

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

REF PRD-01018

Nur für die *In-vitro*-Diagnostik  
Bei Raumtemperatur lagern (15 °C bis 30 °C / 59 °C bis 86 °C)



**Anwendung nur durch ausgebildetes medizinisches Personal.**

## VERWENDUNGSZWECK

Die Rapid fFN® 10Q Kasette zur Verwendung im PeriLynx™ oder Rapid fFN® 10Q System (der Rapid fFN 10Q Test) ist ein In-vitro-Diagnostikum zur quantitativen Ermittlung von fetalem Fibronectin in zervikovaginalen Sekreten, das die schnelle Beurteilung des Frühgeburtsrisikos in  $\leq 7$  oder  $\leq 14$  Tagen nach der zervikovaginalen Probenentnahme bei schwangeren Frauen mit Anzeichen und Symptomen von vorzeitigen Frühwehen, intakten amniotischen Membranen und einer minimalen Dilatation der Zervix ( $< 3$  cm) unterstützt, wobei die Probenentnahme zwischen der 22. SSW +0 Tage und der 35. SSW +6 Tage erfolgt.

Der Rapid fFN® 10Q Test ist außerdem für die schnelle Beurteilung des Frühgeburtsrisikos vor der 34. SSW +0 Tage bei schwangeren Frauen mit Anzeichen und Symptomen von vorzeitigen Frühwehen, intakten amniotischen Membranen und einer minimalen Dilatation der Zervix ( $< 3$  cm) indiziert, wobei die Probenentnahme zwischen der 22. SSW +0 Tage und der 33. SSW +0 Tage erfolgt.

Der Rapid fFN® 10Q Test ist außerdem für die schnelle Beurteilung des Frühgeburtsrisikos vor der 30. SSW, vor der 34. SSW und vor der 37. SSW bei schwangeren Frauen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko indiziert, wobei die Probenentnahme zwischen der 22. SSW +0 Tage und der 27. SSW +6 Tage erfolgt. Frauen mit Frühgeburtsrisiko:

- Frühgeburt oder vorzeitiger Blasensprung vor der 37. SSW
- Frühere spontane Fehlgeburt im zweiten Trimester
- Frühere Gebärmutterhalsoperation mit Schlinge [LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), LEEP (Loop Electrical Excision Procedure), Laser- oder Konusexzision]
- Zufallsbefund einer Zervixlänge von 25 mm oder weniger in der vorliegenden Schwangerschaft

Der Rapid fFN 10Q Test stellt eine bedeutende und dringend notwendige Verbesserung der Behandlung von vorzeitigen Wehen dar, welche zu einer Frühgeburt führen können.

## KONTRAINDIKATIONEN

Der Rapid fFN 10Q Test sollte nicht bei Frauen mit einem oder mehreren der folgenden Merkmale verwendet werden:

- Fortgeschrittene zervikale Dilatation ( $\geq 3$  cm)
- Riss der amniotischen Membranen
- Zervikale Cerclage
- Mäßige oder starke vaginale Blutungen

Normalerweise kommt es sofort zu einer Geburt, wenn die zervikale Dilatation 3 Zentimeter überschreitet oder die amniotischen Membranen gerissen sind. Zusätzliche Diagnostiktests sind normalerweise nicht notwendig, um das Risiko bei Frauen mit einer fortgeschrittenen zervikalen Dilatation oder einem Riss der amniotischen Membranen zu bestätigen. Eine mäßige oder starke vaginale Blutung ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine Frühgeburt und kann mit anderen schweren geburtshilflichen oder medizinischen Problemen in Verbindung stehen. Die klinische Behandlung sollte sich auf die Identifizierung des Ursprungs der Blutung anstatt auf die Beurteilung des Geburtsrisikos konzentrieren. Derzeit stehen keine ausreichenden Informationen zum Verhältnis zwischen einer vaginalen fFN-Expression und einer Geburt bei Frauen mit einer zervikalen Cerclage zur Verfügung.

## ZUSAMMENFASSUNG UND ERKLÄRUNG DES TESTS

Jedes Jahr werden weltweit etwa 15 Mio. Kinder zu früh geboren. Frühgeburten, die von der Weltgesundheitsorganisation als Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche definiert sind, sind für einen Großteil der nicht chromosomalen perinatalen Morbidität und Mortalität verantwortlich (1). Symptome einer bevorstehenden Frühgeburt sind Geburtswehen, Änderungen des vaginalen Ausflusses, vaginale Blutung, Rückenschmerzen, Unbehagen im Unterleib, Beckendruck und Krämpfe. Zu den diagnostischen Methoden zur Identifizierung einer bevorstehenden Frühgeburt gehören die Überwachung der Gebärmutteraktivität, eine Palpationsuntersuchung der Zervix und die Messung der Zervixlänge durch transvaginalen Ultraschall, wodurch die Größenverhältnisse der Zervix ermittelt werden können. Diese Methoden haben ihre Grenzen, da eine minimale Dilatation der Zervix ( $< 3$  cm) und eine Gebärmutteraktivität normalerweise anzutreffen sind und es sich hierbei nicht unbedingt um eine Diagnose einer bevorstehenden Frühgeburt handelt (2, 3, 4). Eine transvaginale Ultraschallausrüstung steht eventuell nicht immer zur Verfügung und die Genauigkeit der zervikalen Längenmessung ist abhängig von den jeweiligen Fähigkeiten (5). Obwohl mehrere biochemische Serummarker untersucht wurden, kommt keiner davon für die praktische klinische Anwendung in Frage (6, 7, 8).

