

NADAL[®] PROM Amniotic Fluid Test (test strip)

REF 431006N-01/431006N-03/431006N-10/
431006N-20



DE Gebrauchsanweisung	2	CZ Návod k použití	29
EN Instructions for use	6	FI Käyttöohje	32
FR Instructions d'utilisation	10	Symbols	35
ES Instrucciones de uso	14	Our Teams	36
IT Istruzioni per l'uso	17		
PL Sposób użycia	21		
PT Instruções de Utilização	25		



1. Verwendungszweck und Anwendungsbereich

Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test ist ein immunochromatographischer Schnelltest zum qualitativen Nachweis von IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1), einem wichtigen Proteinmarker des Fruchtwassers in einem Vaginalabstrich. Der Test ist als Hilfsmittel bei der Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs bei schwangeren Frauen bestimmt und für den professionellen Gebrauch ausgelegt.

2. Einleitung und diagnostische Bedeutung

Vorzeitiger Blasensprung, im Englischen PROM für "premature rupture of membranes" genannt, ist verhältnismäßig häufig, kommt bei 5 bis 10 % aller Schwangerschaften vor. Er kann Frühgeburten und Fötusinfektionen auslösen. Herkömmliche klinische Untersuchungen können das Auslaufen von Fruchtwasser nicht immer nachweisen. In manchen Fällen sind biologische Tests zur Bestätigung des Verdachts eines vorzeitigen Blasensprungs erforderlich. Biologische Tests basieren auf dem Nachweis einer Alkalisierung der Sekrete (leicht durchzuführendes, sensibles und preisgünstiges Verfahren, das jedoch sehr unspezifisch ist) bzw. dem Nachweis eines Markers, der im Fruchtwasser hochkonzentriert vorkommt (Diaminoxidase, Alpha-Feto-Protein, Fibronectin oder IGFBP-1). Die Erkennung eines vorzeitigen Blasensprungs mit Hilfe eines einfachen Schnelltests, der direkt am Point-of-Care durchgeführt werden kann, ermöglicht eine sofortige Entscheidungsfindung.

Die Nichterkennung eines vorzeitigen Blasensprungs bei Patienten kann dazu führen, dass keine rettenden geburtshilflichen Maßnahmen durchgeführt werden können (z. B. Es kommt zur Neugeborenenroseptis, wenn der vorzeitige Blasensprung erst nach mehr als 32 Stunden diagnostiziert wird). Im umgekehrten Fall kann die falsche Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs zu unangemessenen Eingriffen führen (z. B. Krankenhauseinweisung, Geburtseinleitung). Daher ist die richtige und rechtzeitige Diagnose dieser Komplikation durch den Kliniker von entscheidender Wichtigkeit.

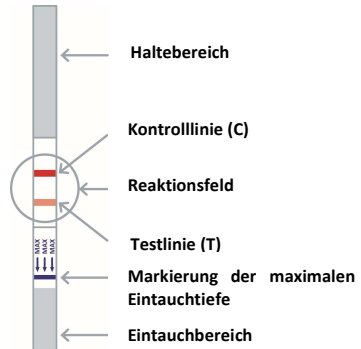
Die genaue Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs bleibt jedoch eine Herausforderung für die Geburtshilfe. Leider gibt es in der klinischen Praxis noch keinen „Goldstandard“ für die Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs. Die meisten gängigen Tests sind entweder ungenau oder in gewissem Maße invasiv.

Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test löst all diese Probleme. Es handelt sich hierbei um einen Schnelltest, der einen Blasensprung nachweisen kann und dabei die sehr genaue und rechtzeitige Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs ermöglicht. Folglich können rechtzeitige Maßnahmen ergriffen werden, um Komplikationen zu vermeiden (prophylaktischer Einsatz von Antibiotika, Tokolytika oder Kortikosteroide, Geburtseinleitung usw.).

3. Testprinzip

Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test ermöglicht den Nachweis von Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1) im Vaginalsekret durch visuelle Interpretation der Farbentwicklung auf dem Teststreifen. Anti-IGFBP-1-Antikörper sind im Testlinienbereich der Membran immobilisiert. Während der Testung reagiert die Probe mit weiteren anti-

IGFBP-1-Antikörpern, die mit farbigen Partikeln konjugiert und auf dem Konjugat-Pad des Teststreifens vorbeschichtet sind. Das Gemisch wandert dann durch Kapillarkraft die Membran entlang und interagiert mit den Reagenzien auf der Membran. Wenn in der Probe genügend IGFBP-1 vorhanden ist, erscheint eine farbige Linie im Testlinienbereich der Membran. Die Anwesenheit dieser farbigen Linie deutet auf ein positives Ergebnis hin, während ihre Abwesenheit auf ein negatives Ergebnis hinweist. Das Erscheinen der farbigen Linie im Kontrolllinienbereich (C) dient als Verfahrenskontrolle und weist darauf hin, dass genügend Probenvolumen hinzugegeben wurde und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.



4. Bestandteile der Testpackung

Das NADAL® PROM Amniotic Fluid Test-Kit enthält je nach Packungseinheit:

- 1/3/10/20 Teststreifen, einzeln mit Trockenmittel verpackt
- Gemäß 93/42/EWG mitgeliefertes zusätzliches Material: 1/3/10/20 sterile Abstrichtupfer: Copan flocked swabs (FLOQSwabs™) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 Sammelröhrchen mit Extraktionspuffer
- 1 Röhrchenständer (ausgenommen Ref. 431006N-01)
- 1 Gebrauchsanweisung

5. Zusätzlich benötigte Materialien

- Timer

6. Haltbarkeit und Lagerung der Reagenzien

Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test sollte bei 2-30°C bis zum auf dem verschlossenen Folienbeutel angegebenen Verfallsdatum gelagert werden. Die Testkassette muss bis zum Gebrauch im verschlossenen Folienbeutel verbleiben. Frieren Sie die Tests nicht ein. Es ist darauf zu achten, dass die Bestandteile des Testkits vor Kontamination geschützt sind. Verwenden Sie den Test nicht, wenn es Anzeichen einer mikrobiellen Kontamination oder einer Ausfällung gibt. Biologische Kontaminationen von Dosiervorrichtungen, Behältern oder Reagenzien können zu falschen Ergebnissen führen.

7. Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch.
- Lesen Sie die komplette Gebrauchsanweisung vor der Testdurchführung sorgfältig durch.
- Den Test nicht nach dem auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatum verwenden.
- Test nicht verwenden, wenn der Folienbeutel beschädigt ist.
- Tests nicht wiederverwenden.
- Der Teststreifen sollte bis zur Verwendung im verschlossenen Folienbeutel verbleiben.
- Tauchen Sie den Teststreifen nicht über die Maximumlinie hinaus ein.
- Geben Sie Proben nicht in das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld).
- Das Reaktionsfeld (Ergebnisfeld) und den Eintauchbereich nicht berühren, um Kontamination zu vermeiden.
- Zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen sollte für jede Probe ein eigenes Extraktionsröhrchen verwendet werden.
- Keine Bestandteile aus unterschiedlichen Test-Kits austauschen oder mischen.
- Nicht die Verschlüsse der Sammelröhrchen mit Extraktionspuffer vertauschen.
- Essen, trinken oder rauchen Sie nicht in dem Bereich, in dem mit Proben und Test-Kits umgegangen wird.
- Tragen Sie beim Umgang mit Proben Schutzkleidung wie Laborkittel, Einmalhandschuhe und Schutzbrille.
- Behandeln Sie alle Proben so, als ob sie infektiöse Reagenzien enthielten. Beachten Sie bestehende Vorsichtsmaßnahmen für mikrobiologische Risiken während aller Verfahren sowie Standardrichtlinien für die korrekte Probenentsorgung.
- Dieser Test enthält Erzeugnisse tierischen Ursprungs. Zertifizierte Kenntnisse der Herkunft und/oder des Sanitärzustands der Tiere gewährleisten nicht völlig die Abwesenheit übertragbarer Pathogene. Es wird daher empfohlen, diese Produkte als potentiell infektiös zu betrachten und sie gemäß den üblichen Sicherheitsvorkehrungen zu behandeln (z.B. Verschlucken oder Einatmen vermeiden).
- Tupfer nicht verwenden, wenn seine Verpackung beschädigt ist.
- Feuchtigkeit und Temperaturen können Testergebnisse beeinträchtigen.
- Benutzte Testmaterialien sollten gemäß lokalen Vorgaben entsorgt werden.

8. Probennahme, -vorbereitung und -lagerung

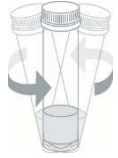
Benutzen Sie einen sterilen Abstrichtupfer (Copan flocked swab), um eine Probe Vaginalsekret an der Scheidenwand zu entnehmen. Führen Sie den Abstrichtupfer vorsichtig für 1 Minute ca. 5 cm tief in die Scheide ein. Eine Probenentnahme aus der Cervix sollte vermieden werden.

Alternativ kann auch ein Spekulum verwendet werden und das Vaginalsekret kann entnommen werden, indem ein Abstrichtupfer für 15 Sekunden in Kontakt mit der Scheidenwand auf der Ebene des Scheidengewölbes gebracht wird.

9. Testdurchführung

Vor der Testdurchführung die Testbestandteile und die Probe Raumtemperatur (15-30°C) erreichen lassen.

1. Halten Sie das Röhrchen mit Extraktionspuffer an seinem Deckel und schütteln Sie es gründlich, so dass die gesamte Flüssigkeit auf den Boden des Röhrchens gelangt. Öffnen Sie das Röhrchen und platzieren Sie es senkrecht auf eine ebene, horizontale Oberfläche. Nehmen Sie dazu den Röhrchenständer zu Hilfe.
2. Führen Sie den Abstrichtupfer in das Röhrchen ein und drehen Sie ihn ca. 10 Sekunden. Drücken Sie den Tupfer gegen die Wand des Röhrchens, um so viel Flüssigkeit wie möglich aus dem Tupfer herauszupressen. Entnehmen Sie den Tupfer.
3. Tauchen Sie den Teststreifen senkrecht mit den Pfeilen nach unten in das Röhrchen ein, sodass dieser den Boden berührt. Dies verbessert die Migration der Probe. Lassen Sie den Teststreifen in dieser Position stehen.
4. Nach 5 Minuten den Teststreifen entnehmen und zum Ablesen des Testergebnisses den Teststreifen auf eine saubere, trockene und flache Oberfläche legen. Nach mehr als 10 Minuten sollte das Ergebnis nicht mehr ausgewertet werden.

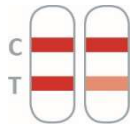


Hinweis: Bei einer Probe, die während starkem Auslaufen von Fruchtwasser entnommen wurde, kann ein positives Ergebnis früher sichtbar werden, während bei einer Probe, die bei geringem Auslaufen von Fruchtwasser entnommen wurde, die Ergebnisse erst nach 10 Minuten erscheinen.

10. Testauswertung

Positiv

Zwei farbige Linien erscheinen. Eine farbige Linie erscheint im Kontrolllinienbereich (C), die andere farbige Linie erscheint im Testlinienbereich (T). Das Ergebnis deutet darauf hin, dass IGFBP-1 über der Nachweisgrenze des Tests liegt.



Negativ

Es erscheint eine farbige Linie im Kontrolllinienbereich (C). Im Testlinienbereich (T) erscheint keine farbige Linie. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass IGFBP-1 unterhalb der Nachweisgrenze des Tests liegt.



Ungültig

Die Kontrolllinie (C) erscheint nicht. Ergebnisse von den Tests, die nach der festgelegten Auswertzeit keine Kontrolllinie gebildet haben, müssen verworfen werden.



Überprüfen Sie den Verfahrensablauf und wiederholen Sie die Testung mit einem neuen Teststreifen. Falls das Problem weiterbesteht, verwenden Sie das Testkit bitte nicht weiter und setzen Sie sich mit ihrem Distributor in Verbindung.

Hinweis:

Die Farbintensität im Testlinienbereich (T) kann abhängig von der Konzentration der Analyten, die in der Probe vorhanden sind, variieren. Daher sollte jede Farbtonung im Testlinienbereich (T) als positives Ergebnis betrachtet werden. Beachten Sie, dass es sich bei diesem Test nur um einen qualitativen Test handelt und dass er die Analytenkonzentration in der Probe nicht bestimmen kann.

Ungenügendes Probenvolumen, abgelaufene Tests oder fehlerhafte Vorgehensweise sind die wahrscheinlichsten Ursachen dafür, dass die Kontrolllinie nicht erscheint.

11. Qualitätskontrolle

Der Teststreifen beinhaltet eine interne Verfahrenskontrolle:

Eine im Kontrolllinienbereich (C) erscheinende farbige Linie wird als interne Verfahrenskontrolle betrachtet. Sie bestätigt ausreichendes Probenvolumen, eine korrekte Verfahrenstechnik und dass die Membran ausreichend durchnässt ist.

Die *Gute Laborpraxis (GLP)* empfiehlt den Einsatz von Kontrollmaterialien zum Nachweis der einwandfreien Leistung des Test-Kits.

