

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

REF PRD-01018

REF PRD-05607

Pouze k diagnostickému použití *in vitro*.
Uchovávejte při pokojové teplotě (15 až 30 °C / 59 až 86 °F).



Použití omezeno pouze na vyškolený zdravotnický personál.

ÚČEL POUŽITÍ

Kazeta Rapid fFN® 10Q pro systém PeriLynx™ nebo Rapid fFN® 10Q (test Rapid fFN 10Q) je diagnostický prostředek *in vitro* pro kvantitativní detekci fetálního fibronektinu v cervikovaginálních sekretech, který lze použít jako pomůcku k rychlému posouzení rizika předčasného porodu před ≤ 7 a ≤ 14 dny od doby odběru cervikovaginálního vzorku u těhotných žen se znaky a příznaky předčasného porodu, intaktními plodovými obaly a minimální dilatací děložního hrdla (< 3 cm), kterým byl vzorek odebrán mezi 22. týdnem, 0. dnem a 35. týdnem, 6. dnem těhotenství.

Test Rapid fFN® 10Q je dále indikován jako pomůcka k rychlému posouzení rizika předčasného porodu za méně než 34 týdnů, 0 dnů těhotenství u těhotných žen se známkami a příznaky předčasného porodu, intaktními plodovými obaly a minimální dilatací děložního hrdla (< 3 cm), kterým byl vzorek odebrán mezi 22. týdnem, 0. dnem a 33. týdnem, 0 dnem těhotenství.

Test Rapid fFN® 10Q je dále indikován k použití jako pomůcka k rychlému posouzení rizika předčasného porodu v období < 30 týdnů, < 34 týdnů a < 37 týdnů těhotenství u těhotných žen ohrožených předčasným porodem, kterým byl vzorek odebrán mezi 18. týdnem, 0. dnem a 27. týdnem, 6. dnem těhotenství. Mezi ženy s rizikem předčasného porodu patří pacientky s:

- PPTB nebo předchozí PROM < 37 týdnů;
- předchozí spontánní potrat v druhém trimestru;
- předchozí operace děložního hrdla [excize transformační zóny velkou kličkou (large loop excision of the transformation zone, LLETZ), elektrochirurgická excize kličkou (electrosurgical excision procedure, LEEP), laserová nebo kónická excize];
- náhodný nález délky děložního hrdla 25 mm nebo méně v prvním těhotenství.

Test Rapid fFN 10Q představuje významné a kriticky potřebné zlepšení schopnosti zvládat předčasné porodní bolesti, které mohou vést k předčasnému porodu.

KONTRAIKACE

Test Rapid fFN 10Q nepoužívejte u žen s jedním nebo více z následujících zdravotních stavů:

- pokročilá dilatace děložního hrdla (≥ 3 centimetry);
- ruptura plodových obalů;
- cerkláž děložního hrdla;
- středně silné nebo silné vaginální krvácení.

K porodu obvykle dochází bezprostředně, když je děložní hrdlo rozšířeno o více než 3 centimetry nebo v případě ruptury plodových obalů. Dodatečné diagnostické testování obvykle není nutné pro potvrzení rizika u žen s pokročilou dilatací děložního hrdla nebo rupturou plodových obalů. Středně silné nebo silné vaginální krvácení je nezávislým rizikovým faktorem předčasného porodu a může být spojeno s jinými závažnými porodními nebo zdravotními problémy. Klinická pozornost by měla být zaměřena spíše na identifikaci původu krvácení než na okamžité posouzení rizika porodu. V současnosti nejsou k dispozici dostatečné informace, pokud jde o souvislost exprese vaginálního fetálního fibronektinu s porodem u žen s cerkláží děložního hrdla.

SOUHRN A VYSVĚTLENÍ TESTU

Každý rok se na celém světě narodí předčasně přibližně 15 milionů dětí. Předčasný porod, definovaný Světovou zdravotnickou organizací jako porod před 37. týdnem těhotenství, je zodpovědný za většinu nechromozomální perinatální morbidity a mortality (1). Příznaky hrozícího předčasného porodu zahrnují děložní kontrakce, změnu vaginálního výtoky, vaginální krvácení, bolesti zad, bolesti břicha, tlak v pánevní oblasti a křeče. Diagnostické postupy pro identifikaci hrozícího předčasného porodu zahrnují monitorování děložní aktivity, digitální cervikální vyšetření a měření délky děložního hrdla pomocí transvaginálního ultrazvuku, který umožňuje odhad rozměrů děložního hrdla. Ukázalo se, že tyto metody jsou omezené, protože minimální dilatace děložního hrdla (< 3 centimetry) a aktivita dělohy se vyskytují normálně a nejsou nutně diagnostikou bezprostředního předčasného porodu (2, 3, 4). Transvaginální ultrazvukové zařízení nemusí být vždy dostupné a správnost měření délky děložního hrdla závisí na dovednosti (5). Doposud bylo vyhodnoceno několik biochemických markerů v séru, ale žádný z nich nebyl široce akceptován pro praktické klinické použití (6, 7, 8).

