicenter onderzoek uitgevoerd voor de beoordeling van de bruikbaarheid van de fFN-concentratie bij de voorspelling van het risico van vroeggeboorte. Aan dit prospectieve, geblindeerde observationele onderzoek werd deelgenomen door 1448 hoogrisicovrouwen met een enkelvoudige zwangerschap bij wie monsters werden afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 27 weken, 6 dagen zwangerschap (17). Deze populatie bestond uit patiënten met voorafgaande vroeggeboorte (PPTB) of voorafgaand spontaan breken van de vliezen zonder weeënactiviteit (PROM) bij < 37 weken, patiënten met voorafgaande spontane abortus in het tweede trimester, patiënten met een voorafgaande cervixoperatie [lisexcisie van de transformatiezone/ elektrochirurgische lisexcisie (LLETZ/LEEP), laserexcisie of conisatie] en patiënten met een incidentele bevinding van een cervixlengte van 25 mm of minder tijdens de indexzwangerschap. Bij vrouwen met een hoog risico van vroeggeboorte correleerde een toenemende fFN-concentratie in cervicovaginale monsters afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 27 weken, 6 dagen met een verhoogd risico van vroeggeboorte na < 30 weken, < 34 weken en < 37 weken zwangerschap.

Tabel 3. Percentages van spontane vroeggeboorte (sPTB) bij asymptomatische hoogrisicovrouwen op basis van concentratiebereiken van foetaal fibronectine

fFN-concentratiebereik (ng/ml)	n (%)	sPTB < 30 weken n (%)	sPTB < 34 weken n (%)	sPTB < 37 weken 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)
Totaal**	1448 (100)	45 (3,1)	101 (7,0)	200 (13,8)

*Alle vergelijkingen voor elk zwangerschapseindpunt zijn statistisch significant ($p < 0,01$), behalve 10–49 ng/ml vs. 50–199 ng/ml en 200–499 vs. ≥ 500+ ($p > 0,1$ voor alle zwangerschapseindpunten).
**Vrouwen met een vanuit onderzoeksperspectief te vroege medische bevalling werden uitgesloten (n = 7 < 30 weken, n = 15 < 34 weken, n = 41 < 37 weken).

Tabel 4. Voorspelling van spontane vroeggeboorte vóór 30 weken zwangerschap op basis van het concentratieniveau van foetaal fibronectine (n=1441)

Voorspellende variabele (95% BI)	Concentratieniveau foetaal fibronectine (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitiviteit (%)	77,8 (62,9–88,8)	60,0 (44,3–74,3)	46,7 (31,7–62,1)	17,8 (8,0–32,1)
Specificiteit (%)	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-gebied	0,81 (0,73–0,89)			

NPV: negatieve voorspellende waarde
PPV: positieve voorspellende waarde
LR: likelihoodratio
ROC: receiver operating curve

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

Tabel 5. Voorspelling van spontane vroeggeboorte vóór 34 weken zwangerschap op basis van het concentratieniveau van foetaal fibronectine (n=1433)

Voorspellende variabele (95% BI)	Concentratieniveau foetaal fibronectine (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitiviteit (%)	73,3 (63,5–81,6)	46,5 (36,5–56,7)	28,7 (20,1–38,6)	9,9 (4,9–17,5)
Specificiteit (%)	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-gebied	0,78 (0,73–0,84)			
<p>*Alle vergelijkingen voor elk zwangerschapseindpunt zijn statistisch significant ($p < 0,01$), behalve 10–49 ng/ml vs. 50–199 ng/ml en 200–499 vs. $\geq 500+$ ($p > 0,1$ voor alle zwangerschapseindpunten). NPV: negatieve voorspellende waarde PPV: positieve voorspellende waarde LR: likelihoodratio ROC: receiver operating curve</p>				

Tabel 6. Voorspelling van spontane vroeggeboorte vóór 37 weken zwangerschap op basis van het concentratieniveau van foetaal fibronectine (n=1407)

Voorspellende variabele (95% BI)	Concentratieniveau foetaal fibronectine (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitiviteit (%)	59,3 (52,1–66,2)	34,7 (27,1–41,7)	18,6 (13,4–24,7)	5,5 (2,8–9,7)
Specificiteit (%)	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-gebied	0,70 (0,66–0,75)			
<p>NPV: negatieve voorspellende waarde PPV: positieve voorspellende waarde LR: likelihoodratio ROC: receiver operating curve</p>				

Rapid fFN[®] 10Q-cassetteset

Tabel 7. Relatief risico van spontane vroeggeboorte op basis van concentratiebereiken van foetaal fibronectine

fFN-concentratiebereik (ng/ml)	sPTB < 30 weken RR	sPTB < 34 weken RR	sPTB < 37 weken 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: relatief risico

BETROUWBAARHEIDSKENMERKEN

Reproduceerbaarheid

De reproduceerbaarheid binnen dagen en de totale reproduceerbaarheid werden bepaald door het testen van controlemateriaal met twee verschillende concentratieniveaus van foetaal fibronectine. Het onderzoek duurde drie weken en werd op drie cassettelots uitgevoerd. Per lot werden tien gelijke monsters zes maal met verschillende combinaties van Rapid fFN 10Q-analysers getest. De resultaten voor reproduceerbaarheid zijn in tabel 8 weergegeven.