12. Grenzen des Tests

- Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test ist für den professionellen *in-vitro*-diagnostischen Gebrauch ausgelegt und sollte nur für den qualitativen Nachweis von IGFBP-1 verwendet werden.
- Der NADAL® PROM Amniotic Fluid Test weist nur die Anwesenheit des IGFBP-1 in der Probe nach und sollte nicht als einziges Kriterium für Diagnose von PROM verwendet werden.
- Bei Schwangeren ist die IGFBP-1 Konzentration im Blut deutlich niedriger als im Fruchtwasser, so dass in der Regel eine eindeutige Diagnose möglich ist. Dennoch können bei mit Blut kontaminiertem Probenmaterial, falsch positive Ergebnisse auftreten, die nicht auf einen Blasensprung zurückzuführen sind.
- Die Epithelzellen im Zervix können Konzentrationen von IGFBP-1 enthalten, die auch ohne Vorliegen eines Blasensprungs zu einem falsch-positiven Testergebnis führen können. Dies gilt auch für nicht schwangere Frauen, da IGFBP-1 um die Zyklusmitte ein Hauptprotein im Endometrium darstellt.
- Gemäß bestehender Theorien (z.B. „double sac“) kann es zu einem Auftreten von Rupturen kommen, die zu einem vorübergehenden Verlust an Fruchtwasser führen können. Testdurchführungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten können somit zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.
- Wenn das Testergebnis negativ ausfällt und klinische Symptome weiter bestehen, werden weitere Tests unter Verwendung anderer, klinischer Methoden empfohlen.
- Wie mit allen diagnostischen Tests, sollte eine endgültige Diagnose vom Arzt nach Evaluierung aller klinischen und laborklinischen Befunde gestellt werden.

13. Leistungsmerkmale des Tests**Sensitivität**

Die analytische Sensitivität des NADAL® PROM Amniotic Fluid Tests beträgt 5 ng/mL IGFBP-1.

Genauigkeit

In einer multizentrischen, klinischen Studie wurden die mit dem NADAL® PROM Amniotic Fluid Test erhaltenen Ergebnisse mit denen eines anderen kommerziell erhältlichen PROM Schnelltests verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten 97,7% Genauigkeit des NADAL® PROM Amniotic Fluid Tests im Vergleich zu dem PROM Schnelltest eines anderen Herstellers.

		PROM Schnelltest eines anderen Herstellers		
		Positiv	Negativ	Total
NADAL® PROM Amniotic Fluid Test	Positiv	83	3	86
	Negativ	2	133	135
	Total	85	136	221

Sensitivität: 97,6%

Spezifität: 97,8%

Gesamtübereinstimmung: 97,7%

Interferierende Substanzen/Mikroorganismen

Die folgenden Substanzen und Mikroorganismen wurden mit den unten angegebenen Konzentrationen evaluiert. Keine davon beeinträchtigt die Testleistung des NADAL® PROM Amniotic Fluid Tests.

Substanzen/Mikroorganismen	Konzentration
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucose	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Babypuder	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Creme)	1 mg/mL
Babyöl	1 mg/mL
medizinisches Silikonöl	13 g/mL

Hinweis: Schwangerenblut kann zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Intra-Lot und Inter-Lot-Variabilität

Negativ- und Positivkontrollen mit den Konzentrationen von 5 ng/mL und 25 ng/mL wurden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in 10 Replikaten mit 3 unabhängigen Lots getestet. Jede Kontrolle wurde richtig erkannt.

14. Referenzen

1. Friedman ML, McEllin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
2. Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
3. Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
4. Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418

5. Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
6. Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
7. Bell SC, Keyte JW; N-terminalo amnio acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein – Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Famul Physic 2006;73: 659-664
10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999 ;36 :388-390
12. Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 :12 :233-240
14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005:121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 OM/UJa

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



1. Intended Use

The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test is an immunochromatographic rapid test for the qualitative detection of IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1), a major protein marker of the amniotic fluid, in a vaginal swab. The test is intended as an aid in the diagnosis of the rupture of fetal membranes in pregnant women and designed for professional use only.

2. Introduction and Clinical Significance

Premature rupture of membranes (PROM) is relatively frequent and occurs in 5 to 10% of all pregnancies. It may lead to premature delivery and fetal infection. Conventional clinical examinations cannot always detect a leakage of amniotic fluid. In some cases, biological tests are required to confirm the suspicion of PROM. Biological tests are based on the detection of alkalization of vaginal secretion (an easy-to-carry-out, sensitive, inexpensive procedure, but with poor specificity) or on the detection of molecules present in high concentrations in amniotic fluid (diamine oxidase, alpha feto protein, fibronectin or IGFBP-1). Detection of PROM with a simple rapid test usable at the point of care enables an immediate decision-making.

Failure to diagnose patients with PROM may result in the failure to implement salutary obstetric measures (e.g. neonatal sepsis occurs if PROM is detected more than 32 hours after initial occurrence). On the other hand, a false diagnosis of PROM can lead to inappropriate interventions (e.g. hospitalization, induction of labour). Therefore, a correct and timely diagnosis of this disorder by the clinician is crucial.

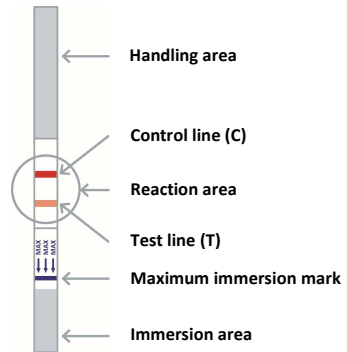
However, accurate diagnosis of PROM remains a challenge for obstetrics. Unfortunately, there is no 'gold standard' for diagnosis of PROM in the clinical practice. Most of the commonly available tests are either inaccurate or to some degree invasive.

The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test solves all of these problems. It is a rapid test intended to detect the rupture of fetal membranes, providing highly accurate and timely diagnosis of PROM. Consequently, swift measures can be taken to prevent complications (prophylactic use of antibiotics, tocolytic drugs or corticosteroids, labour induction etc.).

3. Test Principle

The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test enables the detection of Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1) in vaginal secretion through visual interpretation of colour development on the test strip. Anti-IGFBP-1 antibodies are immobilised in the test line region of the membrane. During the test, the specimen reacts with further anti-IGFBP-1 antibodies conjugated to coloured particles and precoated onto the conjugate pad of the test cassette. The mixture then migrates along the membrane by capillary action and interacts with the reagents on the membrane. If there is sufficient IGFBP-1 in the specimen, a coloured line will form in the test line region of the membrane. The presence of this coloured line indicates a positive result, while its absence indicates a negative result. The appearance of a coloured line in the control line region serves as a procedural control, indicating


that the proper volume of specimen has been added and membrane wicking has occurred.



4. Reagents and Materials Supplied

Depending on the packaging unit, the NADAL® PROM Amniotic Fluid test kit contains:

- 1/3/10/20 test strips, individually packed with desiccant
- Provided additional material according to 93/42/EEC:
1/3/10/20 sterile Copan flocced swabs (FLOQSwabs™) CE 0123,

 Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 collection tubes with extraction buffer
- 1 tube holder (except Ref. 431006N-01)
- 1 package insert

5. Additional Materials Required

- Timer

6. Storage & Stability

The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test should be stored at 2-30°C until the expiry date printed on the sealed foil pouch. The test strip must remain in the sealed foil pouch until use. Do not freeze tests. Care should be taken to protect components of the test kit from contamination. Do not use the test if there is evidence of microbial contamination or precipitation. Biological contamination of dispensing equipment, containers or reagents can lead to false results.

7. Warnings and Precautions

- For professional *in-vitro* diagnostic use only.
- Carefully read through the test procedure prior to testing.
- Do not use the test beyond the expiration date indicated on the package.
- Do not use the test if the foil pouch is damaged.
- Do not reuse tests.
- The test strip should remain in the sealed foil pouch until use.
- Do not dip the test strip beyond the maximum immersion mark.
- Do not add samples to the reaction area (result area).
- In order to avoid contamination, do not touch the reaction area (result area) or the immersion area.

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



- Avoid cross-contamination of specimens by using a new extraction tube for each specimen obtained.
- Do not substitute or mix components from different test kits.
- Do not swap caps between different tubes with extraction buffer.
- Do not eat, drink or smoke in the area where specimens and test kits are handled.
- Wear protective clothing such as laboratory coats, disposable gloves and eye protection when specimens are being assayed.
- Handle all specimens as if they contain infectious agents. Observe established precautions for microbiological risks throughout all procedures and standard guidelines for the appropriate disposal of specimens.
- The test kit contains products of animal origin. Certified knowledge of the origin and/or sanitary state of the animals does not completely guarantee the absence of transmissible pathogenic agents. It is therefore recommended that these products be treated as potentially infectious, and handled in accordance with usual safety precautions (e.g., do not ingest or inhale).
- Do not use swabs from damaged pouches.
- Humidity and temperature can adversely affect test results.
- Used testing materials should be discarded according to local regulations.

Leave the test strip in this position.

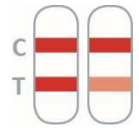
4. Remove the test strip after 5 minutes. Read the results by placing the test strip on a clean, dry and flat surface. Do not interpret test results after more than 10 minutes.



Note: For a sample collected during a strong leakage of amniotic fluid, a positive result can become visible earlier, while for a sample collected during a very small leakage, it will take the full 10 minutes for a positive result to appear.

10. Result Interpretation**Positive**

Two coloured lines appear on the membrane. One line appears in the control line region (C) and the other line appears in the test line region (T). The result indicates that the concentration of IGFBP-1 is above the detection limit of the test.

**Negative**

A coloured line appears in the control line region (C). No apparent coloured line appears in the test line region (T). The result indicates that the concentration of IGFBP-1 is below the detection limit of the test.

**Invalid**

The control line (C) fails to appear. Results from any test which has not produced a control line at the specified reading time must be discarded. Please review the procedure and repeat the test with a new test strip. If the problem persists, discontinue using the test kit immediately and contact your local distributor.

**Note:**

The colour intensity in the test line region (T) may vary depending on the concentration of the analyte present in the specimen. Therefore, any shade of colour in the test line region should be considered positive. Note that this is a qualitative test only and it cannot determine the concentration of the analyte in the specimen.

Insufficient specimen volume, incorrect operating procedure or expired tests are the most likely reasons for the control line failure.

11. Quality Control

An internal procedural control is included in the test strip:

A coloured line appearing in the control line region (C) is considered an internal procedural control. It confirms sufficient specimen volume, adequate membrane wicking and correct procedural technique.

Good laboratory practice (GLP) recommends the use of control materials to ensure proper test kit performance.

8. Specimen Collection and Preparation

Use a sterile Copan flocked swab to collect a sample of vaginal secretions from the vaginal wall. Carefully insert a swab into the vagina approximately 5 cm deep for 1 minute. Specimen collection from the cervix should be avoided.

Alternatively, a speculum can be used and vaginal secretion can be collected by placing the swab in contact with the vaginal wall at the level of the posterior fornix for 15 seconds.

9. Test Procedure

Ensure that the test components and samples are at room temperature (15-30°C) prior to testing.

1. Hold the collection tube containing extraction buffer on the lid and shake it thoroughly so that the whole liquid reaches the bottom of the tube. Open the collection tube and place it vertically on a flat, horizontal surface. Use the tube holder as an aid.
2. Dip a swab into the tube and rotate it for 10 seconds. Press the swab against the tube walls in order to squeeze as much liquid as possible from it. Discard the swab.
3. Dip a strip vertically into the tube, ensuring the arrows are pointing downwards, so that it touches the bottom of the tube. This will enhance migration of the sample.



12. Limitations

- The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test is for professional *in-vitro* diagnostic use and should be only used for the qualitative detection of IGFBP-1.
- The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test only detects the presence of IGFBP-1 in the specimen and should not be used as the sole criterium for the diagnosis of PROM.
- In pregnant women, the IGFBP-1 concentration in the blood is much lower than in the amniotic fluid, meaning that a definitive diagnosis is normally possible. However, if the sample material has been contaminated by blood, false positive results may occur which cannot be attributed to membrane rupture.
- The epithelial cells in the cervix may contain IGFBP-1 concentrations which may cause a false positive test result even without the presence of premature rupture of membranes. This also applies to non-pregnant women, as IGFBP-1 is a major protein in the endometrium around mid-cycle.
- According to existing theories (e.g. 'double sac'), ruptures can occur which may lead to a temporary loss of amniotic fluid. Tests carried out at different times can therefore deliver different results.
- If the test result is negative and clinical symptoms persist, additional testing using other clinical methods is recommended.
- As with all diagnostic tests, a confirmed diagnosis should only be made by a physician after all clinical and laboratory findings have been evaluated.

13. Performance Characteristics

Sensitivity

The analytical sensitivity of the NADAL® PROM Amniotic Fluid Test is 5 ng/mL IGFBP-1.

Accuracy

The results obtained using the NADAL® PROM Amniotic Fluid Test were compared to those of another commercially available PROM rapid test in a multi-center clinical evaluation. The results of the study demonstrated 97.7% accuracy of the NADAL® PROM Amniotic Fluid Test when compared to the PROM rapid test of a different manufacturer.

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test	PROM rapid test of a different manufacturer		
	Positive	Negative	Total
Positive	83	3	86
Negative	2	133	135
Total	85	136	221

Sensitivity: 97.6%

Specificity: 97.8%

Overall agreement: 97.7%

Interfering substances/microorganisms

The following substances and microorganisms have been evaluated at the concentrations listed below. None of them were found to affect the test performance of the NADAL® PROM Amniotic Fluid Test.

Substance/microorganism	Concentration
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucose	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11.2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8.6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10.6 x 10 ⁸ CFU/mL
Baby powder	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Creme)	1 mg/mL
Baby oil	1 mg/mL
Medical silicone oil	13 g/mL

Note: blood of pregnant women may cause false positive results.

Intra-lot and inter-lot variability

Negative and positive controls at concentrations of 5 ng/mL and 25 ng/mL were tested in 10 replicates with 3 independent lots on 3 consecutive days. Each control was recognized correctly.

14. References

1. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
2. Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
3. Koninckx PR, Trappeniens H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
4. Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
5. Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
6. Suikari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
7. Bell SC, Keyte JW; N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physic 2006;73: 659-664
10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999;36:388-390
12. Suckak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-I: a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 ;12 :233-240
14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Migoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 OM/UJa

1. Domaine d'application

Le test NADAL® PROM Amniotic Fluid est un test rapide immunochromatographique pour la détection qualitative de l'IGFBP-1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1), un marqueur protéique important du liquide amniotique. Le test est réalisé sur des prélèvements d'écouvillonnage vaginal. Le test est une aide au diagnostic de la rupture prématurée de la poche des eaux chez la femme enceinte. Le test est réservé à un usage professionnel.