*RapidfFN*  
10Q Cassette

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

Fetales Fibronectin (fFN), eine Isoform von Fibronectin, ist ein komplexes adhäsives Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 500.000 Dalton (9, 10). Matsuura und Mitarbeiter haben einen monoklonalen Antikörper namens FDC-6 beschrieben, der insbesondere III-CS erkennt, den Bereich, der die fetale Isoform von Fibronectin definiert (9, 10). Immunhistochemische Studien der Plazenta haben gezeigt, dass fFN auf die extrazelluläre Matrix des Bereichs beschränkt ist, der die Verbindung von maternaler und fetaler Schicht innerhalb der Gebärmutter definiert (2, 11).

Das fetale Fibronectin ist in zervikovaginalen Sekreten bei Frauen während der Schwangerschaft durch einen Immunassay mit monoklonalen Antikörpern nachweisbar. Die Verbindung zwischen steigenden fFN-Mengen im Vaginalsekret und einem erhöhten Frühgeburtsrisiko ist hinreichend dokumentiert (12, 13, 14, 15).

## TESTPRINZIPIEN

Die Rapid fFN 10Q Kassette ist ein immunchromatographischer Lateral-Flow-Festphasen-Assay. Die zervikovaginale Probe wird in eine Pufferlösung entnommen und 200 µl der Probe werden in die dafür vorgesehene Vertiefung der Rapid fFN 10Q Kassette gegeben. Die zervikovaginalen Proben fließen von einer absorbierenden Fläche mittels Kapillarwirkung über eine Nitrozellulose-Membran durch eine Reaktionszone mit an blauen Mikrosphären konjugierten monoklonalen Anti-fFN-Maus-Antikörpern (Konjugat). Das in der Membran eingebettete Konjugat wird durch den Fluss der Probe mobilisiert. Die Probe fließt dann durch einen Bereich mit polyklonalen Anti-Human-Fibronectin-Ziegenantikörpern, der die Fibronectin-Konjugatkomplexe bindet. Der Rest der Probe fließt durch einen Bereich mit polyklonalen Anti-Maus-IgG-Ziegenantikörpern, der die nicht gebundenen Fibronectin-Konjugatkomplexe bindet und damit eine Kontrolllinie erzeugt. Nach 7 Minuten Reaktionszeit werden die Stärken der Testlinie und der Kontrolllinie mit dem Analysator gemessen. Die gemessene Stärke der Probe wird automatisch mithilfe des Kalibrierungscodes ausgewertet, der für jede Kassettecharge festgelegt wird. Das Testergebnis wird innerhalb von 10 Minuten nach der Probenzugabe angezeigt.

**Hinweis:** In dieser Gebrauchsanleitung bezieht sich der Begriff „Analysator“ entweder auf den PeriLynx Analysator oder den Rapid fFN 10Q Analysator. Soweit nicht anders vermerkt sind die Anweisungen zum Gebrauch der Rapid fFN 10Q Kassetten dieselben wie für die beiden Analysatoren.

## VORSICHTSMASSNAHMEN UND WARNHINWEISE

**Hinweis: Proben bei 2 °C bis 25 °C oder gefroren transportieren. Proben sind bei Raumtemperatur bis zu acht (8) Stunden lang stabil. Proben, die nicht innerhalb von 8 Stunden nach der Entnahme getestet werden, müssen zwischen 2 °C und 8 °C gekühlt gelagert und innerhalb von drei (3) Tagen nach Entnahme getestet werden oder eingefroren und innerhalb von drei (3) Monaten nach Entnahme getestet werden, um eine Zersetzung des Analyts zu vermeiden. Gefrorene Proben können wie unten beschrieben getestet werden (nur einmaliges Einfrieren und Wiederauftauen).**

1. Nur für die *In-vitro*-Diagnostik.
2. Die Testergebnisse können nicht durch Sichtprüfung ausgewertet werden, sondern müssen mit dem Analysator ausgewertet werden.
3. **Keine Glasröhrchen oder Glaspipetten verwenden, da sich fetales Fibronectin (fFN) an Glas bindet. Röhrchen und Pipetten aus Polypropylen oder Polyethylen sind zulässig.**
4. **Kassetten nicht über ihr Verfallsdatum hinaus verwenden.**
5. Kassetten vorsichtig handhaben; Membranmaterial in der Rapid fFN 10Q Kassette nicht berühren, kratzen oder komprimieren.
6. Das zur Vorbereitung der Kontrollen verwendete Ausgangsmaterial ist menschlichen Ursprungs. Die Spender wurden unter Verwendung etablierter Methoden negativ auf HIV 1, HIV 2 sowie auf Hepatitis-C-Antikörper und Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) getestet. Keine derzeit bekannte Testmethode kann mit Sicherheit garantieren, dass kein HIV, Hepatitis-C-Virus, Hepatitis-B-Virus oder ein anderer infektiöser Erreger vorliegt. **Mit Kontrollen und allen Patientenproben wie mit potentiell infektiösem Material umgehen.**
7. Im Bereich des Daumengriffs der Kassette können Etiketten (z. B. Barcode-Etiketten) angebracht werden. Etiketten nicht auf Bereichen der Kassette anbringen, die in den Analysator eingeführt werden.
8. Jede Kassette ist ein Einmalprodukt. Nicht zur Wiederverwendung.
9. Für jede Kontrolle oder Patientenprobe eine neue Pipettenspitze verwenden.