Tabel 8. Reproduceerbaarheid

Reproduceerbaarheid binnen dagen	Niveau 1 (53 ng/ml)	Niveau 2 (156 ng/ml)
Lot 1		
N	10	10
Gemiddeld	54	170
SD	3,1	12,4
CV (%)	5,8	7,3
Lot 2		
N	10	10
Gemiddeld	55	167
SD	3,1	11,0
CV (%)	5,7	6,6
Lot 3		
N	10	10
Gemiddeld	53	163
SD	3,1	11,5
CV (%)	5,9	7,1
Totale reproduceerbaarheid		
N	180	180
Gemiddeld	54	167
SD	3,2	12,5
CV (%)	5,9	7,5

Juistheid

De juistheid van het Rapid fFN 10Q-systeem werd bepaald door het testen van controlemateriaal met twee bekende verschillende concentraties van foetaal fibronectine op drie cassettelots. De resultaten voor juistheid zijn in tabel 9 weergegeven.

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

Tabel 9. Juistheid

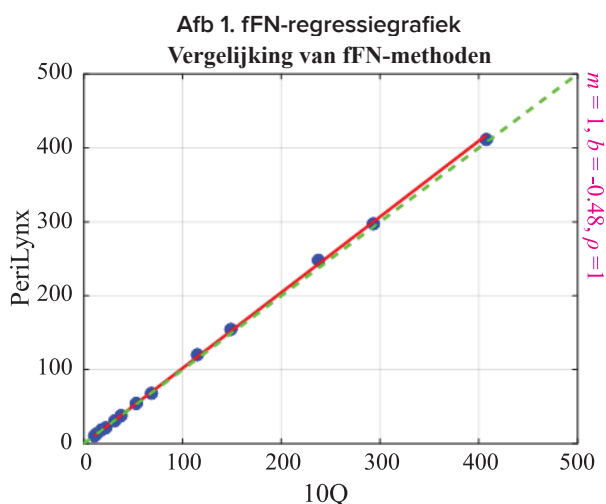
Lotnummer cassette	[fFN] (ng/ml)	Rapid fFN 10Q-systeem (ng/ml)	Juistheid (%)
Lot 1	53	54	98,1
Lot 2	53	55	96,2
Lot 3	53	53	100
Lot 1	156	170	91,0
Lot 2	156	167	92,9
Lot 3	156	163	95,5

Voor de Rapid fFN 10Q-testrun op het PeriLynx-systeem werden vergelijkbare reproduceerbaarheids- en nauwkeurigheidsgegevens verkregen.

Vergelijkend onderzoek

Er werd een methodevergelijkend onderzoek uitgevoerd om de gelijkwaardigheid aan te tonen van de kwantitatieve meting van de fFN-concentratie in de Rapid fFN 10Q-cassette bij vergelijking van het PeriLynx-systeem met het Rapid fFN 10Q-systeem. Er werden oplossingen met uiteenlopende fFN-concentraties gemaakt die werden getest op meerdere PeriLynx-systemen en meerdere Rapid fFN 10Q-systemen. Dertien (13) fFN-concentraties werden getest op tien (10) PeriLynx-systemen en evenveel Rapid fFN 10Q-systemen, en per analyzer werden zes (6) duplometingen uitgevoerd.

Onderstaande grafiek geeft de resultaten van het onderzoek weer. Op de '10Q'-as staan de fFN-concentraties in ng/ml die zijn gemeten op het Rapid fFN 10Q-systeem (gemiddelde van de instrumenten en duplometingen) en op de 'PeriLynx'-as staan de gemiddelde resultaten voor dezelfde oplossing die zijn gemeten op het PeriLynx-systeem.



Met behulp van de Deming-regressieanalyse is berekend dat de helling 1,02 is met als 95% BI: 1,01 tot 1,04. De resultaten van dit onderzoek geven aan dat het PeriLynx-systeem fFN-meetresultaten produceert die gelijk zijn aan de fFN-meetresultaten van het Rapid fFN 10Q-systeem wanneer de systemen worden gebruikt in combinatie met de Rapid fFN 10Q-test.