2. Introduction et signification clinique

La rupture prématurée de la poche des eaux, appelée en anglais PROM pour "premature rupture of membranes", est relativement fréquente et touche 5 à 10 % des femmes enceintes. Elle peut provoquer des accouchements prématurés et des infections chez le nouveau-né. Les analyses cliniques classiques ne permettent pas toujours de détecter une perte de liquide amniotique. Dans certains cas, les analyses biologiques servent à confirmer un soupçon. Ces analyses biologiques se basent sur l'alcalinisation des sécrétions (procédé simple et facile à réaliser à peu de coût mais très peu spécifique) ou sur la détection d'un marqueur de molécules présentes à forte concentration dans le liquide amniotique (DAO, fibronectine, IGFBP-1, PAMG-1). La détection d'une rupture de la poche des eaux à l'aide d'un test rapide pouvant être réalisée au lit du patient permet une prise de décision immédiate.

Une rupture prématurée de la poche des eaux non détectée à temps peut rendre impossible l'exécution de mesures d'assistance à la naissance (par exemple lorsque la rupture prématurée de la poche des eaux est diagnostiquée seulement 32 heures après avoir réellement eu lieu, cela provoquera une septicémie néonatale). Dans le cas contraire, un diagnostic erroné d'une rupture de la poche des eaux peut conduire à des interventions inappropriées (par exemple une hospitalisation, déclenchement de la naissance). Par conséquent, un diagnostic correct et à temps de cette complication peut être d'une importance cruciale pour le médecin hospitalier.

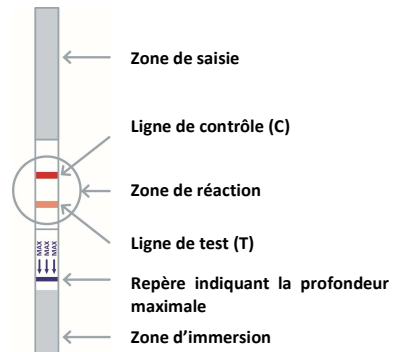
Un diagnostic précis de la rupture de la poche des eaux reste cependant un problème clinique fréquent en obstétrique. Malheureusement, dans la pratique clinique il n'y a pas encore de référence pour le diagnostic d'une rupture de la poche des eaux. Les tests disponibles actuellement sur le marché sont imprécis ou invasifs.

Le test NADAL® PROM Amniotic Fluid propose une alternative. Ce test rapide détecte une rupture de la poche des eaux et permet le diagnostic très précis et à temps d'une rupture prématurée de la poche des eaux. Des mesures peuvent être prises à temps afin d'éviter toutes complications (usage prophylactique d'antibiotiques, de médicaments ou de corticostéroïdes contre les douleurs dues aux contractions, déclenchement du travail, etc.).

3. Principe du test


Le test NADAL® PROM Amniotic Fluid est un test rapide pour la détection de l'IGFBP Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 dans les sécrétions vaginales grâce à l'interprétation visuelle de la couleur développée sur la bandelette. Des anticorps anti-IGFBP-1 sont immobilisés sur la membrane à

hauteur de la ligne de test. Pendant la manipulation l'échantillon réagit avec les anticorps anti-IGFBP-1 conjugués à des particules colorées et immobilisés sur le tampon de conjugué de la membrane interne de la bandelette. Le mélange migre le long de la membrane par capillarité et interagit avec les réactifs le long de la membrane. Si une quantité suffisante d'IGFBP est présente dans l'échantillon, une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de test de la membrane. La présence de cette ligne colorée indique un résultat positif. L'absence de cette ligne indique un résultat négatif. La ligne colorée de contrôle (C) qui apparaît est une procédure de contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume d'échantillon était suffisant et que la membrane a été suffisamment imbibée.



4. Réactifs et matériel fournis

Le kit NADAL® PROM Amniotic Fluid contient, selon le modèle choisi:

- 1/3/10/20 bandelettes, emballées individuellement avec dessiccateur
- Matériel fourni en accord avec les normes 93/42/CEE:
1/3/10/20 écouvillons stériles: Ecouvillon stérile Copan (FLOQSwabs™) CE 0123,
 Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy
- 1/3/10/20 récipients collecteurs avec solution d'extraction
- 1 support (Réf. 431006N-01)
- 1 notice d'utilisation

5. Matériel supplémentaire nécessaire

- Chronomètre

6. Péréemption et conservation des réactifs

Les tests NADAL® PROM Amniotic Fluid sont à conserver dans leur emballage d'origine entre 2 et 30°C jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. Conserver la cassette dans son emballage fermé jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler les échantillons. Protéger tous les composants du kit de toute contamination. Ne pas utiliser les tests si des signes de contaminations bactériennes ou de précipités sont observables. Une contamination biologique des doseurs, des contenants ou des réactifs peut entraîner des résultats faussés.

7. Avertissement et précautions

- Test réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Lire attentivement la notice d'utilisation avant de réaliser le test.
- Ne pas utiliser le test après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne pas utiliser le test si l'emballage est endommagé.
- Test à usage unique.
- Le test doit rester dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation.
- Ne pas insérer la bandelette au delà de la ligne "MAX".
- Ne pas déposer les prélèvements sur la zone réactive (fenêtre de résultat).
- Afin d'éviter toute contamination, ne pas toucher la zone réactive (fenêtre de résultats) et la zone d'insertion.
- Pour chaque prélèvement, utiliser un collecteur différent afin d'éviter tout risque de contaminations croisées.
- Ne pas interchanger ou mélanger le matériel de différents kits.
- Ne pas interchanger les bouchons du tube collecteur et celui de la solution d'extraction.
- Ne pas manger, boire ou fumer dans la zone de manipulation du test.
- Utiliser des vêtements de protection tels qu'une blouse de laboratoire, des gants à usage unique et des lunettes de protection.
- Manipuler les échantillons en les considérant comme de potentiels réactifs infectieux. Respecter les précautions relatives aux risques microbiologiques pendant les manipulations ainsi que les directives locales en vigueur concernant l'élimination des déchets.
- Ce test contient des produits d'origine animale. La certification concernant l'origine et l'état sanitaire des animaux ne certifie pas l'absence totale d'agents pathogènes transmissibles. Tous les prélèvements et matériaux utilisés pour ce test doivent être considérés comme des matières infectieuses. Il est recommandé d'appliquer les mesures de précaution nécessaires (ne pas avaler ou inhaler.)
- Ne pas utiliser les écouvillons dont l'emballage est endommagé.
- L'humidité et les fortes températures peuvent altérer les résultats du test.
- Les composants du test doivent être éliminés selon les directives locales en vigueur.

8. Recueil, préparation et conservation des échantillons

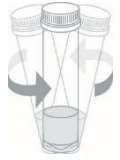
Recueillir le prélèvement de sécrétion contre la paroi du vagin à l'aide d'un écouvillon stérile en COPAN. Insérer l'écouvillon avec précaution pendant 1 minute dans le vagin (environ à 5 cm de profondeur). Le prélèvement d'échantillons sur le col de l'utérus doit être évité.

Il est également possible d'utiliser un speculum pour recueillir les sécrétions vaginales. Ces sécrétions sont recueillies à l'aide de l'écouvillon. Placer ce dernier pendant 15 secondes en contact avec la paroi du col.

9. Exécution du test

Amener les tests et les échantillons à température ambiante (15-30°C) avant la réalisation du test.

1. Tenir le tube contenant la solution d'extraction fermé au niveau de son capuchon et bien mélanger de manière à ce que tout le liquide atteigne le fond du flacon. Ouvrir le tube et le placer sur une surface plane à la verticale. Utiliser le support.
2. Insérer l'extrémité de l'écouvillon dans le tube et le faire pivoter pendant environ 10 secondes. Presser l'écouvillon contre la paroi du tube afin d'en obtenir le plus de matière possible. Éliminer l'écouvillon.
3. Insérer la bandelette à la verticale dans le tube. S'assurer que les flèches sont orientées vers le bas de manière à ce que la bandelette touche le fond du tube. Ceci facilite la migration du prélèvement. Laisser la bandelette dans cette position.
4. Retirer la bandelette au bout de 5 minutes. Déposer la bandelette sur une surface plane et propre avant d'interpréter les résultats. Ne plus interpréter les résultats après 10 minutes.

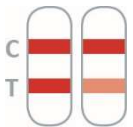


Remarque : Un résultat positif apparaît très rapidement dans le cas d'un fort flux de liquide amniotique. En cas de faible flux, il est possible que les résultats n'apparaissent qu'au bout de 10 minutes.

10. Interprétation des résultats

Positif

Deux lignes colorées apparaissent. Une ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de contrôle (C). Une seconde ligne colorée apparaît à hauteur de la zone de test (T). Ce résultat indique que l'IGFBP-1 est supérieure au seuil de détection du test.



Négatif

Une ligne colorée apparaît au niveau de la zone de contrôle (C). Aucune ligne de couleur n'apparaît au niveau de la zone de test (T). Ce résultat indique que l'IGFBP-1 est inférieure au seuil de détection du test.



Non-valide

Aucune ligne n'apparaît à hauteur de la zone de contrôle (C). Les tests sur lesquels aucune ligne de contrôle n'est apparue dans le temps d'évaluation fixé doivent être jetés.



Contrôler la procédure d'exécution du test et répéter le test avec une nouvelle bandelette. Dans le cas où le problème persiste, ne plus utiliser le test et contacter le distributeur.

Remarque :

L'intensité de la couleur de la ligne de test (T) peut varier selon la concentration des analytes présents dans le prélèvement. La moindre apparition d'une ligne colorée à hauteur de la zone de test (T) doit être considérée comme un résultat positif. Ceci est un test qualitatif, la concentration en analytes dans le prélèvement ne peut être déterminée.

Un volume d'échantillon insuffisant, une mauvaise manipulation ou des tests périmés sont les raisons principales raisons d'absence de ligne de contrôle.

11. Contrôle qualité

La bandelette contient une procédure de contrôle interne.

La ligne colorée apparaissant au niveau de la zone de contrôle (C) est considérée comme un contrôle interne. Cette ligne confirme que le volume d'échantillon était suffisant, que la manipulation a été correctement effectuée et que la membrane a été suffisamment imbibée.

Les *Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL)* recommandent l'utilisation de matériel de contrôles afin de confirmer la fiabilité du test.

12. Limites du test

- Le test NADAL® PROM Amniotic Fluid est un test rapide pour la détection qualitative de l'IGFBP-1. Il est réservé au diagnostic *in-vitro* professionnel.
- Le test NADAL® PROM Amniotic Fluid est destiné à la détection qualitative de l'IGFBP-1. Ce test ne devrait jamais être le seul critère lors du diagnostic d'une rupture prématurée de la poche des eaux.
- Chez les femmes enceintes, la concentration en IGFBP-1 est beaucoup plus faible dans le sang que dans le liquide amniotique. En règle générale, il est donc possible de poser un diagnostic définitif. Toutefois, des échantillons contaminés avec du sang peuvent fournir des résultats faussement positifs qui ne sont pas à associer à une rupture de la poche des eaux.
- Les cellules épithéliales du col de l'utérus peuvent contenir des concentrations d'IGFBP-1 qui peuvent provoquer un résultat faux positif même en l'absence de rupture prématurée de la poche des eaux. Cela s'applique également aux femmes non enceintes, car l'IGFBP-1 est une protéine majeure de l'endomètre vers le milieu du cycle.
- Certaines théories indiquent que des ruptures entraînant une perte temporaire de liquide amniotique peuvent avoir lieu. Les résultats peuvent donc varier selon la période à laquelle le test est réalisé.
- Si les résultats de test sont négatifs et que les symptômes cliniques persistent, il est recommandé de réaliser de nouveaux tests à l'aide de méthodes alternatives.
- Un diagnostic clinique définitif ne devrait jamais s'appuyer sur les résultats d'un seul test. Le diagnostic devrait être établi par un médecin après évaluation de toutes les données de laboratoire et cliniques.

13. Performance du test**Sensibilité**

La sensibilité analytique du test NADAL® PROM Amniotic Fluid est de 5 ng/mL d'IGFBP-1.

Précision

Lors d'une étude clinique multi-centrique, les résultats du test NADAL® PROM Amniotic Fluid ont été comparés avec les résultats d'un autre test rapide PROM disponible dans le commerce. Les résultats de cette étude ont indiqué une précision de 97,7% du test NADAL® PROM Amniotic Fluid par rapport à un test rapide PROM d'un autre fabricant.

		Tests rapides PROM d'un autre fournisseur		
		Positif	Négatif	Total
NADAL® PROM Amniotic Fluid	Positif	83	3	86
	Négatif	2	133	135
	Total	85	136	221

Sensibilité : 97,6%

Spécificité: 97,8%

Concordance générale : 97,7%

Substances interférentes / Microorganismes

Les substances et microorganismes suivants ont été évalués aux concentrations suivantes. Aucune de ces substances n'a d'influence sur la performance du test NADAL® PROM Amniotic Fluid.

Substances / Microorganismes	Concentration
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucose	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Poudre pour bébé	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Crème)	1 mg/mL
Huile pour bébé	1 mg/mL
Huile de silicone médicale	13 g/mL

Remarque: Chez les femmes enceintes, les échantillons de sang peuvent générer des résultats faussement positifs.

Variabilité intra-lot et inter-lot

Des contrôles négatifs et positifs à des concentrations de 5 ng/mL et 25 ng/mL ont été testés indépendamment 3 jours de suite en 10 réplicats avec 3 lots différents. Chaque contrôle a été identifié correctement.