## LAGERUNG

Die Rapid fFN 10Q Kassette sollte bei Raumtemperatur (15 °C bis 30 °C / 59 °F bis 86 °F) gelagert werden.

## STABILITÄT

Die Haltbarkeit der Rapid fFN 10Q Kassette beträgt 18 Monate ab Herstellungsdatum. Ungeöffnete Kassetten können bis zum Verfallsdatum verwendet werden, das auf dem Folienbeutel und auf dem Karton der verpackten Kassetten aufgedruckt ist. Nachdem der Folienbeutel geöffnet wurde, sollte die Rapid fFN 10Q Kassette umgehend verwendet werden.



# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

## **IM LIEFERUMFANG ENTHALTENES MATERIAL**

Rapid fFN 10Q Kassettenkit (einschließlich 26 Kassetten und Packungsbeilage)

## **NICHT IM LIEFERUMFANG ENTHALTENES MATERIAL**

1. PeriLynx Analysator, Drucker, Gebrauchsanleitung und PeriLynx QCette  
oder  
Rapid fFN 10Q Analysator, Drucker, Gebrauchsanleitung und Rapid fFN 10Q QCette
2. Rapid fFN Kontrollkit
3. 200- $\mu$ l-Pipette

## **PROBENENTNAHME**

Das Hologic Rapid fFN® Probenentnahmekit zum Testen auf fetales Fibronektin ist das einzige Probenentnahmesystem, das hierfür geeignet ist. Für eine vollständige Anleitung siehe Packungsbeilage des Probenentnahmekits

## **VERFAHREN**

### **Durchführung einer Analysator-Qualitätskontrolle**

Die QCette des Analysators verwenden, um die ordnungsgemäße Funktion des Analysators zu gewährleisten. Für eine vollständige Anleitung siehe Packungsbeilage der PeriLynx QCette oder Rapid fFN 10Q QCette.

### **Einstellung der Kalibrierung für eine Rapid fFN 10Q Kassettencharge**

Im Hauptmenü des Analysators „Enter New Calibration Code“ (Neuen Kalibrierungscode auswählen) oder „SET CALIBRATION“ (Einstellung der Kalibrierung) auswählen und die erforderlichen Informationen eingeben (Benutzer-ID, Kassettenchargennummer und Kalibrierungscode). Die Kassettenchargennummer befindet sich auf dem Kassettenbeutel und auf dem Kassettenkarton. Der Kalibrierungscode befindet sich auf dem Kassettenkarton. Für Einzelheiten siehe Gebrauchsanleitung des Analysators. Der Kalibrierungscode muss für jede zum Testen verwendete Rapid fFN 10Q Kassettencharge eingestellt werden.

### **Probenvorbereitung**

**Hinweis:** Mit Transportröhrchen und allen Patientenproben wie mit potentiell infektiösem Material umgehen.

1. Alle Probenröhrchen vor dem Testen auf Raumtemperatur bringen.
2. Das Probenröhrchen vor Entfernung des Tupfers vorsichtig mischen.
3. Den Verschluss des Probenröhrchens und des Tupferbausatzes öffnen. Der Tupferschaft sollte im Verschluss stecken. Durch Rollen der Tupferspitze gegen das Innere des Röhrchens soviel Flüssigkeit wie möglich aus dem Tupfer herauspressen. Den gebrauchten Tupfer gemäß dem ordnungsgemäßen Umgang mit biogefährlichem Material entsorgen.

### **Patientenproben testen**

1. Patientenproben entsprechend dem Abschnitt „Probenvorbereitung“ vorbereiten. Die Patientenprobe vor dem Testen mischen.
2. Eine Rapid fFN 10Q Kasette aus dem Folienbeutel nehmen.
3. Im Hauptmenü des Analysators „Test Patient“ (Patiententest) auswählen und die erforderlichen Informationen eingeben, bis der Analysator zum Einlegen der Kasette auffordert.
4. Legen Sie die Kasette in den Analysator ein und drücken Sie auf „Next“ (Weiter) oder „ENTER“.
5. Bei Aufforderung durch den Analysator 200  $\mu$ l der Patientenprobe in die dafür vorgesehene Vertiefung der Rapid fFN 10Q Kasette pipettieren. Sofort auf „Start Test“ (Test starten) oder „ENTER“ drücken, um den Analysator zu aktivieren.
6. Der Analysator beginnt mit einem Countdown: 7 Minuten für die Inkubation und 2–3 Minuten für die Analyse der Kasette.
7. Die fFN-Konzentration wird angezeigt.

### **Interpretation der Ergebnisse**

Die fFN-Konzentrationsergebnisse geben die Konzentration von fFN in den klinischen Proben an. Quantitative fFN Untersuchungsergebnisse werden in Einheiten von ng/ml angegeben und das Ergebnis wird mittels gereinigtem fFN und einer A280-Messung mit  $\epsilon = 1,28 (16)$  vereinheitlicht. Das Ergebnis lautet INVALID (ungültig), wenn der Test nicht den internen Qualitätskontrollen entspricht. Siehe „Qualitätskontrollverfahren“ unten.