RapidfFN®
10Q Cassette

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Fetální fibronektin (fFN), izoforma fibronektinu, je komplexní adhezivní glykoprotein s molekulovou hmotností přibližně 500 000 daltonů (9, 10). Matsuura a spolupracovníci popsali monoklonální protilátku nazvanou FDC-6, která specificky rozpoznává III-CS, oblast definující fetální izoformu fibronektinu (9, 10). Imunohistochemické studie placenty ukázaly, že fFN je omezen na extracelulární matici oblasti vymezující spojnici mateřských a fetálních jednotek v děloze (2, 11).

Fetální fibronektin lze detekovat v cervikovaginálních sekretech žen během těhotenství pomocí imunoanalýzy na bázi monoklonální protilátky. Vztah mezi rostoucími hladinami fFN měřenými ve vaginální tekutině a zvýšeným rizikem předčasného porodu je dobře zdokumentován (12, 13, 14, 15).

PRINCIP TESTU

Kazeta Rapid fFN 10Q je kvantitativní laterální průtoková imunochromatografická analýza s pevnou fází. Cervikovaginální vzorek se extrahuje do pufru a do jamky pro aplikaci vzorku na kazetě Rapid fFN 10Q se nanese 200 µl vzorku. Vzorek proudí z absorpční vložky přes nitrocelulózovou membránu kapilárně přes reakční zónu obsahující myší monoklonální protilátku proti fetálnímu fibronektinu konjugovanou na modrých mikrokuličkách (konjugát). Konjugát, vložený do membrány, je mobilizován proudem vzorku. Vzorek pak protéká zónou obsahující kozí polyklonální protilátku proti lidskému fibronektinu, která zachycuje komplexy fibronektin-konjugát. Zbývající vzorek protéká zónou obsahující kozí polyklonální protilátku proti myšimu IgG, která zachycuje nenavázaný konjugát, který vytváří kontrolní linii. Po 7 minutách reakční doby se analyzátozem měří intenzita testovací a kontrolní linie. Naměřená intenzita vzorku je automaticky interpretována pomocí kalibračního kódu, který je určen pro každou šarži kazet. Výsledek testu se zobrazí do 10 minut od přidání vzorku.

Poznámka: V tomto návodu k použití termín „analyzátozem“ označuje analyzátozem PeriLynx nebo analyzátozem Rapid fFN 10Q. Pokud není výslovně uvedeno jinak, pokyny pro používání kazet Rapid fFN 10Q jsou stejné pro oba druhy analyzátozem.

PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ A VAROVÁNÍ

Poznámka: **Vzorky přepravujte při teplotě 2 až 25 °C nebo zmrazené. Vzorky jsou stabilní až osm (8) hodin při pokojové teplotě. Vzorky, které nebyly testovány do osmi hodin od odběru, se musejí uchovávat v chladničce při teplotě 2 až 8 °C a testovat do tří (3) dnů od odběru nebo zmrazit a testovat během tří (3) měsíců, aby se zabránilo degradaci analytu. Vzorky přicházející zmrazené lze testovat, jak je popsáno níže (za předpokladu, že prošly pouze jedním cyklem zmrazení-rozmrazení).**

1. Pouze k diagnostickému použití *in vitro*.
2. Výsledky testu nelze interpretovat vizuálně, ale musejí být interpretovány analyzátozem.
3. **Nepoužívejte skleněné zkumavky nebo skleněné pipety, protože fetální fibronektin se váže na sklo. Přijatelné jsou zkumavky a pipety z polypropylenu nebo polyethylenu.**
4. **Nepoužívejte kazety s prošlým datem expirace.**
5. S kazetami zacházejte opatrně; nedotýkejte se, nepoškozujte ani nestlačujte materiál membrány v kazetě Rapid fFN 10Q.
6. Zdrojový materiál použitý pro přípravu kontrolních vzorků je lidského původu. Dárci byli testováni a shledáni negativními na HIV 1, HIV 2 a HCV protilátku a povrchový antigen hepatitidy B (HBsAg) za použití zavedených metod. Žádná známá testovací metoda nemůže poskytnout úplnou jistotu absence viru HIV, viru hepatitidy C, viru hepatitidy B nebo jiného infekčního agens. **S kontrolními vzorky a všemi vzorky pacientek zacházejte jako s potenciálně infekčními.**
7. Štítky (např. štítky s čárovým kódem) mohou být na kazetě umístěny na místě určeném pro palec. Nelepte štítky na tu část kazety, která bude vložena do analyzátozem.
8. Každá kazeta je jednorázový prostředek. Nepoužívejte opakovaně.
9. Pro každý kontrolní vzorek nebo vzorek pacientky použijte novou špičku pipety.