14. Bibliographie

- Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
- Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
- Koninckx PR, Trappeniens H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
- Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
- Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
- Suikari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300

7. Bell SC, Keyte JW; N-terminalo amnio acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein – Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. *The Endoc Soc* 1988;1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clin Chim Acta* 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physic* 2006;73: 659-664
10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:146–150
11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. *Ann Clin Biochem* 1999 ;36 :388-390
12. Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. *Turk J Med Sci* 2005;35:157-161
13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. *Act Pharm Biol Clin* 2005 ;12 :233-240
14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyl I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2005;121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:633–8.
16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clinica Chimica Acta* 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 PF

1. Uso previsto

El test NADAL® PROM Amniotic Fluid es un inmunoensayo rápido para la detección cualitativa de la IGFBP-1 (proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina), marcador proteico principal del líquido amniótico, en un hisopo vaginal. El test está indicado para servir de ayuda en el diagnóstico de una rotura prematura de la membrana fetal en mujeres embarazadas y diseñada únicamente para uso profesional.

2. Introducción y significado clínico

La rotura prematura de membranas (PROM) es relativamente frecuente y ocurre en el 5-10% de todos los embarazos. Puede provocar el parto prematuro e infección fetal. Los exámenes clínicos convencionales no siempre pueden detectar una pérdida de líquido amniótico. En algunos casos se requieren pruebas biológicas para confirmar la sospecha de PROM. Las pruebas biológicas se basan en la detección de la alcalinización de la secreción vaginal (procedimiento fácil de llevar a cabo, sensible, poco costoso, pero escasamente específico) o en la detección de moléculas presentes en altas concentraciones en el líquido amniótico (diamina oxidasa, alfa fetoproteína, fibronectina o IGFBP-1). La detección de la PROM mediante un sencillo test rápido que se puede utilizar para el diagnóstico *in-situ* permite una toma de decisiones inmediata.

La falta de diagnóstico de las pacientes con PROM impide que se tomen medidas obstétricas saludables (ej. una PROM detectada más de 32 horas después de su aparición inicial produce la sepsis neonatal). Por otro lado, un diagnóstico falso de PROM puede conducir a intervenciones inapropiadas (por ejemplo, hospitalización o inducción del parto). Por lo tanto, es crucial un diagnóstico correcto y oportuno de este trastorno por el médico.

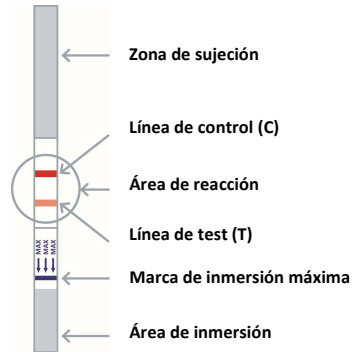
No obstante, el diagnóstico preciso de PROM sigue siendo un reto para la obstetricia. Desafortunadamente, no hay un patrón estándar para el diagnóstico de PROM en la práctica clínica. La mayoría de los test habitualmente disponibles son inexactos o en cierto grado invasivos.

El test NADAL® PROM Amniotic Fluid resuelve todos estos problemas. Se trata de un test rápido destinado a detectar la rotura de la membrana fetal, proporcionando un diagnóstico de PROM altamente preciso y a tiempo. Como consecuencia de esto, se pueden tomar medidas rápidas para prevenir complicaciones (uso profiláctico de antibióticos, medicamentos tocolíticos o corticosteroides, inducción del parto, etc.).

3. Principio del test

El test NADAL® PROM Amniotic Fluid permite la detección de la proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) en la secreción vaginal mediante la interpretación visual del desarrollo del color en la tira reactiva. Los anticuerpos anti IGFBP-1 quedan inmovilizados en la región de test de la membrana. Durante la prueba, la muestra reacciona con los anticuerpos anti-IGFBP-1 conjugados con partículas coloreadas que se encuentran recubriendo la almohadilla para la muestra del casete de test. La mezcla migra entonces a través de la membrana por acción capilar e interactúa con los reactivos. Si hay suficiente IGFBP-1 en la

muestra, se formará una línea coloreada en la región de la línea de test de la membrana. La presencia de esta línea coloreada indica un resultado positivo, mientras que su ausencia indica un resultado negativo. La aparición de una línea coloreada en la región de control sirve como control del procedimiento, indicando que el volumen de muestra añadido ha sido adecuado y que la membrana se ha empapado suficientemente.



4. Reactivos y materiales provistos

Dependiendo de las unidades de la caja, el kit del test NADAL® PROM Amniotic Fluid contiene:

- 1/3/10/20 tiras reactivas, individualmente envasadas con desecante
- Material provisto de acuerdo a la 93/42/EEC: 1/3/10/20 hisopos estériles Copan flocced (FLOQSwabs™) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 tubos de recolección con búfer de extracción
- 1 soporte para el tubo (excepto ref. 431006N-01)
- 1 manual de instrucciones

5. Materiales adicionales

- Cronómetro

6. Almacenamiento y conservación

Almacene el test a 2-30°C hasta la fecha de caducidad impresa en el envase. Mantenga el dispositivo en dicho envase sellado hasta su uso. No congele los test. Proteja los componentes del test de una posible contaminación. No utilice el test si hay evidencia de contaminación microbiana o precipitación. La contaminación biológica del dispositivo suministrado, los recipientes o los reactivos puede producir resultados incorrectos.

7. Advertencias y precauciones

- Solo apto para el uso profesional de diagnóstico *in-vitro*.
- Lea atentamente todo el procedimiento del test antes de comenzar la prueba.
- No utilice el test después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- No debe utilizar el dispositivo si el envase está dañado.
- No reutilice los test.

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



- Mantenga el casete en su envase sellado hasta su uso.
- No sumerja la tira de test por encima de la marca de inmersión máxima.
- No añada la muestra al área de reacción (región de resultados).
- Evite tocar el área de reacción (región de resultados), a fin de evitar posibles contaminaciones.
- Evite la contaminación cruzada de las muestras utilizando un nuevo recipiente para cada una.
- No intercambie ni mezcle componentes de diferentes kits de test.
- No intercambie las tapas de los diferentes tubos con búfer de extracción.
- No coma, beba o fume durante la manipulación de las muestras y la realización del test.
- Utilice ropa protectora, como bata de laboratorio, guantes desechables y gafas de protección, mientras manipule las muestras.
- Manipule las muestras como si contuviesen agentes infecciosos. Siga durante todo el procedimiento las precauciones establecidas para riesgos microbiológicos, y las directrices estándar para la eliminación de las muestras.
- Este test contiene productos de origen animal. El conocimiento certificado del origen y/o estado sanitario de los animales no garantiza completamente la ausencia de agentes patogénicos transmisibles. Por eso, se recomienda tratar este producto como potencialmente infeccioso y seguir las precauciones habituales durante su manipulación (p.ej. no ingerir ni inhalar).
- No utilice hisopos de envases dañados.
- La humedad y la temperatura puede afectar negativamente a los resultados del test.
- La eliminación de los materiales utilizados debe realizarse de acuerdo con las regulaciones locales.

3. Sumerja una tira verticalmente en el tubo, asegurando que las flechas estén apuntando hacia abajo, de modo que toque el fondo del tubo. Esto facilitará la migración de la muestra. Deje la tira reactiva en esta posición.

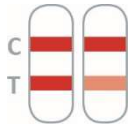


4. Retire la tira reactiva después de 5 minutos. Lea los resultados colocando la tira reactiva sobre una superficie limpia, seca y plana. No interprete los resultados después de 10 minutos.

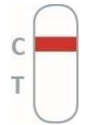
Nota: si la muestra fue recolectada durante una fuerte pérdida de líquido amniótico, puede obtenerse un resultado positivo antes, mientras que si la muestra fue recolectada durante una pérdida muy pequeña, se necesitarán 10 minutos para que aparezca un resultado positivo.

10. Interpretación del resultado**Positivo**

Aparecen dos líneas coloreadas en la membrana. Una de ellas en la región de control (C) y la otra aparece en la región de test (T). El resultado indica que la concentración de IGFBP-1 está por encima del punto de corte del test.

**Negativo**

Aparece una línea coloreada en la región de control (C). No aparece la línea coloreada en el área de test (T). El resultado indica que la concentración de IGFBP-1 está por debajo del punto de corte del test.

**No válido**

No aparece la línea de control (C). Si dentro del tiempo de lectura especificado no aparece la línea de control, los resultados del test no son válidos y se deben descartar. En ese caso, revise el procedimiento y repita la prueba con un nuevo casete de test. Si el problema persiste, deje de usar el kit inmediatamente y contacte con su distribuidor local.

**Nota:**

La intensidad de la línea en la región de test (T) puede variar en función de la concentración de antígenos presentes en la muestra. Por eso, cualquier sombra coloreada en la región de la línea de test se debe considerar positiva. Recuerde que este test solo es cualitativo y no puede determinar la concentración del analito en la muestra.

Las causas más frecuentes de que no aparezca la línea de control son un volumen de muestra insuficiente, un procedimiento incorrecto o que el dispositivo esté caducado.

11. Control de calidad

El dispositivo contiene un control interno del procedimiento: la línea coloreada que aparece en la zona de control (C). Esta línea confirma que el volumen de muestra ha sido adecuado, que la membrana se ha empapado suficientemente y que la técnica del procedimiento ha sido correcta.

8. Recolección de muestras y preparación

Utilice un hisopo estéril Copan para recolectar una muestra de secreción vaginal. Introduzca cuidadosamente un hisopo en la vagina aproximadamente a 5 cm de profundidad durante 1 minuto. Debe evitarse la recolección de muestras del cuello uterino.

Alternativamente, se puede usar un espéculo y recolectar la secreción colocando el hisopo en contacto con la pared vaginal a nivel del fórnix posterior durante 15 segundos.

9. Procedimiento del test

Asegúrese de que los componentes del test y las muestras estén a temperatura ambiente (15-30°C) antes de comenzar la prueba.

1. Sujete el tubo con el búfer de extracción por la tapa y agítelo bien para que todo el líquido llegue al fondo. Abra el tubo de recolección y colóquelo verticalmente sobre una superficie plana y horizontal. Utilice el portatubos como ayuda.
2. Sumerja un hisopo en el tubo y rótelo durante 10 segundos. Presiónelo contra las paredes del tubo para extraer la mayor cantidad de líquido posible. Deseche el hisopo.



Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



Las *Buenas Prácticas de Laboratorio (BLP)* recomiendan el uso de materiales de control para asegurar que el funcionamiento del test es correcto.

12. Limitaciones

- El test NADAL® PROM Amniotic Fluid está indicado para uso profesional en diagnóstico *in-vitro* y debe usarse solamente para la detección cualitativa de IGFBP-1.
- El test NADAL® PROM Amniotic Fluid solo detecta la presencia de IGFBP-1 en la muestra y no debe utilizarse como único criterio para el diagnóstico de PROM.
- En mujeres embarazadas, la concentración de IGFBP-1 en la sangre es mucho menor que en el líquido amniótico, lo que significa que normalmente es posible un diagnóstico definitivo. Sin embargo, si el material de muestra se ha contaminado con sangre, pueden producirse resultados falsos positivos que no pueden atribuirse a la rotura de membranas.
- Las células epiteliales del cuello uterino pueden contener concentraciones de IGFBP-1 que pueden provocar un resultado de test falso positivo incluso sin la presencia de rotura prematura de membranas. Esto se aplica también a mujeres no embarazadas, ya que la IGFBP-1 es una proteína importante en el endometrio hacia la mitad del ciclo.
- Según las teorías existentes (ej. "doble saco"), pueden producirse roturas que pueden provocar una pérdida temporal de líquido amniótico. Por ello, los test realizados en momentos diferentes pueden dar resultados distintos.
- Si el test muestra un resultado negativo y los síntomas clínicos persisten, se recomienda realizar pruebas adicionales utilizando otros métodos clínicos.
- Al igual que con todos los test de diagnóstico, solo un médico puede confirmar el diagnóstico definitivo tras evaluar todos los hallazgos clínicos y de laboratorio.

13. Características del rendimiento**Sensibilidad**

La sensibilidad analítica del test NADAL® PROM Amniotic Fluid es de 5 ng/mL IGFBP-1.

Precisión

Se compararon los resultados obtenidos utilizando el test NADAL® PROM Amniotic Fluid con los de otro test rápido de PROM disponible comercialmente en una evaluación clínica multicéntrica. Los resultados del estudio mostraron un 97,7% de precisión del test NADAL® PROM Amniotic Fluid cuando se comparó con el test rápido PROM de un fabricante diferente.

Test	Test rápido de PROM de otro fabricante			
	Positivo	Negativo	Total	
NADAL® PROM Amniotic Fluid	Positivo	83	3	86
	Negativo	2	133	135
	Total	85	136	221

Sensibilidad: 97,6%

Especificidad: 97,8%

Concordancia general: 97,7%

Sustancias/microorganismos interferentes

Se han evaluado las siguientes sustancias y microorganismos a las concentraciones indicadas. Ninguno de ellos afectó el rendimiento del test NADAL® PROM Amniotic Fluid.

Sustancia/microorganismo	Concentración
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucosa	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Talco para bebé	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Crema)	1 mg/mL
Aceite para bebé	1 mg/mL
Aceite de silicona médica	13 g/mL

Nota: la sangre de mujeres embarazadas puede producir falsos resultados positivos.

Variabilidad inter e intralote

Se ensayaron controles negativos y positivos a concentraciones de 5 ng/mL y 25 ng/mL en 10 réplicas con 3 lotes independientes en 3 días consecutivos. Cada control fue correctamente reconocido.