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

## QUALITÄTSKONTROLLVERFAHREN

Zur aktuellen guten Laborpraxis zählt die tägliche Verwendung und Dokumentation entweder von Flüssigkontrollen oder von elektronischen (internen) Kontrollen, um zu gewährleisten, dass sich die Kalibrierung des Diagnostikums innerhalb der zulässigen Grenzen befindet.

Das Rapid fFN Kontrollkit enthält zwei Flüssigkontrollen: Eine Rapid fFN Negativ-/Level-1-Kontrolle und eine Rapid fFN Positiv-/Level-2-Kontrolle. Diese Kontrollen werden zur Überwachung der Leistung der Rapid fFN 10Q Kassette empfohlen. Es wird empfohlen, die Kontrollen jeweils einmal zu verwenden, wenn eine neue Charge oder eine neue Lieferung empfangen wird oder immer dann, wenn Unsicherheit über die Kassetten besteht. Der Kontrolltest kann häufiger, in Übereinstimmung mit Ihren vor Ort geltenden Anforderungen, durchgeführt werden. Eine Abweichung von der empfohlenen Häufigkeit der Qualitätskontrolltests muss vom Labor bestätigt werden. Wenn die Kontrollkriterien nicht erfüllt werden, die Patientenproben erst dann testen, wenn zulässige Ergebnisse erzielt werden. Für eine vollständige Anleitung siehe Packungsbeilage des Rapid fFN Kontrollkits.

Die Analysator QCette ist ein Instrument zur Qualitätskontrolle, das überprüft, ob der Analysator innerhalb seiner Spezifikationen funktioniert. Die QCette ist eine Kopie der Kassette, die eine Membran mit aufgedruckten Test- und Kontrolllinien enthält, die der Analysator lesen kann. Es werden zwei verschiedene Reaktionsstufen mit diesem Qualitätskontrollgerät gemessen. Eine vollständige Anleitung finden Sie in der Packungsbeilage der QCette des Analysators.

Interne Kontrollen überwachen alle Teile des Analysator-Systems und werden bei jedem Test automatisch durchgeführt. Diese internen Kontrollen prüfen Folgendes:

1. einen Schwellenwert des Signals in der Verfahrenskontrollposition,
2. einen geeigneten Probefluss durch die Rapid fFN 10Q Kassette,
3. das Ausbleiben einer Konjugataggregation (Cassette QC: Pass/Fail (Kassetten-QK: Bestanden/Nicht bestanden)),
4. ordnungsgemäße Funktion der Analysatorhardware (Analyzer QC: Pass/Fail (Analysator-QK: Bestanden/Nicht bestanden)).

Das Ergebnis ist ungültig, wenn der Test nicht den internen Qualitätskontrollen entspricht.

- Das Testergebnis INVALID (ungültig), ausgelöst durch einen Kassetten-QK-Fehler, kann auftreten, wenn das aufgetragene Probenvolumen mehr oder weniger als 200 µl beträgt. Bei einem ungültigen Testergebnis den Test mit 200 µl einer zusätzlichen Probe auf einer neuen Kassette wiederholen. Wenn das Problem weiterhin besteht, weitere Informationen in der Gebrauchsanleitung des Analysators nachschlagen oder den technischen Kundendienst verständigen.
- Ein ungültiges Testergebnis aufgrund eines Kassetten-QK-Fehlers kann auch auftreten, wenn eine anormale Flussrate durch die Kassettenmembran vorliegt. Dies kann auf bestimmte Merkmale innerhalb der Probe zurückzuführen sein. Sehr schleimige Proben und mit Gleitmitteln, Seifen, Desinfektionsmitteln oder Cremes verunreinigte Proben können dieses Problem hervorrufen. Die Proben auf einer neuen Kassette testen. Wenn das Problem weiterhin besteht, den Arzt kontaktieren und eine neue Probenentnahme in 24 Stunden anfordern.
- Ein ungültiges Testergebnis aufgrund eines Analysator-QK-Fehlers kann auftreten, wenn beim Analysator eine Funktionsstörung besteht. Schalten Sie den Analysator aus und wieder an, um das System neu hochzufahren. Den Durchlauf mit der QCette wiederholen. Wenn die QCette fehlschlägt, den technischen Kundendienst verständigen. Wenn die QCette einen Fehler anzeigt, den technischen Kundendienst verständigen. Wenn das QCette-Ergebnis gültig ist, den Test mit 200 µl einer zusätzlichen Probe auf einer neuen Kassette wiederholen. Wenn das Problem weiterhin besteht, weitere Informationen in der Gebrauchsanleitung des Analysators nachschlagen oder den technischen Kundendienst verständigen.

## EINSCHRÄNKUNGEN

Das Testergebnis von Rapid fFN 10Q sollte nicht als absoluter Beweis angesehen werden, dass eine Entwicklung gegeben ist, die zu einer Frühgeburt führt, oder nicht. Die fFN-Konzentration kann durch eine zervikale Störung beeinflusst werden, die durch Ereignisse wie z. B. Geschlechtsverkehr, eine Palpationsuntersuchung der Zervix oder eine vaginale Ultraschalluntersuchung ausgelöst wurden. Das Testergebnis von Rapid fFN 10Q sollte immer in Zusammenhang mit Informationen, die sich aus der klinischen Untersuchung der Patientin ergeben, und anderen Diagnostikverfahren, wie z. B. zervikale mikrobiologische Kulturen, Untersuchung der Gebärmutteraktivität und Beurteilung anderer Risikofaktoren, verwendet werden.