SKLADOVÁNÍ

Kazety Rapid fFN 10Q uchovávejte při pokojové teplotě (15 až 30 °C / 59 až 86 °F).

STABILITA

Doba použitelnosti kazety Rapid fFN 10Q je 18 měsíců od data výroby. Neotevřené kazety lze používat až do data expirace vytištěném na fóliovém obalu a krabičce s kazetami. Po otevření fóliového obalu je třeba kazetu Rapid fFN 10Q ihned použít.

RapidfFN®
10Q Cassette

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

DODANÝ MATERIÁL

Sada kazet Rapid fFN 10Q (číslo sady PRD-01018 obsahuje 26 kazet a příbalovou informaci. Sada číslo PRD-05607 obsahuje 12 kazet a příbalovou informaci.)

POTŘEBNÉ MATERIÁLY, KTERÉ SE NEDODÁVAJÍ

1. Analyzátor PeriLynx, tiskárna, uživatelská příručka a kontrolní kazeta QCette PeriLynx, nebo analyzátor Rapid fFN 10Q, tiskárna, uživatelská příručka a kontrolní kazeta QCette Rapid fFN 10Q
2. Souprava kontrolních vzorků Rapid fFN
3. 200 µl pipeta

ODBĚR VZORKŮ

Souprava pro odběr vzorků Rapid fFN® společnosti Hologic pro testování fetálního fibronektinu je jediný přijatelný systém pro odběr vzorků, který lze použít pro odběr vzorků pro tuto analýzu. Kompletní pokyny naleznete v příbalovém letáku soupravy pro odběr vzorků.

POSTUP

Provádění kontroly kvality analyzátoru

K zajištění správné funkce analyzátoru použijte kazetu QCette analyzátoru. Kompletní pokyny naleznete v příbalovém letáku kontrolní kazety QCette PeriLynx nebo QCette Rapid fFN 10Q.

Nastavení kalibrace pro šarži kazet Rapid fFN

V hlavní nabídce analyzátoru vyberte **Enter New Calibration Code** (Zadat nový kalibrační kód) nebo **SET CALIBRATION** (NASTAVIT KALIBRACI) a zadejte požadované informace (ID uživatele, č. šarže kazety a kalibrační kód). Číslo šarže kazety je uvedeno na obalu kazety a na krabičce kazety. Kalibrační kód je uveden na krabičce kazety. Podrobnosti naleznete v uživatelské příručce k analyzátoru. Kalibrační kód se musí nastavit pro každou šarži kazet Rapid fFN 10Q použitých pro testování.

Příprava vzorku

Poznámka: S transportní zkumavkou se vzorky a se všemi vzorky pacientky zacházejte jako s potenciálně infekčními.

1. Před testováním nechte všechny transportní zkumavky se vzorky temperovat na pokojovou teplotu.
2. Transportní zkumavku před vyjmutím tamponu opatrně promíchejte.
3. Otevřete víčko přepravní zkumavky s výtěrovým tamponem. Tyčinka tamponu by měla být usazena ve víčku. Vymačkejte z tamponu co nejvíce tekutiny otáčením špičky proti vnitřní straně zkumavky. Použitý tampon zlikvidujte v souladu s pokyny pro manipulaci s biologicky nebezpečnými materiály.

Testování vzorků pacientek

1. Připravte vzorek pacientky podle části Příprava vzorku. Před testováním vzorek pacientky promíchejte.
2. Vyjměte jednu kazetu Rapid fFN 10Q z fóliového obalu.
3. V hlavní nabídce analyzátoru vyberte **Test Patient** (Pacientský test) a zadávejte požadované informace, dokud vás analyzátor nevyzve, abyste vložili kazetu.
4. Vložte kazetu do analyzátoru a stiskněte **Next** (Další) nebo **ENTER**.
5. Po výzvě analyzátoru napipetujte 200 µl vzorku pacientky do jamky pro aplikaci vzorku na kazetě Rapid fFN 10Q. Pro aktivaci analyzátoru ihned stiskněte **Start Test** (Spustit test) nebo **ENTER**.
6. Analyzátor začne odpočítávání se 7 minutami inkubace a 2–3 minutami analýzy kazety.
7. Výsledek koncentrace fFN se zobrazí na analyzátoru.

Interpretace výsledků

Výsledky koncentrace fFN udávají hladinu fFN v klinickém vzorku. Kvantitativní výsledky testu fFN jsou uvedeny v jednotkách ng/ml a výsledek je standardizován za použití purifikovaného fFN a měření A280 s $\epsilon = 1,28$ (16). Analyzátor hlásí koncentrace fFN v rozmezí 0–500 ng/ml. Koncentrace vyšší než 500 ng/ml jsou zobrazeny jako > 500 ng/ml. Výsledek je INVALID (NEPLATNÝ), pokud test nesplňuje parametry interní kontroly kvality. Viz Postupy kontroly kvality níže.