14. Referencias

- Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
- Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
- Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
- Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
- Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
- Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
- Bell SC, Keyte JW; N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
- Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
- Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physic 2006;73: 659-664
- Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
- Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insuline-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999;36:388-390
- Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu I, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1: a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
- Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales: un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005;12:233-240
- Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Migoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
- Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
- Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 MP

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)

**1. Scopo del test**

Il test NADAL® PROM Amniotic Fluid è un test immunocromatografico rapido per l'individuazione qualitativa dell'IGFBP (Proteina legante il fattore di crescita insulino simile 1), una importante proteina marker del fluido amniotico in un tampone vaginale. Il test è concepito come supporto nella diagnosi di rottura del sacco amniotico nelle donne incinte ed è concepito esclusivamente per uso professionale.

2. Introduzione e Significato Clinico

La rottura prematura delle membrane (PROM) è relativamente frequente e si verifica nel 5-10% delle donne incinte. Ciò può portare a parto prematuro e infezioni fetali. Le analisi mediche convenzionali non sempre sono in grado di rilevare una perdita di liquido amniotico. In alcuni casi, è necessario effettuare test biologici per confermare il sospetto di PROM. I test biologici si basano sull'individuazione di una eventuale alcalizzazione del fluido vaginale (una procedura semplice, sensibile, economica ma con scarsa specificità) oppure sulla rilevazione di molecole presenti in concentrazioni elevate nel fluido amniotico (diamminasi, alfa fetoproteina, fibronectina o IGFBP-1). La determinazione di PROM con un semplice test rapido utilizzabile al point of care (POCT) permette di effettuare una decisione immediata.

La mancata diagnosi di PROM potrebbe degenerare nell'impossibilità di implementare le giuste misure ostetriche (ad es. la sepsi neonatale si manifesta se la PROM viene diagnosticata dopo più di 32 ore dalla sua occorrenza). D'altro canto, una diagnosi errata potrebbe portare all'adozione di trattamenti inappropriati (ad es. ricovero o induzione del travaglio). Pertanto, una diagnosi corretta e nei tempi giusti operata dal medico è fondamentale.

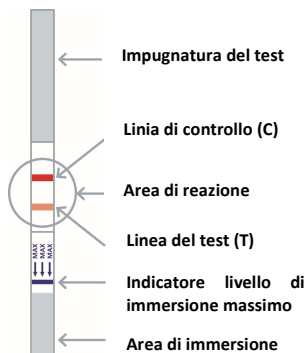
Comunque, diagnosi accurate di PROM rimangono tutt'oggi una sfida per l'ostetrica. Purtroppo, non ci sono ancora standard nella pratica clinica ai quali attenersi per la diagnosi di PROM. I test comunemente reperibili in commercio sono o poco accurati o troppo invasivi.

Il test NADAL® PROM Amniotic Fluid costituisce la perfetta soluzione a tutti questi problemi. È un test rapido concepito per individuare la rottura delle membrane fetali permettendo una diagnosi tempestiva ed accurata di PROM. Il test permette inoltre l'adozione di misure rapide per prevenire complicazioni (profilassi antibiotica, farmaci tocolitici o corticosteroidi, induzione del travaglio ecc.).

3. Principio del Test

Il test NADAL® PROM Amniotic Fluid permette l'individuazione della proteina legante il fattore di crescita insulino simile 1 (IGFBP-1) in secrezioni vaginali attraverso l'interpretazione visiva dello sviluppo di colore sulla striscia del test. Anticorpi anti-IGFBP-1 sono immobilizzati nella regione della linea del test sulla membrana. Durante il test, il campione reagisce con gli anticorpi anti-IGFBP-1 legati a particelle colorate e priverivisti sul tampone coniugato del test a cassetta. Il composto migra poi lungo la membrana per azione capillare e va ad interagire con i reagenti presenti sulla membrana. Se nel campione è presente sufficiente IGFBP-1 si sviluppa una linea colorata nella regione della linea del test della membrana. La presenza di questa linea colorata nella regione del test indica un risultato positivo mentre la sua assenza è indice di un

risultato negativo. La presenza di una linea colorata nella regione della linea di controllo funge da controllo procedurale interno indicando che è stato utilizzato il corretto volume di campione e che la migrazione sulla membrana è avvenuta correttamente.

**4. Reagenti e Materiali Forniti**

In base alla confezione, il kit di test NADAL® PROM Amniotic Fluid contiene:

- 1/3/10/20 test a striscia confezionati singolarmente con dissecante
- Materiali forniti secondo la regolamentazione 93/42/EEC: 1/3/10/20 tamponi Copan sterili (FLOQSwabs™) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 tubi di raccolta del campione con soluzione di estrazione
- 1 sostegno per le provette (eccetto per il prodotto Ref. 431006N-01)
- 1 istruzioni per l'uso

5. Altri materiali richiesti

- Timer

6. Conservazione e Stabilità

Conservare il test NADAL® PROM Amniotic Fluid a 2-30°C fino alla data di scadenza riportata sulla confezione. I test vanno conservati nella loro confezione fino all'utilizzo. Non congelare. Prevenire episodi di contaminazione dei kit di test. Non utilizzare in caso di evidente contaminazione microbica o deterioramento. Contaminazione biologica di apparecchiature, contenitori o reagenti può portare all'ottenimento di falsi risultati.

7. Avvertenze e Precauzioni

- Esclusivamente per uso diagnostico professionale *in-vitro*.
- Leggere attentamente la procedura del test prima di eseguirlo.
- Non utilizzare il test oltre la data di scadenza riportata sulla confezione.
- Non utilizzare il test se la confezione dovesse risultare danneggiata.
- Non riutilizzare i test.
- I test vanno conservati nella loro confezione fino all'utilizzo.

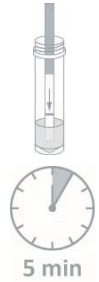
Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



- Non immergere la striscia oltre il limite massimo indicato.
- Non aggiungere i campioni all'area di risultato (result area).
- Al fine di evitare la contaminazione non toccare l'area di risultato (result area) o l'area di immersione.
- Evitare il rischio di contaminazione incrociata dei campioni utilizzando sempre una nuova provetta per ogni campione.
- Non sostituire o mescolare i componenti provenienti da kit differenti.
- Non scambiare i tappi di diversi tubi di estrazione contenenti soluzione.
- Non mangiare, bere o fumare nei luoghi in cui vengono trattati i campioni ed i test.
- Indossare abiti protettivi quali camici da laboratorio, guanti monouso ed occhiali protettivi quando vengono trattati i campioni.
- Considerare tutti i campioni come potenzialmente infettivi. Osservare le normali precauzioni contro rischi microbiologici e seguire le procedure standard per il corretto smaltimento dei campioni.
- Il kit fornito contiene prodotti di origine animale. La conoscenza certificata della provenienza e/o condizione sanitaria degli animali non esclude del tutto l'assenza di agenti patogeni trasmissibili. Si raccomanda, pertanto, che questi prodotti vengano trattati come potenzialmente infettivi ed utilizzati nel rispetto delle normali pratiche di sicurezza (ad esempio, non ingerire o inalare).
- Non utilizzare tamponi da confezioni danneggiate
- Umidità o temperature elevate possono influenzare in maniera negativa i risultati del test.
- I materiali utilizzati nello svolgimento del test vanno smaltiti nel rispetto delle regolamentazioni locali.

3. Immergere una striscia verticalmente nel flacone fino a toccare il fondo del flacone assicurandosi che le frecce siano dirette verso il basso. Questo procedimento assicurerà la migrazione del campione. Lasciare il test a striscia in questa posizione.
4. Rimuovere la striscia dopo 5 minuti. Leggere i risultati dopo aver posizionato la striscia su una superficie piana e pulita. Non interpretare i risultati dopo 10 minuti.



Nota bene: Per i campioni prelevati in presenza di una forte perdita di liquido amniotico, un risultato positivo potrebbe essere visibile prima mentre per i campioni prelevati in presenza di perdite molto ridotte, il risultato positivo impiegherà tutti e 10 i minuti previsti per comparire.

10. Interpretazione dei risultati**Positivo**

Compaino due linee colorate sulla membrana. Una linea colorata nella regione della linea di controllo (C) e una linea nella regione della linea del test (T). Il risultato indica che la concentrazione di IGFBP-1 è al di sopra dei limiti di rilevazione del test.

**Negativo**

Si sviluppa una linea colorata nella regione della linea di controllo (C). Non compare alcuna linea visibile nella regione della linea del test (T). Il risultato indica che la concentrazione di IGFBP-1 è al di sotto dei limiti di rilevazione del test.

**Non valido**

La linea di controllo (C) non compare. I risultati di qualsiasi test che non abbia prodotto alcuna linea di controllo entro i tempi di lettura indicati, non vanno presi in considerazione. In tal caso si consiglia di rivedere la procedura e ripetere il test utilizzando un nuovo test a cassetta. Se il problema persiste, si consiglia di interrompere immediatamente l'utilizzo dello stesso lotto di test e contattare il proprio distributore.

**Nota bene:**

L'intensità della linea del test nella regione della linea del test (T) varia in base alla concentrazione degli analiti presenti nel campione. Pertanto, qualsiasi sfumatura di colore nell'area della linea del test (T) va considerata come indicativa di risultato positivo. Questo test qualitativo non è in grado di determinare la concentrazione dell'analita nel campione.

Un volume insufficiente di campione, procedure operative scorrette o test scaduti sono tra le principali cause che potrebbero impedire la comparsa della linea di controllo.

11. Controllo Qualità

Un controllo procedurale interno è inserito nel test a striscia:

8. Preparazione e Raccolta del Campione

Utilizzare un tampone Copan per raccogliere il campione di fluido vaginale dalla parete vaginale. Inserire il tampone in vagina per circa 5 cm per 1 minuto. Il prelievo di campioni dalla cervice dovrebbe essere evitato.

In alternativa si può utilizzare anche uno speculum e la secrezione vaginale può essere ottenuta posizionando il tampone in contatto con la parete vaginale al livello del fornice vaginale posteriore per 15 secondi.

9. Procedura del Test

Assicurarsi che il test e i campioni siano a temperatura ambiente (15-30°C) prima di eseguire il test.

1. Mentre il flacone di raccolta del campione contenente la soluzione di estrazione è ancora chiuso, agitarlo energicamente in modo che il liquido raggiunga il fondo del tubo. Aprire la provetta e mantenerla verticalmente su una superficie piana, orizzontale. Utilizzare il sostegno per le provette come supporto.
2. Immergere il tampone nel flacone ruotando per 10 secondi. Premere il tampone contro le pareti del flacone in modo da estrarre quanto più liquido possibile. Smaltire il tampone.



Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



La linea colorata che compare in corrispondenza della regione della linea di controllo (C) è da considerarsi un controllo procedurale interno. Ciò conferma che è stato aggiunto il giusto volume di campione, che la migrazione lungo la membrana è avvenuta correttamente e che sono state applicate le corrette tecniche procedurali.

La *Buona Pratica di Laboratorio* (GLP) raccomanda l'impiego di metodi di controllo al fine di confermare la corretta performance del kit di test.

12. Limiti del Test

- Il test NADAL® PROM Amniotic Fluid è concepito per uso diagnostico professionale *in-vitro* e dovrebbe essere utilizzato esclusivamente per l'individuazione qualitativa di IGFBP-1.
- Il test NADAL® PROM Amniotic Fluid individua esclusivamente la presenza di IGFBP-1 nel campione e non dovrebbe essere utilizzato come unico criterio per la diagnosi di PROM.
- Nelle donne in gravidanza, la concentrazione di IGFBP-1 nel sangue è molto inferiore rispetto al liquido amniotico, il che significa che una diagnosi definitiva è normalmente possibile. Tuttavia, se il campione è stato contaminato dal sangue, possono verificarsi risultati falsi positivi che non possono essere attribuiti alla rottura della membrana.
- Le cellule epiteliali della cervice possono contenere concentrazioni di IGFBP-1 che potrebbero causare un risultato falso positivo anche in assenza di rottura prematura delle membrane. Questo vale anche per le donne non incinte, poiché l'IGFBP-1 è una proteina essenziale nell'endometrio intorno alla metà del ciclo.
- Secondo le teorie esistenti (ad esempio "doppio sacco"), possono verificarsi rotture che possono portare a una temporanea perdita di liquido amniotico. Test eseguiti in momenti diversi possono quindi fornire risultati differenti.
- Se il risultato del test è negativo ma i sintomi clinici persistono, si consiglia di eseguire altri test utilizzando altri metodi clinici di analisi.
- Come per tutti i test diagnostici, tutti i risultati andrebbero interpretati insieme ad altre informazioni cliniche reperibili dal medico.

13. Caratteristiche Tecniche**Sensibilità**

La sensibilità analitica del test NADAL® PROM Amniotic Fluid è 5 ng/mL IGFBP-1.

Precisione

I risultati ottenuti utilizzando il test NADAL® PROM Amniotic Fluid sono stati comparati con quelli di un altro test rapido PROM reperibile in commercio durante una valutazione clinica. I risultati dello studio dimostrano il 97,7% di precisione del test NADAL® PROM Amniotic Fluid se comparati con il test rapido PROM di un altro produttore.

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid	Test rapido PROM di un altro produttore		
	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	83	3	86
Negativo	2	133	135
Totale	85	136	221

Sensibilità: 97,6%

Specificità: 97,8%

Andamento complessivo: 97,7%

Sostanze interferenti/microrganismi

Le seguenti sostanze e microrganismi sono stati valutati alle concentrazioni elencate sotto: Nessuna di esse ha avuto effetti sulla performance del test NADAL® PROM Amniotic Fluid.

Sostanza/microrganismo	Concentrazione
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucosio	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Borotalco per bambini	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Crema)	1 mg/mL
Olio per bambini	1 mg/mL
Olio di silicone medico	13 g/mL

Nota: il sangue delle donne in gravidanza può causare risultati falsi positivi.

Variabilità inter ed intra lotto

I controlli positivi e negativi alle concentrazioni di 5 ng/mL e 25 ng/mL sono stati analizzati in 10 ripetizioni con 3 lotti indipendenti per 3 giorni consecutivi. Ogni controllo è stato individuato correttamente.