- **Die Testergebnisse können nicht durch Sichtprüfung ausgewertet werden, sondern müssen mit dem Analysator ausgewertet werden.**
- Eine Veränderung des hier beschriebenen Untersuchungsprotokolls kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen.
- Die Untersuchung wurde für Proben aus der Fornix posterior der Vagina optimiert. Aus anderen Bereichen stammende Proben sollten nicht verwendet werden.
- Untersuchungsinterferenzen durch eine der folgenden Komponenten können nicht ausgeschlossen werden: Spülungen, weiße Blutkörperchen, rote Blutkörperchen, Bakterien und Bilirubin.
- Infektionen konnten als störender Faktor bei der Bestimmung des Frühgeburtsrisikos nicht ausgeschlossen werden.
- Untersuchungsinterferenzen durch Sperma können nicht ausgeschlossen werden. Proben sollten erst ab 24 Stunden nach Geschlechtsverkehr entnommen werden. Dennoch ist ein fFN-Testergebnis von < 10 ng/ml auch dann gültig, wenn Patientinnen in den vorhergegangenen 24 Stunden Geschlechtsverkehr hatten.

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

- Proben sollten vor einer Palpationsuntersuchung der Zervix oder einer vaginalen Ultraschalluntersuchung entnommen werden. Eine Manipulation der Zervix kann zu fälschlicherweise erhöhten fFN-Ergebnissen führen.
- Patienten mit vermuteter oder diagnostizierter Plazentalösung, Plazenta praevia oder mäßiger bzw. starker vaginaler Blutung sollten nicht getestet werden.
- Das Testen einer Probe, die Blut enthält, kann zu fälschlicherweise erhöhten fFN-Ergebnissen führen. Dennoch ist ein fFN-Testergebnis von < 10 ng/ml gültig.
- Die mit der fFN-Konzentration zusammenhängenden Leistungsdaten gelten nur für schwangere Frauen mit Anzeichen und Symptomen von Frühwehen. Es wurde kein Zusammenhang zwischen den Leistungsdaten und dem fFN-Konzentrationswert bei zu diesem Zeitpunkt asymptomatischen Frauen hergestellt.

## ERWARTETE WERTE

### Population mit Symptomatik

In Großbritannien wurde von Oktober 2010 bis April 2012 eine multizentrische Studie durchgeführt, um den Nutzen der fFN-Konzentration bei der Einschätzung des Frühgeburtsrisikos zu bewerten. An dieser prospektiven, verblindeten Beobachtungsstudie nahmen 300 symptomatische Frauen mit Einlingsschwangerschaft teil, denen zwischen der 22. SSW + 0 Tage und der 35. SSW + 6 Tage Proben entnommen wurden (15). Unter den Frauen mit Anzeichen und Symptomen von Frühwehen korrelierte die steigende fFN-Konzentration, die in zwischen der 22. SSW + 0 Tage und der 35. SSW + 6 Tage entnommenen, zervikovaginalen Proben gemessen wurde, mit dem Geburtrisiko innerhalb von ≤ 7 Tagen oder ≤ 14 Tagen nach der Probenentnahme. Ebenso korrelierte eine steigende fFN-Konzentration in Proben, die zwischen der 22. SSW + 0 Tage und der 33. SSW + 0 Tage entnommen wurden, mit einem höheren Geburtrisiko vor der 34. SSW + 0 Tage.

Das Geburtrisiko innerhalb der nächsten 7 Tage bzw. innerhalb der nächsten 14 Tage nach der Probenentnahme und das Geburtrisiko vor der 34. SSW + 0 Tage ist in Tabelle 1 abgebildet. Das Risiko steigt mit zunehmender fFN-Konzentration.

**Tabelle 1. Stratifikation des Frühgeburtsrisikos nach fFN-Konzentration**

fFN-Konzentration	N (%)	Geburt ≤ 7 Tage	Geburt ≤ 14 Tage	Geburt vor SSW 34 +0 Tage
< 10 ng/ml	170 (57 %)	1 %	1,8 %	1,5 %
10 bis 49 ng/ml	62 (21 %)	0 %	1,6 %	8,2 %
50 bis 199 ng/ml	41 (14 %)	0 %	7,7 %	11,5 %
200 bis 499 ng/ml	14 (5 %)	14 %	29 %	33 %
≥ 500 ng/ml	13 (4 %)	38 %	46 %	75 %

Die fFN-Konzentration entspricht verschiedenen relativen Risikostufen zu bestimmten Geburtszeitpunkten, wie in Tabelle 2 dargestellt. Das relative Risiko steigt mit zunehmender fFN-Konzentration.