*Rapid*fFN®
10Q Cassette

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

POSTUPY KONTROLY KVALITY

Současná správná laboratorní praxe zahrnuje každodenní používání a dokumentaci buď kapalných kontrolních vzorků, nebo elektronických (vnitřních) kontrol, aby bylo zajištěno, že kalibrace diagnostického prostředku je udržována v přijatelných mezích.

Souprava kontrolních vzorků Rapid fFN obsahuje dva kapalně kontrolní vzorky: jeden vzorek negativní kontroly Rapid fFN/hladina 1 a jeden vzorek pozitivní kontroly Rapid fFN/hladina 2. Tyto kontrolní vzorky se doporučují pro monitorování funkce kazety Rapid fFN 10Q. Doporučená četnost použití kontrolních vzorků je jednou po každém obdržení nové šarže či dodávky kazet, nebo kdykoliv existuje nejistota ohledně kazet. Kontrolní testy lze provádět častěji v souladu s místními platnými požadavky. Odchylka od doporučené četnosti testů kontroly kvality musí být validována laboratoří. Pokud kontrolní vzorky nesplní daná kritéria, netestujte vzorky pacienta, dokud kontrolní vzorky nevykáží přijatelné výsledky. Kompletní pokyny naleznete v příbalovém letáku soupravy kontrolních vzorků Rapid fFN.

Kontrolní kazety QCette analyzátoru jsou prostředek ke kontrole kvality, který slouží k ověření, že analyzátor pracuje v rámci specifikací. Kontrolní kazeta QCette je replika kazety a obsahuje membránu s vytištěnými testovacími a kontrolními linkami, které analyzátor přečte. Pomocí tohoto prostředku kontroly kvality se měří dvě různé hladiny. Kompletní pokyny naleznete v příbalovém letáku kontrolních kazet QCette analyzátoru.

Interní kontroly monitorují všechny komponenty systému analyzátoru a provádějí se automaticky při každém testu. Tyto interní kontroly zahrnují:

1. prahovou úroveň signálu na procesní kontrolní pozici;
2. správný průtok vzorku kazetou Rapid fFN 10Q;
3. nepřítomnost agregace částic konjugátu (kontrola kvality kazety: úspěšná/neúspěšná) a
4. řádné fungování hardwaru analyzátoru (kontrola kvality analyzátoru: úspěšná/neúspěšná).

Výsledek je „invalid“ (neplatný), pokud test nesplňuje parametry interní kontroly kvality.

- Výsledek testu INVALID (NEPLATNÝ) způsobený selháním kontroly kvality kazety může nastat v případě, kdy je objem aplikovaného vzorku menší, nebo větší než 200 µl. Pokud je výsledek INVALID (NEPLATNÝ), zopakujte test s 200 µl dalšího vzorku na nové kazetě. Pokud problém není vyřešen, vyhledejte podrobnější informace v uživatelské příručce k analyzátoru nebo kontaktujte technickou podporu.
- Výsledek testu INVALID (NEPLATNÝ) způsobený selháním kontroly kvality kazety může být také důsledkem abnormálního průtoku přes membránu kazety. To může být způsobeno vlastnostmi vzorku. Tento problém mohou způsobit vysoce mukoidní vzorky a vzorky kontaminované lubrikanty, mýdly, dezinfekčními prostředky nebo krémy. Zopakujte test vzorku s novou kazetou. Pokud nedojde k nápravě problému, kontaktujte lékaře a doporuďte mu, aby do 24 hodin odebral nový vzorek.
- Výsledek testu INVALID (NEPLATNÝ) způsobený selháním kontroly kvality analyzátoru může být důsledkem poruchy analyzátoru. Vypněte a zapněte analyzátor, aby se systém znovu inicializoval. Znovu spusťte kontrolu kvality QCette. Pokud je kontrola kvality QCette neúspěšná, kontaktujte technickou podporu. Pokud je kontrola kvality QCette úspěšná, zopakujte test s 200 µl dalšího vzorku na nové kazetě. Pokud problém není vyřešen, vyhledejte podrobnější informace v uživatelské příručce k analyzátoru nebo kontaktujte technickou podporu.

OMEZENÍ

Výsledek testu Rapid fFN 10Q by neměl být vykládán jako absolutní důkaz přítomnosti nebo nepřítomnosti procesu, který povede k předčasnému porodu. Koncentrace fFN může být ovlivněna narušením děložního hrdla způsobeným mimo jiné událostmi, jako je pohlavní styk, digitální cervikální vyšetření nebo ultrazvukové vyšetření vaginální sondou. Výsledek testu Rapid fFN 10Q vždy používejte ve spojení s informacemi dostupnými z klinického hodnocení pacientky a s dalšími diagnostickými postupy, jako je vyšetření děložního hrdla, mikrobiologická kultura děložního hrdla, hodnocení aktivity dělohy a vyhodnocení dalších rizikových faktorů.