14. Bibliografia

- Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
- Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
- Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
- Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
- Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
- Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
- Bell SC, Keyte JW. N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988;1202-1204
- Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
- Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Famul Physic 2006;73: 659-664
- Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
- Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'Insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999;36:388-390
- Sukac A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-I; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid

(Ref. 431006N-01/431006N-03/431006N-10/431006N-20)



13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 ;12 :233-240
14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 BN

1. Zastosowanie

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid jest szybkim testem immunochromatograficznym do jakościowego oznaczenia IGFBP-1 (białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1), ważnego markera białkowego wód płodowych w wymazie z pochwy. Test ten służy jako środek pomocniczy przy diagnozie przedwczesnego pęknięcia błony płodowej u kobiet w ciąży i przeznaczony jest do użytku profesjonalnego.

2. Wprowadzenie i znaczenie diagnostyczne

Przedwczesne pęknięcie błony płodowej, z angielskiego PROM "premature rupture of membranes" występuje stosunkowo często, przy 5 do 10% wszystkich ciąży. Może ono wywołać przedwczesne porody lub zakażenia płodu. Zwyczajowe badania kliniczne nie zawsze mogą udowodnić wyciek wód płodowych. W pewnych przypadkach potrzebne są testy biologiczne w celu potwierdzenia podejrzenia przedwczesnego pęknięcia błony płodowej. Biologiczne testy oparte są na oznaczaniu alkalizacji wydzieliny (proces łatwy do przeprowadzenia, czuły i niedrogi, jednak bardzo niespecyficzny) ewentualnie na oznaczaniu markerów, które występują w wodach płodowych w wysokiej koncentracji (oksydaza diaminy, alfa fetoproteina, fibronektyna lub IGFBP-1). Rozpoznanie przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przy pomocy prostego szybkiego testu, który może być wykonany bezpośrednio przy łóżku, umożliwiła natychmiastowe podjęcie odpowiedniej decyzji.

Nierozpoznanie przedwczesnego pęknięcia błony płodowej może prowadzić do tego, że nie będą mogły zostać podjęte czynności pomocy (np. może dojść do posocznicy noworodków, jeżeli przedwczesne pęknięcie błony płodowej zdiagnozowane zostanie dopiero później jak po 32 godzinach). W przeciwnym przypadku niewłaściwa diagnoza przedwczesnego pęknięcia wód płodowych, może prowadzić do niewłaściwych zabiegów (np. skierowanie do szpitala, rozpoczęcie porodu). Dlatego też właściwa i szybka diagnoza tych komplikacji przez lekarza ma tutaj kluczowe znaczenie.

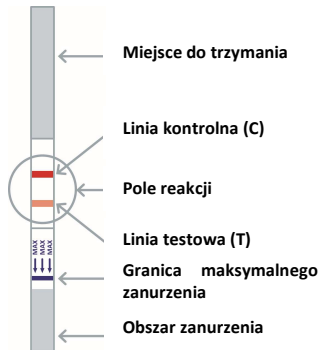
Dokładna diagnoza przedwczesnego pęknięcia błony płodowej pozostaje więc wyzwaniem dla położnictwa. Niestety w poradniach klinicznych nie ma jeszcze "złotego standardu" dla diagnozy przedwczesnego pęknięcia błony płodowej. Większość znanych testów jest albo niedokładna albo w pewnym stopniu inwazyjna.

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid rozwiązuje wszystkie te problemy. Jest to szybki test, który może udowodnić pęknięcie błony i umożliwia przy tym dokładną oraz terminową diagnozę przedwczesnego pęknięcia błony płodowej. W celu uniknięcia komplikacji, można wcześniej podjąć odpowiednie czynności (profilaktyczne zastosowanie antybiotyków, tokiolityków lub kortykosteroidów, rozpoczęcie porodu, itd.)

3. Zasada działania testu

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid umożliwia oznaczenie białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostu 1 w próbkach wydzieliny z pochwy przez interpretację rozwoju kolorów na pasku testowym. Przeciwciała przeciw IGFBP-1 unieruchomione są w obszarze linii testowej membrany. Podczas badania próbka reaguje z kolejnymi przeciwciałami przeciw IGFBP, które sprzężone są z kolorowymi cząsteczkami

i powleczone są na płytce konjugatu wewnętrznego paska testowego. Mieszanka wdręje następnie przy pomocy sił kapilarnych wzdłuż membrany i zachodzi w interakcję z odczynnikami znajdującymi się na membranie. Jeżeli w próbce znajduje się wystarczająca ilość IGFBP-1, to w obszarze linii testowej membrany pojawi się kolorowa linia. Pojawienie się tej kolorowej linii wskazuje na wynik pozytywny, podczas gdy brak linii oznacza wynik negatywny. Pojawienie się kolorowych linii w obszarze linii kontrolnej (C) służy jako kontrola procesowa i wskazuje na to, że dostarczona została wystarczająca ilość próbki, a membrana jest wystarczająco nasączona.

**4. Materiały zawarte w zestawie**

Zestaw testowy NADAL® PROM Amniotic Fluid zawiera w zależności od zawartości opakowania:

- 1/3/10/20 pasków testowych, pakowanych pojedynczo, ze środkiem osuszającym
- Materiał dodatkowy, dostarczony zgodnie z dyrektywą 93/42/EWG:

1/3/10/20 sterylne wymazówki: Copan flocced swabs (FLOQSwabs™) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- Probówki 1/3/10/20 z buforem ekstrakcyjnym
- 1 stojak na próbki (wyjątek numer ref. 431006N-01)
- 1 instrukcja obsługi

5. Dodatkowo potrzebne materiały

- Stoper

6. Data ważności i przechowywanie odczynników

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid powinien być przechowywany w zamkniętym opakowaniu foliowym w temperaturze 2-30°C, do daty użyteczności podanej na opakowaniu foliowym. Kasetka testowa musi zostać w zamkniętym opakowaniu foliowym aż do momentu jej użycia. Nie zamrażać testów. Test i komponenty testu należy chronić przed zanieczyszczeniem. Testu nie należy używać przy oznakach mikrobiologicznej kontaminacji lub wytrąceniu. Biologiczne zanieczyszczenie urządzeń dozujących, zbiorników lub probówek, może prowadzić do błędnych wyników.

7. Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Tylko do profesjonalnej diagnostyki *in-vitro*.
- Przed przeprowadzeniem testu należy dokładnie przeczytać całą instrukcję obsługi.
- Nie używać testu po upływie daty użyteczności podanej na opakowaniu.
- Nie używać testu, jeżeli opakowanie foliowe jest uszkodzone.
- Nie używać ponownie tych samych testów.
- Do momentu przeprowadzenia badania, test powinien pozostać w zamkniętym opakowaniu.
- Nie zanurzać paska testowego powyżej maksymalnej linii zanurzenia.
- Nie dodawać próbek na pole reakcyjne (pole wyniku).
- Aby uniknąć zanieczyszczenia, nie dotykać pola reakcyjnego (pola wyniku) oraz obszaru zanurzeniowego.
- W celu uniknięcia zanieczyszczenia krzyżowego należy używać każdorazowo nowej probówki dla każdej próbki.
- Nie wymieniać lub mieszać elementów składowych z różnych zestawów testowych.
- Nie jeść, nie pić ani nie palić w obszarze pracy z próbkami lub zestawem testowym.
- Podczas kontaktu z próbkami, stosować odzież ochronną, taką jak fartuch, jednorazowe rękawiczki oraz okulary ochronne.
- Traktować wszystkie próbki tak, jakby zawierały zakaźne odczynniki. Należy zwrócić uwagę na zaistniałe środki ostrożności dla mikrobiologicznego ryzyka, podczas wszystkich procesów jak również standardowych dyrektyw dla odpowiedniej utylizacji próbek.
- Test ten zawiera produkty pochodzenia zwierzęcego. Certyfikowana wiedza o pochodzeniu i/lub o stanie sanitarnym zwierząt nie gwarantuje braku przenoszonych patogenów. Dlatego zaleca się, aby te produkty były traktowane jako potencjalnie zakaźne. Posługując się nimi, należy przestrzegać standardowych środków ostrożności (np. unikać poknięcia lub wdychania).
- Nie używać wymazówek, których opakowanie jest uszkodzone.
- Wilgoć oraz wysokie temperatury mogą mieć wpływ na wyniki testu.
- Zużyte materiały testowe powinny być zutylizowane zgodnie z lokalnymi zaleceniami.

8. Pobieranie, przygotowywanie i przechowywanie próbek

Należy używać sterylnego wacika do wymazu (Copan flocked swab), aby pobrać próbkę wydzieliny waginalnej z ścianki pochwy. Należy delikatnie wprowadzić wacik wymazu na jedną minutę, na głębokość ok. 5 cm do pochwy. Należy unikać pobierania próbek z szyjki macicy.

Alternatywnie użyty może być również wziernik, a wydzielina z pochwy może być pobrana, w taki sposób, że wacik wymazu przez 15 sekund będzie dotykał ścianki pochwy na poziomie sklepienia pochwy.

9. Przeprowadzanie testu

Przed przeprowadzeniem testu należy pozwolić próbce i testowi osiągnąć temperaturę pokojową (15-30°C).

1. Należy trzymać probówkę z buforem ekstrakcyjnym za pokrywkę i potrząsać tak, aby kompletna ciecz dostała się na dno probówki. Należy otworzyć probówkę i umieścić ją pionowo na równą, poziomą powierzchnię. Można wspomóc się stojakiem na probówki.
2. Należy wprowadzić wacik do wymazu do probówki i kręcić nim przez ok. 10 sekund. Należy przycisnąć wacik do ścianki rurki tak, aby wydostać jak najwięcej cieczy z wacika. Wyciągnąć wymazówkę.
3. Należy zanurzyć pasek testowy pionowo, strzałkami do dołu, w probówce tak, aby dotknął dna. Poprawia to migrację próbki. Pozostawić pasek w tej pozycji.
4. Należy wyciągnąć pasek testowy po upływie 5 minut, odczytać wynik i położyć go na czystej, suchej i równej powierzchni. Po upływie więcej jak 10 minut wynik testu nie powinien być interpretowany.



Wskazówka: Przy próbce, która została pobrana przy silnym wycieku wód płodowych, pozytywny wynik może być widoczny wcześniej, podczas gdy przy próbce pobranej podczas słabego wycieku wód płodowych, wynik widoczny jest dopiero po 10 minutach.

10. Interpretacja wyników**Pozytywny**

Pojawią się dwie kolorowe linie. Jedna kolorowa linia pojawi się w obszarze linii kontrolnej (C), druga kolorowa linia pojawi się w obszarze linii testowej (T). Wynik wskazuje na to, że IGFBP-1 znajduje się powyżej granicy wykrywalności testu.

**Negatywny**

W obszarze linii kontrolnej (C) pojawia się kolorowa linia. W obszarze linii testowej (T) nie pojawia się kolorowa linia. Wynik wskazuje na to, że IGFBP-1 znajduje się poniżej granicy wykrywalności testu.

**Nieważny**

Linia kontrolna nie pojawia się. Wyniki testów, które po ustalonym czasie odczytu nie wytworzyły linii kontrolnej, muszą zostać odrzucone.



Sprawdźć przebieg procesu i powtórzć badanie przy pomocy nowej kasety testowej. Jeżeli problem będzie występował nadal, nie używać już tego zestawu testowego i skontaktować się z dystrybutorem.

Wskazówka:

Intensywność kolorów w obszarze linii testowych (T) może różnić się, w zależności od stężenia analitów, które zawarte są w próbce. Dlatego każdy odcień w obszarze linii testowej (T) powinien być traktowany jako pozytywny wynik. Należy mieć na uwadze, że jest to test jakościowy i że test nie może określać stężeń analitów w próbce.

Niewystarczająca objętość próbki, przeterminowane testy lub niewłaściwy sposób użytkowania testu, są najprawdopodobniej przyczynami niepojawienia się linii kontrolnej.

11. Kontrola jakości

Pasek testowy zawiera wewnętrzną kontrolę procesu:

Kolorowa linia w obszarze linii kontrolnej (C) traktowana jest jako wewnętrzną kontrola procesowa. Potwierdza ona dodanie wystarczającej ilości próbki, prawidłowe przeprowadzenie testu oraz wystarczające nasączenie membrany.

Dobra praktyka laboratoryjna zaleca stosowanie materiałów kontrolnych do oznaczania poprawnej wydajności zestawu testowego.

12. Ograniczenia testu

- Test NADAL® PROM Amniotic Fluid przeznaczony jest wyłącznie do profesjonalnego użytku i powinien być stosowany wyłącznie do jakościowego oznaczania IGFBP-1.
- Test NADAL® PROM Amniotic Fluid wykazuje jedynie obecność IGFBP-1 w próbce i nie powinien być stosowany jako jedyne kryterium do diagnozowania przedwczesnego pęknięcia błony płodowej.
- U kobiet w ciąży stężenie IGFBP-1 we krwi jest znacznie niższe niż stężenie w płynie owodniowym, więc zazwyczaj możliwa jest jednoznaczna diagnoza. Jeśli jednak materiał próbki został zanieczyszczony krwią, mogą wystąpić fałszywie dodatnie wyniki, których nie można przypisać pęknięciu błony.
- Komórki nabłonkowe w szyjce macicy mogą zawierać stężenie IGFBP-1, co może prowadzić do uzyskania fałszywie pozytywnego wyniku badania, nawet jeżeli nie doszło do pęknięcia pęcherza płodowego. Dotyczy to również kobiet nieciążarnych, ponieważ IGFBP-1 jest głównym białkiem w endometrium około połowy cyklu.
- Zgodnie z istniejącymi teoriami (np. „Podwójny worek”) mogą wystąpić pęknięcia, które mogą prowadzić do tymczasowej utraty płynu owodniowego. Testy przeprowadzane w różnych okresach czasowych mogą zatem dawać różne wyniki.
- Jeżeli wynik testu jest negatywny a wyniki kliniczne występują dalej, zaleca się przeprowadzenie kolejnych badań przy zastosowaniu innych metod klinicznych.
- Jak przy wszystkich testach diagnostycznych, ostateczna diagnoza powinna być postawiona przez lekarza po ewaluacji wszystkich klinicznych i laboratoryjnych wyników.