Storende stoffen

Er moet speciaal worden gezorgd dat de applicator of cervicovaginale afscheidingen niet worden besmet met glijmiddelen, zeep, desinfectans of crème (bijv. K-Y® Jelly-glijmiddel, vaginale progesteron-gel, Betadine® -desinfectans, Monistat® -crème). Glijmiddelen of crèmes kunnen de absorptie van het monster door de applicator verstoren. Zeep of desinfectans kan de antilichaam-antigeenreactie verstoren.

Er werden farmacologische middelen in diverse concentraties toegevoegd aan monsters die ongeveer 0,015 µg/ml tot 0,080 µg/ml fFN bevatten. De monsters werden drievoudig getest. De toegevoegde medicamenten waren ampicilline (max. 100 µg/ml), cefalexine (max. 18 µg/ml), dexamethason (max. 200 µg/ml), erytromycine (max. 10 µg/ml), gentamycine (max. 4 µg/ml), magnesiumsulfaat (max. 50 µg/ml), oxytocine (max. 100 µg/ml), prostaglandine E2 (max. 10 µg/ml), ritodrine (max. 10 µg/ml), en terbutaline (max. 100 µg/ml). Binnen de bovenstaande concentratiegrenzen beïnvloedden deze geneesmiddelen de assay niet.

Rapid fFN® 10Q-cassetteset

Oudere softwareversie (1.0) van de Rapid fFN 10Q-analyzer

Een oudere versie van de Rapid fFN 10Q-analyzer rapporteert behalve de fFN-concentratie ook positieve en negatieve resultaten. Bij een fFN-concentratie van ≥ 50 ng/ml is het resultaat POSITIEF. Bij een fFN-concentratie van < 50 ng/ml is het resultaat NEGATIEF. Zie voor meer informatie over het kwantitatieve resultaat de bovenstaande paragraaf Te verwachten waarden.

In het Verenigd Koninkrijk is van oktober 2010 tot april 2012 een multicenter onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van het nuttig effect van fFN-concentratie bij risicovoorspelling van vroeggeboorte. Aan dit prospectieve blinde observatieonderzoek werd deelgenomen door 300 symptomatische vrouwen met enkelvoudige zwangerschap bij wie monsters werden afgenomen tussen 22 weken, 0 dagen en 35 weken, 6 dagen zwangerschap (15). De resultaten van dit onderzoek zijn kwantitatief geanalyseerd met een cut-offwaarde van 50 ng/ml. Voorspellingen van het risico van partus binnen 7 en 14 dagen na monsternamen voor het kwalitatieve resultaat zijn in tabel 10 samengevat. Het risico van partus binnen de navolgende 7 en 14 dagen bij symptomatische vrouwen met negatieve fFN-testuitslag bedroeg respectievelijk 0,9% en 1,7%.

Tabel 10. Risico van vroeggeboorte op basis van kwalitatief foetaal-fibronectineresultaat

fFN-concentratie	N (%)	Partus ≤ 7 dagen	Partus ≤ 14 dagen
Negatief	231 (77,3%)	0,9%	1,7%
Positief	68 (22,7%)	10,3%	19,7%

BIBLIOGRAFIE

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 isoferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597–9.
7. Wasmoe 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-cassetteset

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.

TECHNISCHE ONDERSTEUNING EN BESTELINFORMATIE

UITSLUITEND VS/CANADA

Tel.: 1-888-PRETERM (1-888-773-8376)

Fax: 1-508-229-2795

ALLE OVERIGE LANDEN

Neem contact op met de Hologic-vertegenwoordiger in uw regio of bel:

Tel.: 00800 800 29892

Ga voor aanvullende contactinformatie naar www.ffntest.com

© 2016 Hologic, Inc. Alle rechten voorbehouden.

Hologic, PeriLynx, Rapid fFN, QCette en/of de bijbehorende logo's zijn handelsmerken en/of gedeponeerde handelsmerken van Hologic, Inc. en/of dochterbedrijven van deze onderneming in de Verenigde Staten en/of andere landen. Alle andere handelsmerken, gedeponeerde handelsmerken en productnamen zijn het eigendom van hun respectievelijke eigenaren.



Niet opnieuw gebruiken



Houdbaar tot



Lotnummer



Catalogusnummer



Fabrikant



Gemachtigde in de Europese Unie



Medisch hulpmiddel voor *in-vitro*diagnostiek



Temperatuurlimiet: 15 °C – 30 °C



Raadpleeg de gebruiksaanwijzing



Kalibratiecode



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



Hologic Ltd. • Heron House, Oaks Business Park, Crewe Road, Wythenshawe,
Manchester, M23 9HZ UK • +44 (0)161 946 2206

RapidfFN
10Q Cassette