- **Výsledky testu nelze interpretovat vizuálně, ale musejí být interpretovány analyzátořem.**
- Modifikace zde popsaného testovacího protokolu může vést k chybným výsledkům.
- Test byl optimalizován pomocí vzorků odebraných ze zadní části poševní klenby. Nepoužívejte vzorky získané z jiných míst.
- Interference testu některými z následujících složek nebyla vyloučena: výplachy, bílé krvinky, červené krvinky, bakterie a bilirubin.
- Přítomnost infekcí nebyla vyloučena jako falešný faktor rizika předčasného porodu.
- Vzorek fetálního fibronektinu je možno odebírat u pacientek, které oznámily, že měly pohlavní styk v předchozích 24 hodinách, avšak poskytovatelé zdravotní péče musí mít na paměti následující informace, které jsou pro tyto pacientky relevantní:

Vzorek kontaminovaný spermatem může vést k falešně zvýšenému výsledku fFN. Poskytovatelé zdravotní péče si však mohou být jisti, že interference se spermatem nevede k falešně sníženému výsledku fFN. Například se lze spolehnout na to, že výsledek s hodnotou nižší než 10 ng/ml je platný výsledek nižší než 10 ng/ml, i když měla pacientka pohlavní styk v předchozích 24 hodinách.

Výše uvedený příklad platí i pro vyšší prahové hodnoty používané v některých zařízeních.

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

- Vzorok odebere před digitálním vyšetřením nebo manipulací s děložním hrdlem. Manipulace s děložním hrdlem mohou vést k falešně zvýšeným výsledkům fFN.
- Pacientky se suspektním nebo známým porušením placenty, placentou previa nebo středně silným nebo silným vaginálním krvácením netestujte.
- Vzorok kontaminovaný krví může vést k falešně zvýšenému výsledku fFN. Poskytovatelé zdravotní péče si však mohou být jisti, že interference s krví nevede k falešně sníženému výsledku fFN. Například se lze spolehnout na to, že výsledek s hodnotou nižší než 10 ng/ml je platný výsledek nižší než 10 ng/ml, i když je vzorek kontaminovaný krví.

Výše uvedený příklad platí i pro vyšší prahové hodnoty používané v některých zařízeních.

- Údaje o účinnosti spojené s koncentrací fFN jsou určeny pouze pro těhotné ženy se známkami a příznaky předčasného porodu. U asymptomatických žen nejsou v současné době k dispozici žádné údaje o účinnosti spojené s hodnotou koncentrace fFN.

OČEKÁVANÉ HODNOTY

Symptomatická populace

V říjnu 2010 až dubnu 2012 byla ve Spojeném království provedena multicentrická studie hodnotící užitečnost koncentrace fFN při predikci rizika předčasného porodu. Tato prospektivní observační zaslepená studie zahrnovala 300 symptomatických žen s jednočetným těhotenstvím, kterým byl odebrán vzorek mezi 22. týdnem, 0. dnem a 35. týdnem, 6. dnem těhotenství (15). U žen s příznaky předčasného porodu vzrůstající koncentrace fFN měřená v cervikovaginálních vzorcích odebraných mezi 22. týdnem, 0. dnem a 35. týdnem, 6. dnem korelovala se zvýšeným rizikem porodu ≤ 7 nebo ≤ 14 dnů od odběru vzorku. Podobně vzrůstající koncentrace fFN v cervikovaginálních vzorcích odebraných mezi 22. týdnem, 0. dnem a 33. týdnem, 0. dnem korelovala se zvýšeným rizikem porodu před 34. týdnem, 0. dnem těhotenství.

Riziko porodu během 7 a 14 dnů od odběru vzorků a riziko porodu před 34. týdnem, 0. dnem těhotenství je uvedeno v tabulce 1. Úroveň rizika se zvyšuje s rostoucí koncentrací fFN.

Tabulka 1. Stratifikace rizika předčasného porodu podle koncentrace fFN

Hladina fFN	N (%)	Porod ≤ 7 dní	Porod ≤ 14 dní	Porod před 34. týdnem, 0 dny
< 10 ng/ml	170 (57 %)	1 %	1,8 %	1,5 %
10 až 49 ng/ml	62 (21 %)	0 %	1,6 %	8,2 %
50 až 199 ng/ml	41 (14 %)	0 %	7,7 %	11,5 %
200 až 499 ng/ml	14 (5 %)	14 %	29 %	33 %
≥ 500 ng/ml	13 (4 %)	38 %	46 %	75 %

Koncentrace fFN odpovídá různým úrovním relativního rizika v příslušných časových bodech porodu, jak je uvedeno v tabulce 2. Relativní riziko se zvyšuje s rostoucí koncentrací fFN.