13. Charakterystyka testu**Czułość**

Czułość analityczna testu NADAL® PROM Amniotic Fluid wynosi 5 ng/mL IGFBP-1.

Dokładność

Podczas wieloosrodkowego badania klinicznego, wyniki testu NADAL® PROM Amniotic Fluid zostały porównane z wynikami

osiągniętymi przy pomocy innego komercyjnie dostępnego szybkiego testu PROM. Wyniki tego badania wykazały dokładność na poziomie 97,7% testu NADAL® PROM Amniotic Fluid w porównaniu do szybkiego testu PROM innego producenta.

		Szybki test PROM innego producenta		
		Pozytyw-ny	Negatyw-ny	Suma
NADAL® PROM Amniotic Fluid Test	Pozytyw-ny	83	3	86
	Negatyw-ny	2	133	135
	Suma	85	136	221

Czułość: 97,6%

Swoistość: 97,8%

Ogólna zgodność: 97,7%

Substancje interferujące/Mikroorganizmy

Następujące substancje i mikroorganizmy zostały ewaluowane przy pomocy niżej wymienionych stężeń. Żadna z nich nie wpływa na wydajność testu NADAL® PROM Amniotic Fluid

Substancje/Mikroorganizmy	Stężenie
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glukoza	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Puder dla niemowląt	10 mg/mL
Krem Vagisan® Myco Kombi	1 mg/mL
Olejek dla niemowląt	1 mg/mL
Medyczny olejek silikonowy	13 g/mL

Uwaga: krew kobiet w ciąży może powodować fałszywie dodatnie wyniki.

Zmienność śródtestowa i międzypersonowa

Kontrolne pozytywne i negatywne ze stężeniami na poziomie 5 ng/mL oraz 25 ng/mL, zostały przebadane w ciągu 3 następujących po sobie dni, w 10-ciu replikatach i trzech niezależnych seriach LOT. Każda kontrola została właściwie rozpoznana.

14. Bibliografia

1. Friedman ML, McEllin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
2. Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
3. Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginafluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
4. Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
5. Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
6. Suikari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
7. Bell SC, Kayte JW; N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein – Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check

- membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physic 2006;73: 659-664
 10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
 11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999 ;36 :388-390
 12. Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
 13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 :12 :233-240
 14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
 15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
 16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 AM

1. Uso Previsto

O teste NADAL® PROM Amniotic Fluid é um imunoenensaio cromatográfico para a detecção qualitativa de IGFBP-1 (as proteínas transportadoras dos IGF-1), um marcador proteico importante do líquido amniótico, em esfregaço vaginal. O teste diagnóstico penas como auxílio no diagnóstico de rupturas de membranas fetais em mulheres grávidas e apenas para utilização profissional.

2. Introdução e Significado Clínico

A Ruptura Prematura de Membranas (PROM) é relativamente frequente, ocorrendo em entre 5 a 10% de todas as gravidezes. Isto pode levar a partos prematuras e infecções fetais. Métodos de análise clínica tradicionais não conseguem sempre detectar a perda de líquido amniótico. Em alguns casos, são necessários testes biológicos como método de confirmação de uma suspeita de PROM. Testes biológicos consistem na detecção de alcalinização de secreção vaginal (um procedimento de simples execução, sensível e nada dispendioso, contudo com muito pouca especificidade) ou na detecção de moléculas presentes em elevadas concentrações no líquido amniótico (diamina-oxidase, proteína alfa-feto, fibronectina ou IGFBP-1). A detecção de PROM com um simples teste rápido utilizável no momento de atendimento possibilita uma tomada de decisão imediata.

Uma ausência de diagnóstico de PROM poderá levar à não implementação de medidas obstétricas importantes (e.g. uma infecção neo-natal ocorre se uma PROM for detectada mais de 32 horas após ocorrência inicial). Por outro lado, um falso diagnóstico de PROM poderá levar a intervenções não apropriadas nem necessárias (e.g. hospitalização, indução de parto). Assim sendo, um diagnóstico correcto e atempado desta anomalia torna-se crucial.

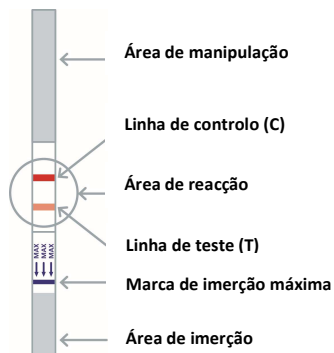
No entanto, o diagnóstico preciso de PROM continua a ser um desafio para a medicina obstétrica. Infelizmente, não existe qualquer "norma dourada" para o diagnóstico da PROM na prática clínica. A maioria dos testes habitualmente disponíveis são pouco precisos ou, até um certo ponto, invasivos.

O NADAL® PROM teste fluido amniótico resolve todos esses problemas. Consiste num teste rápido concebido para a detecção a ruptura de membranas fetais, fornecendo diagnósticos precisos e atempados da PROM. Consequentemente, torna-se possível a implementação de medidas rápidas que previnam complicações (uso profilático de antibióticos, drogas tocolíticas ou corticosteróides, indução do parto, ect...)

3. Princípio do Teste

O teste NADAL® PROM Amniotic Fluid possibilita a detecção de (IGFBP-1) na secreção vaginal através da interpretação visual do desenvolvimento de cor na tira reagente. Anticorpos anti-IGFBP estão imobilizados na membrana na região de linha de teste. Durante o teste, os espécimens reagem com os anticorpos anti-IGFBP conjugados com as partículas coloridas e pré-revestidas na almofada conjugada da membrana. A mistura então migra através da membrana por acção capilar e interage com os reagentes na membrana. Se existir (IGFBP-1) suficiente na amostra, uma linha colorida surgirá na região da linha de teste da membrana. A presença desta linha colorida

indica um resultado positivo, enquanto que a sua ausência indica um resultado negativo. A formação de uma linha na região da linha de controlo serve para controlo de procedimento, indicando que o volume indicado de amostra foi adicionado e que a membrana ficou corretamente embebida.



4. Reagentes e Materiais Fornecidos

O kit de teste NADAL® PROM Amniotic Fluid contém:

- 1/3/10/20 tiras reagente, individualmente embaladas com dessecante
- Material adicional fornecido de acordo com 93/42/EEC:
1/3/10/20 zaragatoas esterilizadas floculadas Copan (FLOQSwabs) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 tubos com solução tampão de extração
- 1 suporte de tubos (excepto Ref. 431006N-01)
- 1 folheto informativo

5. Materiais adicionais necessários

- Cronómetro

6. Armazenamento e Estabilidade

O teste deverá ser conservado entre 2-30°C até à data de validade impressa na embalagem selada. A tira reagente deve permanecer na embalagem selada até à sua utilização. Não congelar os testes. Os componentes do kit de teste devem ser cuidadosamente protegidos de contaminação. Não utilizar o de teste se existir evidência de contaminação microbiana ou humidade. Contaminação biológica de equipamentos de distribuição, recipientes ou dos reagentes pode conduzir a falsos resultados.

7. Advertências e Precauções

- Apenas para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro*.
- Ler atentamente o procedimento de teste antes de realizar o teste.
- Não utilizar o teste após expirada a data de validade indicada na embalagem.
- Não utilizar o teste caso a embalagem se encontre danificada.
- Não reutilizar os testes.

- O teste deve permanecer na embalagem selada até à sua utilização.
- Não submergir o teste para além da marca limite indicada.
- Não adicionar amostras à área de reacção (área de resultados).
- De modo a evitar contaminação, evitar o contacto com a área de reacção (área de resultados).
- Evitar contaminação cruzada utilizando um tubo de extracção novo para cada amostra obtida.
- Não substituir ou misturar componentes de diferentes kits de teste.
- Não trocar tampas de tubos de solução tampão de extração diferentes.
- Não comer, beber ou fumar na área de manuseamento de amostras e kits de testes.
- Utilizar vestuário de protecção como batas, luvas descartáveis e protecção ocular durante o manuseamento das amostras.
- Manusear todas as amostras como potenciais agentes infecciosos. Observar as regulamentações estabelecidas respeitantes a riscos microbiológicos durante todos os procedimentos, e respeitar as directrizes padrão para a eliminação apropriada das amostras.
- O kit de teste contém produtos de origem animal. O certificado de origem e/ou estado sanitário dos animais não garante completamente a ausência de agentes patogénicos transmissíveis. Portanto, é recomendado que todos estes produtos sejam tratados como potencialmente infecciosos e manuseados de acordo com as precauções de segurança habituais. Não ingerir ou inalar
- Não utilizar zaragatoas de embalagens danificadas.
- Humidade e temperatura podem afectar adversamente os resultados do teste.
- Materiais de testes usados devem ser descartados de acordo com as regulamentações locais.

8. Recolha e Preparação de Amostras

Utilizar uma zaragatoa Copan floculada para a colheita de amostras de secreção vaginal da parede vaginal. Cuidadosamente inserir a zaragatoa, aproximadamente 5 cm de profundidade, durante 1 minuto. Deve-se evitar a recolha de espécimes do colo do útero.

Alternativamente, poderá ser utilizado um espéculo, sendo a secreção vaginal colhida colocando a zaragatoa em contacto com a parede vaginal ao nível do fornix posterior durante 15 segundos.

9. Procedimento do teste

Permitir que os testes e amostras atinjam a temperatura ambiente (15-30°C) antes de realizar o teste.

1. Segurar o tubo contendo solução tampão de extração e agitar vigorosamente de modo que todo o líquido atinja o fundo do tubo. Abrir o tubo de colheita e depositar, verticalmente, numa superfície plana e horizontal. Utilizar o suporte de tubos como auxílio.



2. Mergulhar uma zaragatoa no tubo e rodar durante 10 segundos. Pressionar a zaragatoa contra as paredes do tubo de modo a espremer o máximo de líquido possível da zaragatoa. Descartar a zaragatoa.



3. Mergulhar uma tira de teste no tubo, assegurando que as setas se encontram a apontar para baixo e que a tira toque o fundo do tubo. Isto garantirá a migração da amostra ao longo da tira. Deixar a tira reagente nesta posição.



4. Retirar a tira reagente após 5 minutos. Ler os resultados colocando o teste numa superfície limpa, seca e plana. Não interpretar os resultados após decorridos mais de 10 minutos.



Nota: Numa amostra colhida durante um forte derrame de líquido amniótico, um resultado positivo pode tornar-se visível antes, enquanto que numa amostra colhida durante um derrame leve o resultado positivo tardará certamente os 10 minutos previstos a surgir.

10. Interpretação de Resultados

Positivo

Surgem duas linhas coloridas na membrana. Uma linha surge na região da linha de controlo (C), outra linha surge na região da linha de teste (T). O resultado indica que a concentração de IGFBP-1 é superior ao limite de detecção teste.



Negativo

Uma colorida surge na região da linha de controlo (C). Nenhuma linha visível surge na região da linha de teste (T). O resultado indica que a concentração de IGFBP-1 é inferior ao limite de detecção teste.



Inválido

Não surge qualquer linha de controlo (C). Resultados de qualquer teste no qual não tenha surgido uma linha de controlo no tempo especificado deverão ser descartados. Por favor, rever o procedimento e repetir o teste com uma nova tira reagente. Se o problema persistir, interromper a utilização do kit imediatamente e contactar o distribuidor.



Nota:

A intensidade da cor na região da linha de teste (T) pode variar, dependendo da concentração do analito presente na amostra. Qualquer sombra de cor na zona da linha de teste deve ser considerada positivo. Por favor tenha atenção que este é apenas um teste qualitativo não podendo determinar a concentração de substâncias na amostra.

As razões mais prováveis para um resultado inválido são: um volume insuficiente de amostra, erros de procedimento ou testes expirados.

11. Controlo de qualidade

Um controlo interno de procedimento encontra-se incluído no teste tira reagente:

A linha colorida que surge na região da linha de controlo (C), é considerada um controlo interno de procedimento. Isto confirma um volume de amostra suficiente, uma saturação de membrana adequada e o procedimento técnico correto.

As *Boas Práticas Laboratoriais (GLP)* recomendam a utilização de materiais de controlo para garantir um desempenho do teste apropriado.

12. Limitações

- O teste NADAL® PROM Amniotic Fluid foi concebido para utilização profissional de diagnóstico *in-vitro* e só deverá ser utilizado na detecção qualitativa de IGFBP-1.
- O teste NADAL® PROM Amniotic Fluid apenas detecta a presença de IGFBP-1 na amostra e não deve ser usado como o único critério para o diagnóstico de PROM.
- Em mulheres grávidas, a concentração de IGFBP-1 no sangue é muito inferior à do líquido amniótico, o que significa que um diagnóstico definitivo é normalmente possível. No entanto, se o material da amostra tiver sido contaminado pelo sangue, podem ocorrer resultados falsos positivos que não podem ser atribuídos à ruptura da membrana.
- As células epiteliais do colo do útero podem conter concentrações de IGFBP-1 que podem causar um resultado falso positivo no teste, mesmo sem a presença de ruptura prematura das membranas. Isto também se aplica a mulheres não grávidas, uma vez que a IGFBP-1 é uma proteína importante no endométrio por volta do meio do ciclo.
- De acordo com as teorias existentes (por exemplo, "bolsa dupla"), podem ocorrer rupturas que podem levar a uma perda temporária de líquido amniótico. Os testes realizados em momentos diferentes podem, portanto, produzir resultados diferentes.
- Se o resultado do teste é negativo e os sintomas clínicos persistirem, é recomendado fazer testes adicionais utilizando outros métodos de teste.
- Como em todos testes de diagnóstico, um diagnóstico deve apenas ser confirmado por um médico após todos os testes clínicos e laboratoriais terem sido avaliados.