**Tabelle 2. Relatives Frühgeburtsrisiko<sup>1</sup> geschichtet nach fFN-Konzentration**

fFN-Konzentration	N (%)	Geburt ≤ 7 Tage	Geburt ≤ 14 Tage	Geburt vor SSW 34 +0 Tage
< 10 ng/ml	170 (57 %)	—	—	—
10 bis 49 ng/ml	62 (21 %)	0,0	0,9	5,6 <sup>3</sup>
50 bis 199 ng/ml	41 (14 %)	0,0	4,3	7,9 <sup>4</sup>
200 bis 499 ng/ml	14 (5 %)	12,1 <sup>2</sup>	16,1 <sup>2</sup>	22,8 <sup>4</sup>
≥ 500 ng/ml	13 (4 %)	32,5 <sup>4</sup>	26,0 <sup>2</sup>	51,3 <sup>4</sup>

1. Relatives Risiko verglichen mit fFN < 10 ng/ml  
2. Chi-Quadrat, p < 0,01  
3. Chi-Quadrat, p < 0,05  
4. Chi-Quadrat, p < 0,001

Die oben genannten, mit der fFN-Konzentration zusammenhängenden Leistungsdaten gelten nur für schwangere Frauen mit Anzeichen und Symptomen von Frühwehen.

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

## Population mit hohem Risiko

In Großbritannien wurde von Oktober 2010 bis September 2013 eine multizentrische Studie durchgeführt, um den Nutzen der fFN-Konzentration bei der Einschätzung des Frühgeburtsrisikos zu bewerten. An dieser prospektiven, verblindeten Beobachtungsstudie nahmen 1448 Frauen mit hohem Risiko mit Einlingschwangerschaft teil, denen zwischen der 22. SSW +0 Tage und der 27. SSW +6 Tage Proben entnommen wurden (17). Zu dieser Population gehörten Patientinnen mit einer Frühgeburt oder vorzeitigem Blasensprung vor der 37. SSW, Patientinnen mit einer spontanen Fehlgeburt im zweiten Trimester in der Anamnese, Patientinnen mit einer Gebärmutterhalsoperation mit Schlinge [LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone), LEEP (Loop Electrical Excision Procedure), Laser- oder Konusexzision] in der Anamnese und Patientinnen mit einem Zufallsbefund einer Zervixlänge von 25 mm oder weniger in der vorliegenden Schwangerschaft. Unter Frauen mit hohem Frühgeburtsrisiko korrelierte eine steigende fFN-Konzentration in Proben, die zwischen der 22. SSW +0 Tage und der 27. SSW +6 Tage entnommen wurden, mit einem höheren Geburtsrisiko vor der 30., 34. und 37. SSW.

**Tabelle 3. Rate spontaner Frühgeburten bei asymptomatischen Frauen mit hohem Risiko gemäß den Kategorien zur quantitativen Bestimmung von fetalem Fibronektin**

fFN-Kategorie (ng/ml)	n (%)	sPTB < 30. SSW n (%)	sPTB < 34. SSW n (%)	sPTB < 37. SSW 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)
<b>Gesamt**</b>	1448 (100)	45 (3,1)	101 (7,0)	200 (13,8)

\* Alle Vergleiche für jeden Endpunkt der Schwangerschaft sind statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ), mit Ausnahme von 10–49 ng/ml gegenüber 50–199 ng/ml und 200–499 gegenüber  $\geq 500+$  ( $p > 0,1$  für alle Endpunkte der Schwangerschaft).

\*\* Frauen mit iatrogenen Geburten vor der analysierten Schwangerschaft wurden ausgeschlossen (n=7 < 30 Wochen, n=15 < 34 Wochen, n=41 < 37 Wochen).

**Tabelle 4. Prognose spontaner Frühgeburten vor der 30. SSW bezüglich des quantitativen Schwellenwerts von fetalem Fibronektin (n=1441)**

Vorhersagbare Variable (95 % KI)	Schwellenwert für fetales Fibronektin (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitivität (%)	77,8 (62,9–88,8)	60,0 (44,3–74,3)	46,7 (31,7–62,1)	17,8 (8,0–32,1)
Spezifität (%)	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-Bereich	0,81 (0,73–0,89)			

NPV: negativer Vorhersagewert (Negative Predictive Value)  
 PPV: positiver Vorhersagewert (Positive Predictive Value)  
 LR: Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio)  
 ROC: Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Curve)

**Rapid fFN® 10Q Kassettenkit**
**Tabelle 5. Prognose spontaner Frühgeburten vor der 34. SSW bezüglich des quantitativen Schwellenwerts von fetalem Fibronektin (n=1433)**

Vorhersagbare Variable (95 % KI)	Schwellenwert für fetales Fibronektin (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitivität (%)	73,3 (63,5–81,6)	46,5 (36,5–56,7)	28,7 (20,1–38,6)	9,9 (4,9–17,5)
Spezifität (%)	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-Bereich	0,78 (0,73–0,84)			
<p>*Alle Vergleiche für jeden Endpunkt der Schwangerschaft sind statistisch signifikant (<math>p &lt; 0,01</math>), mit Ausnahme von 10–49 ng/ml gegenüber 50–199 ng/ml und 200–499 gegenüber <math>\geq 500+</math> (<math>p &gt; 0,1</math> für alle Endpunkte der Schwangerschaft).</p> <p>NPV: negativer Vorhersagewert (Negative Predictive Value)            PPV: positiver Vorhersagewert (Positive Predictive Value)            LR: Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio)            ROC: Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Curve)</p>				