Tabulka 2. Relativní riziko předčasného porodu stratifikované podle koncentrace fFN

Hladina fFN	N (%)	Porod ≤ 7 dní	Porod ≤ 14 dní	Porod před 34. týdnem, 0 dny
< 10 ng/ml	170 (57 %)	—	—	—
10 až 49 ng/ml	62 (21 %)	0,0	0,9	5,6 ³
50 až 199 ng/ml	41 (14 %)	0,0	4,3	7,9 ⁴
200 až 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. Relativní riziko v porovnání s fFN < 10 ng/ml
2. Chi-kvadrát, $p < 0,01$
3. Chi-kvadrát, $p < 0,05$
4. Chi-kvadrát, $p < 0,001$

Výše uvedené údaje o účinnosti spojené s koncentrací fFN jsou určeny pouze pro těhotné ženy se známkami a příznaky předčasného porodu.

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Vysoce riziková populace

V říjnu 2010 až září 2013 byla ve Spojeném království provedena multicentrická studie hodnotící užitečnost koncentrace fFN při predikci rizika předčasného porodu. Tato prospektivní observační zaslepená studie zahrnovala 1 448 vysoce rizikových žen s jednočetným těhotenstvím, kterým byl odebrán vzorek mezi 22. týdnem, 0. dnem a 27. týdnem, 6. dnem těhotenství (17). Tato populace zahrnovala pacientky s PPTB nebo předchozí PROM < 37 týdnů, pacientky s předchozím spontánním potratem v druhém trimestru; pacientky s předchozím chirurgickým zákrokem na děložním hrdle (excize transformační zóny velkou kličkou (large loop excision of the transformation zone, LLETZ), elektrochirurgická excize kličkou (electrosurgical excision procedure, LEEP), laserová nebo kónická excize); a pacientky s náhodným nálezem délky děložního hrdla 25 mm nebo méně v prvním těhotenství. U žen vysoce ohrožených předčasným porodem vzrůstající koncentrace fFN měřená v cervikovaginálních vzorcích odebraných mezi 22. týdnem, 0. dnem a 27. týdnem, 6. dnem korelovala se zvýšeným rizikem porodu v < 30., < 34. a < 37. týdnem těhotenství. Následující studie prokázala, že kvantitativní cervikovaginální fetální fibronektin měřený od 18–21 týdnů těhotenství má podobnou prediktivní hodnotu jako měření ve 22–27 týdnech těhotenství pro predikci spontánního předčasného porodu (18).

Tabulka 3. Míra spontánních předčasných porodů u asymptomatických vysoce rizikových žen podle kvantitativních kategorií fetálního fibronektinu

Kategorie fFN (ng/ml)	n (%)	sPTB < 30 týdnů n (%)	sPTB < 34 týdnů n (%)	sPTB < 37 týdnů n (%)
< 10	1 000 (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)
Celkem**	1448 (100)	45 (3,1)	101 (7,0)	200 (13,8)

*Všechna srovnání pro každý gestační cílový parametr jsou statisticky významná ($p < 0,01$) s výjimkou 10–49 ng/ml vs. 50–199 ng/ml a 200–499 vs. ≥ 500 + ($p > 0,1$ pro všechny gestační cílové parametry).
 ** Ženy s iatrogenním porodem před gestační analýzou byly vyloučeny ($n = 7 < 30$ týdnů, $n = 15 < 34$ týdnů, $n = 41 < 37$ týdnů).

Tabulka 4. Predikce spontánního předčasného porodu před 30. týdnem gestace podle kvantitativní prahové hodnoty fetálního fibronektinu (n = 1 441)

Prediktivní proměnná (95 % IS)	Prahová hodnota fetálního fibronektinu (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Citlivost (%)	77,8 (62,9-88,8)	60,0 (44,3-74,3)	46,7 (31,7-62,1)	17,8 (8,0-32,1)
Specifická (%)	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)
Oblast ROC	0,81 (0,73-0,89)			

NPV: negativní prediktivní hodnota
 PPV: pozitivní prediktivní hodnota
 LR: míra pravděpodobnosti
 ROC: provozní křivka přijímače

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Tabulka 5. Predikce spontánního předčasného porodu před 34. týdnem gestace podle kvantitativní prahové hodnoty fetálního fibronektinu (n = 1 433)

Prediktivní proměnná (95 % IS)	Prahová hodnota fetálního fibronektinu (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Citlivost (%)	73,3 (63,5-81,6)	46,5 (36,5-56,7)	28,7 (20,1-38,6)	9,9 (4,9-17,5)
Specifická (%)	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)
Oblast ROC	0,78 (0,73-0,84)			