**Tabelle 6. Prognose spontaner Frühgeburten vor der 37. SSW bezüglich des quantitativen Schwellenwerts von fetalem Fibronektin (n=1407)**

Vorhersagbare Variable (95 % KI)	Schwellenwert für fetales Fibronektin (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Sensitivität (%)	59,3 (52,1–66,2)	34,7 (27,1–41,7)	18,6 (13,4–24,7)	5,5 (2,8–9,7)
Spezifität (%)	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-Bereich	0,70 (0,66–0,75)			
<p>NPV: negativer Vorhersagewert (Negative Predictive Value)            PPV: positiver Vorhersagewert (Positive Predictive Value)            LR: Wahrscheinlichkeitsverhältnis (Likelihood Ratio)            ROC: Grenzwertoptimierungskurve (Receiver Operating Curve)</p>				

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

**Tabelle 7. Relatives Risiko spontaner Frühgeburten bezüglich der quantitativen Konzentration von fetalem Fibronektin**

fFN-Kategorie (ng/ml)	sPTB < 30. SSW RR	sPTB < 34. SSW RR	sPTB < 37. SSW 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: Relatives Risiko

## LEISTUNGSMERKMALE

### Präzision

Die Präzision innerhalb eines Tages und die Gesamtpräzision wurden durch Testen von zwei Konzentrationen von Kontrollmaterial bestimmt, das fetales Fibronektin enthielt. Die Studie wurde auf drei Kassettenchargen durchgeführt und drei Wochen lang getestet. Pro Charge wurden zehn Kopien sechs Mal mit verschiedenen Kombinationen von Rapid fFN 10Q Analysatoren getestet. Die Präzisionsergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

**Tabelle 8. Präzision**

Präzision innerhalb eines Tages	Konzentration 1 (53 ng/ml)	Konzentration 2 (156 ng/ml)
Charge 1		
N	10	10
Durchschnitt	54	170
SD	3,1	12,4
CV (%)	5,8	7,3
Charge 2		
N	10	10
Durchschnitt	55	167
SD	3,1	11,0
CV (%)	5,7	6,6
Charge 3		
N	10	10
Durchschnitt	53	163
SD	3,1	11,5
CV (%)	5,9	7,1
Gesamtpräzision		
N	180	180
Durchschnitt	54	167
SD	3,2	12,5
CV (%)	5,9	7,5

### Genauigkeit

Die Genauigkeit des Rapid fFN 10Q Systems wurde durch Testen von zwei Konzentrationen von Kontrollmaterial bestimmt, das bekannte

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

Mengen von fetalem Fibronektin auf drei Kassettenchargen enthielt. Die Genauigkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9. Genauigkeit**

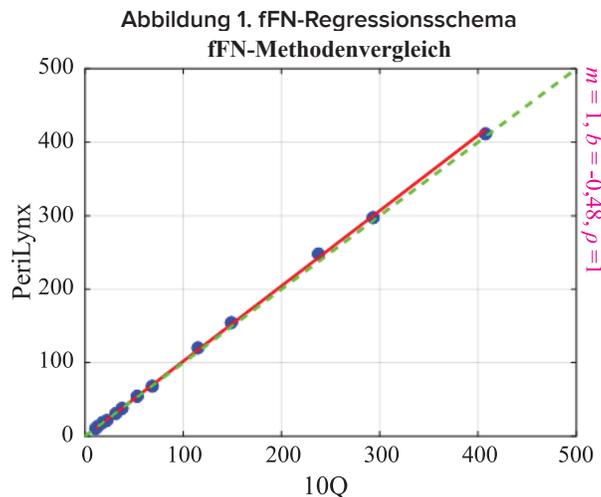
Kassettenchargennummer	[fFN] (ng/ml)	Rapid fFN 10Q System (ng/ml)	Genauigkeit (%)
Charge 1	53	54	98,1
Charge 2	53	55	96,2
Charge 3	53	53	100
Charge 1	156	170	91,0
Charge 2	156	167	92,9
Charge 3	156	163	95,5

Ähnliche Präzisions- und Genauigkeitsdaten wurden bei der Durchführung des Rapid fFN 10Q Tests auf dem PeriLynx System erzielt.

### Vergleichsstudie

Es wurde eine Methodenvergleichsstudie durchgeführt, um die Gleichwertigkeit der quantitativen Messung der fFN-Konzentration mit der Rapid fFN 10Q Kassette gegenüber dem PeriLynx System und dem Rapid fFN 10Q System zu demonstrieren. Es wurden Lösungen mit einer Reihe von fFN-Konzentrationen zubereitet und als Replikate auf mehreren PeriLynx Systemen und mehreren Rapid fFN 10Q Systemen geprüft. Es wurden dreizehn (13) fFN-Konzentrationen auf jeweils zehn (10) PeriLynx Systemen und Rapid fFN 10Q Systemen geprüft, und pro Analysator wurden sechs (6) Replikatmessungen vorgenommen.

Die folgende Tabelle zeigt die Daten der Studie. Die „10Q“-Achse zeigt die fFN-Konzentrationen in ng/ml, die auf dem Rapid fFN 10Q System gemessen wurden (über Geräte und Replikate gemittelt), und die „PeriLynx“-Achse zeigt die gemittelten Ergebnisse für die gleiche, auf dem PeriLynx System gemessene Lösung.