*Všechna srovnání pro každý gestační cílový parametr jsou statisticky významná (p < 0,01) s výjimkou 10–49 ng/ml vs. 50–199 ng/ml a 200–499 vs. ≥ 500 + (p > 0,1 pro všechny gestační cílové parametry).
 NPV: negativní prediktivní hodnota
 PPV: pozitivní prediktivní hodnota
 LR: míra pravděpodobnosti
 ROC: provozní křivka přijímače

Tabulka 6. Predikce spontánního předčasného porodu před 37. týdnem gestace podle kvantitativní prahové hodnoty fetálního fibronektinu (n = 1407)

Prediktivní proměnná (95 % IS)	Prahová hodnota fetálního fibronektinu (ng/ml)			
	≥ 10	≥ 50	≥ 200	≥ 500
Citlivost (%)	59,3 (52,1-66,2)	34,7 (27,1-41,7)	18,6 (13,4-24,7)	5,5 (2,8-9,7)
Specifická (%)	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)
Oblast ROC	0,70 (0,66-0,75)			

NPV: negativní prediktivní hodnota
 PPV: pozitivní prediktivní hodnota
 LR: míra pravděpodobnosti
 ROC: provozní křivka přijímače

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Tabulka 7. Relativní riziko spontánního předčasného porodu podle kvantitativní koncentrace fetálního fibronektinu

Kategorie fFN (ng/ml)	sPTB < 30 týdnů RR	sPTB < 34 týdnů RR	sPTB < 37 týdnů 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: relativní riziko

FUNKČNÍ PARAMETRY

Přesnost

Denní a celková přesnost byly stanoveny testováním dvou hladin kontrolních materiálů obsahujících fetální fibronektin. Studie byla provedena na třech šaržích kazet a testována po dobu tří týdnů. Deset opakování bylo testováno šestkrát na šarži s použitím různých kombinací analyzátorů Rapid fFN 10Q. Výsledky přesnosti jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8. Přesnost

Denní přesnost	Hladina 1 (53 ng/ml)	Hladina 2 (156 ng/ml)
Šarže 1		
N	10	10
Průměr	54	170
SO	3,1	12,4
CV (%)	5,8	7,3
Šarže 2		
N	10	10
Průměr	55	167
SO	3,1	11,0
CV (%)	5,7	6,6
Šarže 3		
N	10	10
Průměr	53	163
SO	3,1	11,5
CV (%)	5,9	7,1
Celková přesnost		
N	180	180
Průměr	54	167
SO	3,2	12,5
CV (%)	5,9	7,5

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Správnost

Správnost systému Rapid fFN 10Q byla stanovena testováním dvou hladin kontrolního materiálu obsahujícího známá množství fetálního fibronektinu na třech šaržích kazet. Výsledky správnosti jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9. Správnost

Číslo šarže kazety	[fFN] (ng/ml)	Systém Rapid fFN 10Q (ng/ml)	Správnost (%)
Šarže 1	53	54	98,1
Šarže 2	53	55	96,2
Šarže 3	53	53	100
Šarže 1	156	170	91,0
Šarže 2	156	167	92,9
Šarže 3	156	163	95,5

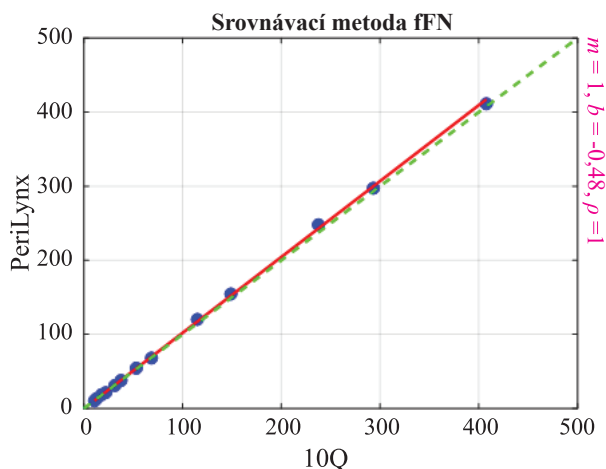
Podobné údaje o přesnosti a správnosti byly získány pro test Rapid fFN 10Q na systému PeriLynx.

Srovnávací studie

Byla provedena srovnávací studie s cílem prokázat ekvivalenci kvantitativního měření koncentrace fFN na kazetě Rapid fFN 10Q, srovnávající systém PeriLynx a systém Rapid fFN 10Q. Roztoky byly připraveny v rozsahu koncentrací fFN a testovány v opakováních napříč několika systémy PeriLynx a několika systémy Rapid fFN 10Q. Třináct (13) koncentrací fFN bylo testováno na deseti (10) systémech PeriLynx a Rapid fFN 10Q a na každém analyzátoru bylo provedeno šest (6) opakováních měření.

Níže uvedená tabulka ukazuje údaje ze studie. Osa „10Q“ ukazuje koncentrace fFN v ng/ml měřené na systému Rapid fFN 10Q (zprůměrované napříč přístroji a replikáty) a osa „PeriLynx“ ukazuje zprůměrované výsledky pro stejný roztok měřené na systému PeriLynx.