Die Regressionsanalyse nach Deming berechnet die Neigung der Regressionslinie als 1,02 mit 95 % KI: 1,01 bis 1,04. Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass das PeriLynx System fFN-Messergebnisse liefert, die im Vergleich zu Ergebnissen des Rapid fFN 10Q Systems bei Verwendung des Rapid fFN 10Q Tests gleichwertig sind.

### Störsubstanzen

Es sollte darauf geachtet werden, dass weder Tupfer noch zervikovaginale Sekrete durch Gleitmittel, Seifen, Desinfektionsmittel oder Cremes (z. B. K-Y® Jelly Gleitmittel, vaginales Progesteron, Betadine® Desinfektionsmittel, Monistat® Creme) verunreinigt werden. Gleitmittel oder Cremes können die physikalische Absorption der Probe auf den Tupfer beeinträchtigen. Seifen oder Desinfektionsmittel können die Antikörper-Antigen-Reaktion beeinflussen.

Verschiedene Konzentrationen von pharmakologischen Wirkstoffen wurden Proben hinzugefügt, die etwa 0,015 µl/ml bis 0,080 µl/ml fFN enthielten, und dann dreifach getestet. Die hinzugefügten Wirkstoffe waren Ampicillin (bis zu 100 µg/ml), Cefalexin (bis zu 18 µg/ml), Dexamethason (bis zu 200 µg/ml), Erythromycin (bis zu 10 µg/ml), Gentamycin (bis zu 4 µg/ml), Magnesiumsulfat (bis zu 50 µg/ml), Oxytocin (bis zu 100 µg/ml), Prostaglandin E2 (bis zu 10 µg/ml), Ritodrin (bis zu 10 µg/ml) und Terbutalin (bis zu 100 µg/ml).

# Rapid fFN® 10Q Kassettenkit

## Frühere Softwareversion (1.0) des Rapid fFN 10Q Analysators

Eine frühere Version des Rapid fFN 10Q Analysators meldet neben der fFN-Konzentration positive und negative Ergebnisse. Wenn die fFN-Konzentration  $\geq 50$  ng/ml beträgt, ist das Ergebnis POSITIV. Wenn die fFN-Konzentration  $< 50$  ng/ml beträgt, ist das Ergebnis NEGATIV. Weitere Informationen zum quantitativen Ergebnis siehe Abschnitt „Erwartete Werte“ oben.

In Großbritannien wurde von Oktober 2010 bis April 2012 eine multizentrische Studie durchgeführt, um den Nutzen der fFN-Konzentration bei der Einschätzung des Frühgeburtsrisikos zu bewerten. An dieser prospektiven, verblindeten Beobachtungsstudie nahmen 300 symptomatische Frauen mit Einlingsschwangerschaft teil, denen zwischen der 22. SSW + 0 Tage und der 35. SSW + 6 Tage Proben entnommen wurden (15). Die Ergebnisse dieser Studie wurden unter Verwendung einer Obergrenze von 50 ng/ml qualitativ analysiert. Die Einschätzung des Geburtrisikos innerhalb der nächsten 7 bzw. innerhalb der nächsten 14 Tage nach Probenentnahme für das qualitative Ergebnis wird in Tabelle 10 zusammengefasst. Das Geburtrisiko innerhalb der nächsten 7 bzw. innerhalb der nächsten 14 Tage bei symptomatischen Frauen, die negativ auf fFN getestet wurden, lag bei 0,9 % bzw. 1,7 %.

**Tabelle 10. Frühgeburtsrisiko nach qualitativem Ergebnis von fetalem Fibronektin**

fFN-Konzentration	N (%)	Geburt $\leq 7$ Tage	Geburt $\leq 14$ Tage
Negativ	231 (77,3 %)	0,9 %	1,7 %
Positiv	68 (22,7 %)	10,3 %	19,7 %

## BIBLIOGRAPHIE

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. 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 Kassettenkit

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.

### **TECHNISCHER KUNDENDIENST UND BESTELLINFORMATIONEN**

#### **NUR USA UND KANADA**

Tel.: 1-888-PRETERM (1-888-773-8376)  
 Fax: 1-508-229-2795

#### **ALLE ANDEREN LÄNDER**

Wenden Sie sich an Ihren zuständigen Vertreter von Hologic oder setzen Sie sich telefonisch mit uns in Verbindung:  
 Tel.: 00800 800 29892

Weitere Kontaktinformationen finden Sie unter [www.ffntest.com](http://www.ffntest.com)

© 2016 Hologic, Inc. Alle Rechte vorbehalten.

Hologic, PeriLynx, Rapid fFN, QCette und/oder dazugehörige Logos sind Warenzeichen bzw. eingetragene Warenzeichen von Hologic, Inc. bzw. ihrer Tochtergesellschaften in den USA und/oder anderen Ländern. Alle anderen Warenzeichen, eingetragenen Warenzeichen und Produktnamen sind das Eigentum ihrer jeweiligen Inhaber.



Nicht zur Wiederverwendung



Verwendbar bis



Chargencode



Bestellnummer



Hersteller



Bevollmächtigter für die Europäische Gemeinschaft



Medizinprodukt zur *In-vitro*-Diagnostik



Temperaturbegrenzung: 15 °C bis 30 °C



Gebrauchsanweisung beachten



Kalibrierungscode



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