Obrázek 1. Regresní graf fFN



Demingova regresní analýza vypočítává sklon regresní přímky jako 1,02 s 95 % IS: 1,01 až 1,04. Výsledky této studie ukazují, že systém PeriLynx produkuje výsledky měření fFN rovnocenné s výsledky systému Rapid fFN 10Q, pokud je používán s testem Rapid fFN 10Q.

Interferující látky

Je třeba dbát na to, aby nedocházelo ke kontaminaci výtěrů nebo cervikovaginálních sekretů lubrikanty, mýdly, dezinfekčními prostředky nebo krémy (např. gelový lubrikant K-Y®, vaginální progesteronový gel, dezinfekce Betadine®, krém Monistat®). Lubrikanty nebo krémy mohou fyzicky ovlivňovat absorpci vzorku na tamponu. Mýdla nebo dezinfekční prostředky mohou interferovat s reakcí protilátka-antigen.

Do vzorků obsahujících přibližně 0,015 µg/ml až 0,080 µg/ml fFN byly přidány různé koncentrace farmakologických činidel a testovaly se trojmo. Přidanými léky byly: ampicilin (do 100 µg/ml), cefalexin (do 18 µg/ml), dexamethason (do 200 µg/ml), erythromycin (do 10 µg/ml), gentamycin (do 4 µg/ml), síran hořečnatý (do 50 µg/ml), oxytocin (do 100 µg/ml), prostaglandin E2 (do 10 µg/ml), ritodrin (do 10 µg/ml) a terbutalin (do 100 µg/ml). Tyto léky neinterferovaly s testem při výše uvedených koncentračních limitech.

Souprava kazet Rapid fFN® 10Q

Předchozí verze softwaru (1.0) analyzátoru Rapid fFN 10Q

Dřívější verze analyzátoru Rapid fFN 10Q hlásí kromě koncentrace fFN i pozitivní a negativní výsledky. Pokud je koncentrace fFN ≥ 50 ng/ml, výsledek je POZITIVNÍ. Pokud je koncentrace fFN < 50 ng/ml, výsledek je NEGATIVNÍ. Další informace o kvantitativním výsledku naleznete v části Očekávané hodnoty výše.

V říjnu 2010 až dubnu 2012 byla ve Spojeném království provedena multicentrická studie hodnotící užitečnost koncentrace fFN při predikci rizika předčasného porodu. Tato prospektivní observační zaslepená studie zahrnovala 300 symptomatických žen s jednočetným těhotenstvím, kterým byl odebrán vzorek mezi 22. týdnem, 0. dnem a 35. týdnem, 6. dnem těhotenství (15). Výsledky této studie byly analyzovány kvalitativně pomocí hraniční (cut-off) hodnoty 50 ng/ml. Predikce rizika porodu během 7 a 14 dnů od odběru vzorků pro kvalitativní výsledek je shrnuta v tabulce 10. Riziko porodu během příštích 7 a 14 dnů u symptomatických žen s negativním výsledkem testu na fFN bylo 0,9 %, resp. 1,7 %.

Tabulka 10. Riziko předčasného porodu podle kvalitativních výsledků fetálního fibronektinu

Hladina fFN	N (%)	Porod ≤ 7 dní	Porod ≤ 14 dní
Negativní	231 (77,3 %)	0,9 %	1,7 %
Pozitivní	68 (22,7 %)	10,3 %	19,7 %

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

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 isoferitin 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.

Souprava kazet 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.

TECHNICKÁ PODPORA A INFORMACE PRO OBJEDNÁVKU

POUZE USA/KANADA

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

VŠECHNY OSTATNÍ ZEMĚ

Obraťte se na místního zástupce společnosti Hologic nebo volejte na:
Tel.: 00800 800 29892

Další kontaktní údaje naleznete na adrese www.ffntest.com

© 2021 Hologic, Inc. Všechna práva vyhrazena.

Hologic, PeriLynx, Rapid fFN, QCette a/nebo související loga jsou ochranné známky a/nebo registrované ochranné známky společnosti Hologic, Inc. a/nebo jejích poboček ve Spojených státech a/nebo dalších zemích. Všechny ostatní ochranné známky, registrované ochranné známky a názvy výrobků jsou majetkem příslušných vlastníků.



Nepoužívejte opakovaně



Katalogové číslo



Diagnostický zdravotnický prostředek *in vitro*



Použijte do



Výrobce



Teplotní omezení: 15 °–30 °C



Kalibrační kód



Kód šarže



Autorizovaný zástupce v Evropském společenství



Přečtěte si návod k použití



Vyrobeno v 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, Belgie

Zadavatel v Austrálii:

Hologic (Austrálie a Nový Zéland) Pty Ltd.

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