13. Características de Desempenho

Sensibilidade

A sensibilidade analítica do teste NADAL® PROM Amniotic Fluid é de 5 ng/mL de IGFBP-1.

Precisão

Os resultados obtidos utilizando o teste NADAL® PROM Amniotic Fluid foram comparados com os resultados obtidos por outro teste rápido PROM comercialmente disponível, num centro de análises clínicas. Os resultados do estudo revelaram 97,7% de precisão do teste NADAL® PROM Amniotic Fluid quando comparado com o teste rápido PROM de outro produtor.

Teste rápido NADAL® PROM Amniotic Fluid	Teste rápido PROM outro fabricante		
	Positivo	Negativo	Total
	Positivo	83	3
Negativo	2	133	135
Total	85	136	221

Sensibilidade: 97,6%

Especificidade: 97,8%

Concordância geral: 97,7%

Substâncias/microorganismos interferentes

As seguintes substâncias e microorganismos foram avaliados às concentrações abaixo listadas. Nenhuma das substâncias/microorganismos afectou o desempenho do Teste rápido NADAL® PROM Amniotic Fluid.

Substância/microorganismo	Concentração
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glucose	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Pó de bebé	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Creme)	1 mg/mL
Óleo para bebés	1 mg/mL
Óleo de silicone médico	13 g/mL

Nota: O sangue de mulheres grávidas pode causar resultados falsos positivos.

Variabilidade intra e inter-lote.

Foram testados controlos positivos e negativos a concentrações de 5 ng/mL e 25 ng/mL, em 10 réplicas, com 3 lotes independentes, em dias consecutivos. Cada controlo foi detectado correctamente.

14. Referências

1. Friedman ML, McEllin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
2. Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
3. Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginafluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
4. Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
5. Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
6. Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
7. Bell SC, Keyte JW; N-terminal amino acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physic 2006;73: 659-664

10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:146-150
11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. *Ann Clin Biochem* 1999 ;36 :388-390
12. Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. *Turk J Med Sci* 2005;35:157-161
13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Paper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. *Act Pharm Biol Clin* 2005 :12 :233-240
14. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 2005;121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:633-8.
16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Clinica Chimica Acta* 253 (1996) 91-101.

Rev.0, 2020-11-16 MH

1. Účel použití

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid je imunochromatografický rychlý test ke kvalitativní detekci IGFBP-1 (inzulinu podobný růstový faktor vázající protein 1), hlavního proteinového markeru plodové vody, ve vaginálním výtěru. Test slouží jako pomůcka ke stanovení diagnózy odtoku plodové vody u těhotných žen a je určen pouze k profesionálnímu použití.

2. Úvod a klinický význam

Předčasný odtok plodové vody (PROM, z angl. „premature rupture of membranes“) je poměrně častý a objevuje se u 5 až 10 % všech těhotenství. Může vést k předčasnému porodu a infekci plodu. Konvenční klinická vyšetření nemohou vždy odhalit únik plodové vody. V některých případech jsou pro potvrzení podezření na PROM nutné biologické testy. Biologické testy jsou založeny na detekci alkalizace vaginálního sekretu (snadno proveditelné, citlivé, levné, ale s nízkou specificitou) nebo na detekci molekul přítomných ve vysokých koncentracích v plodové vodě (diaminooxidáza, alfa-fetoprotein, fibronektin nebo IGFBP-1). Detekce PROM pomocí jednoduchého rychlého testu použitelného na místě péče umožňuje okamžité rozhodování.

Neschopnost diagnostikovat PROM u pacientů může vést k tomu, že nemohou být provedena žádná pomocná porodnická opatření (např. může dojít k neonatální sepsi, pokud je PROM detekován po více než 32 hodinách). Na druhé straně může vést chybná diagnóza k nevhodným zákrokům (např. hospitalizace, indukce porodu). Proto je správná a včasná diagnóza této komplikace ošetřujícím lékařem rozhodující.

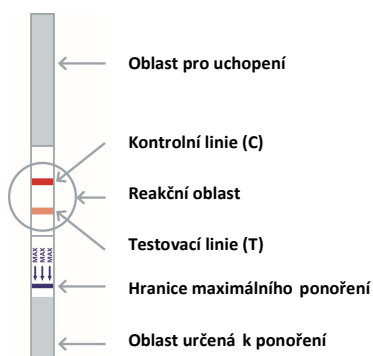
Přesná diagnóza PROM však zůstává v porodnictví výzvou. V klinické praxi bohužel neexistuje „zlatý standard“ pro přesnou diagnózu předčasněho odtoku plodové vody (PROM). Většina běžně dostupných testů je buď nepřesná nebo do určité míry invazivní.

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid řeší všechny tyto problémy. Jedná se o rychlý test sloužící k detekci odtoku plodové vody, který umožní velice přesnou a včasnou diagnózu předčasněho odtoku plodové vody. V důsledku toho mohou být přijata rychlá opatření k prevenci komplikací (profylaktické použití antibiotik, tokolytik nebo kortikosteroidů, indukce porodu atd.).

3. Princip testu

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid umožňuje detekci inzulinu podobného růstového faktoru vázající protein 1 (IGFBP-1) ve vaginálním sekretu prostřednictvím vizuální interpretace barevného vývoje na testovacím proužku. Protilátky proti IGFBP-1 jsou imobilizovány na membráně v oblasti testovací linie. V průběhu testování reaguje vzorek s dalšími protilátkami proti IGFBP-1, které jsou konjugovány s barevnými částicemi a předem naneseny na konjugáční podložku testovací kazety. Směs poté dále putuje membránou působením kapilárních sil a reaguje s činidly na membráně. Pokud je ve vzorku dostatečné množství IGFBP-1, zobrazí se v oblasti testovací linie na membráně barevná linie. Přítomnost této barevné linie poukazuje na pozitivní výsledek, zatímco její nepřítomnost svědčí o výsledku negativním. Zobrazení barevné linie v oblasti kontrolní linie slouží jako procedurální

kontrola a znamená, že bylo přidáno dostatečné množství vzorku a že došlo k promoční membrány.

**4. Činidla a dodávané materiály**

V závislosti na balení obsahuje testovací sada NADAL® PROM Amniotic Fluid:

- 1/3/10/20 testovacích proužků, jednotlivě balené s vysoušečem
- Další dodávaný materiál v souladu s 93/42/EEC: 1/3/10/20 sterilní výtěrové tampony: flokovaný tampon Copan (FLOQSwabs™) CE 0123,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotti 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 zkumavky na odběr vzorku s extrakčním puřem
- 1 držák na zkumavky (kromě obj.č. 431006N-01)
- 1 návod k použití

5. Další potřebný materiál

- Stopky

6. Skladování a trvanlivost

Test NADAL® PROM Amniotic Fluid by měl být skladován při 2-30°C do data expirace, které je uvedeno na ochranné fólii. Testovací proužek musí zůstat až do použití v uzavřené ochranné fólii. Testy nezmrazujte. Je třeba dbát na ochranu součástí sady před kontaminací. Nepoužívejte test, pokud existují důkazy o mikrobiální kontaminaci nebo sražení. Biologická kontaminace pipet, nádob nebo činidel může vést k falešným výsledkům.

7. Upozornění a bezpečnostní opatření

- Pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku.
- Před testováním si pečlivě přečtěte návod k použití.
- Nepoužívejte test po uplynutí data expirace, které je uvedeno na obalu.
- Test nepoužívejte, je-li ochranná fólie poškozena.
- Jen k jednorázovému použití.
- Testovací proužek by měl zůstat až do použití v uzavřené ochranné fólii.
- Neponožte testovací proužek hlouběji, než je značení maximálního ponoření.
- Nenanašujte vzorek do reakční oblasti (výsledková oblast).
- Nedotýkejte se reakční zóny (výsledková oblast), aby nedošlo ke kontaminaci.

- Zabraňte křížové kontaminaci vzorků tím, že pro každý výzor vorek použijete novou extrakční zkumavku.
- Nezaměňujte a nemíchejte komponenty z různých testovacích sad.
- Nezaměňujte uzávěry různých zkumavek s extrakčním puřrem.
- Nejezte, nepijte ani nekuřte v místě, kde se zachází se vzorky a testovacími sadami.
- Během testování vzorků používejte ochranný oděv jako laboratorní plášť, jednorázové rukavice a ochranné brýle.
- Se všemi vzorky zacházejte jako s potencionálně infekčními. V průběhu všech testovacích kroků dodržujte zavedená opatření pro prevenci mikrobiologických rizik a řiďte se standardními předpisy pro správnou likvidaci vzorků.
- Testovací sada obsahuje produkty živočišného původu. Znalost původu a/nebo zdravotního stavu zvířat doložená certifikátem zcela nezaručuje absenci přenosných patogenů. Je tudíž doporučeno s těmito produkty zacházet jako s potencionálně infekčními a dle běžných bezpečnostních opatření (např. nepolykejte nebo nevdchnuňte).
- Nepoužívejte tampóny z poškozovaných obalů.
- Vlhkost a teplota mohou nepříznivě ovlivnit výsledky testu.
- Použité testovací materiály by měly být zlikvidovány v souladu s místními předpisy.

8. Odběr a příprava vzorku

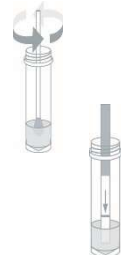
Použijte sterilní flokovaný tampón Coban k odběru vzorku vaginálního sekretu z poševní stěny. Opatrně vložte tampón do pochvy přibližně 5 cm hluboko po dobu 1 minuty. Zamezte odběru vzorku z děložního hrdla.

Alternativně může být použito gynekologické zrcadlo a vaginální sekret může být odebrán tak, že se tampón dotkne poševní stěny na úrovni zadní klenby po dobu 15 vteřin.

9. Provedení testu

Před testováním se ujistěte, že komponenty testu a vzorky dosáhly pokojové teploty (15-30°C).

1. Držte zkumavku na odběr vzorku s extrakčním puřrem za víčko a protřepete ji pečlivě, aby se celá kapalina dostala na dno zkumavky. Otevřete zkumavku na odběr vzorku a umístěte ji svisle na rovnou, vodorovnou plochu. Jako pomůcku použijte držák na zkumavky.
2. Namočte tampón do zkumavky a otáčejte jím po dobu 10 vteřin. Tlačte tampón ke stěně zkumavky, abyste z něj vymáčkli co nejvíce tekutiny. Tampón vyjměte.
3. Namočte proužek svisle do zkumavky tak, aby se dotýkal dna a zároveň se ujistěte, že špičky směřují směrem dolů. Tím se zvýší migrace vzorku. Ponechte testovací proužek v této poloze.
4. Vyjměte testovací proužek po 5 minutách. Odečtěte výsledky položením testovacího proužku na čistou, suchou a rovnou plochu. Po více než 10 minutách již výsledek neodečtěte.



Poznámka: U vzorku odebraného během silného úniku plodové vody může být pozitivní výsledek viditelný dříve, zatímco u vzorku odebraného během velmi malého úniku plodové vody bude trvat až 10 minut, než se objeví pozitivní výsledek.

10. Vyhodnocení výsledků

Pozitivní

Na membráně se zobrazí dvě barevné linie. Jedna linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C) a druhá linie se zobrazí v oblasti testovací linie (T). Výsledek indikuje, že koncentrace IGFBP-1 je vyšší než hranice detekce testu.



Negativní

Barevná linie se zobrazí v oblasti kontrolní linie (C). Nezobrazí se žádná barevná linie v oblasti testovací linie (T). Výsledek indikuje, že koncentrace IGFBP-1 je nižší než hranice detekce testu.



Neplatný

Nezobrazí se kontrolní linie (C). Výsledek jakéhokoliv testu, na kterém se ve stanoveném čase pro odečítání výsledků nezobrazila kontrolní linie, musí být znehodnocen. Prosíme, abyste si přečetli testovací postup a zopakovali test s novým testovacím proužkem. Pokud problém přetrvává, přestaňte používat testovací sadu a kontaktujte svého distributora.



Poznámka:

Intenzita barvy v oblasti testovací linie (T) se může lišit v závislosti na koncentraci analytu přítomného ve vzorku. Každý výsledek odstín v oblasti testovací linie by proto měl být vyhodnocen jako pozitivní. Berte na vědomí, že se jedná pouze o kvalitativní test, který neurčuje koncentraci analytu ve vzorku.

Nedostatečné množství vzorku, nesprávný postup při testování nebo prošlý test jsou nejčastějšími příčinami nezobrazení kontrolní linie.

11. Kontrola kvality

Interní procedurální kontrola je zahrnuta v testovacím proužku:

Barevná linie, která se objeví v oblasti kontrolní linie (C), je považována za interní procedurální kontrolu. Potvrzuje dostatečné množství vzorku, správný postup při testování a že membrána byla dostatečně promočena.

Správná laboratorní praxe (SLP) doporučuje používání kontrol k ověření správné funkce testu.

12. Omezení

- Test NADAL® PROM Amniotic Fluid je určen pouze pro profesionální *in-vitro* diagnostiku a měl by být používán jen ke kvalitativní detekci IGFBP-1.
- Test NADAL® PROM Amniotic Fluid bude detekuje přítomnost IGFBP-1 ve vzorku a neměl by být používán jako jediný kritérium ke stanovení diagnózy PROM.
- U těhotných žen je koncentrace IGFBP-1 v krvi mnohem nižší než v plodové vodě, což znamená, že je obvykle možná

konečná diagnóza. Pokud však byl vzorek kontaminován krví, mohou se objevit falešně pozitivní výsledky, které nejsou způsobeny odtokem plodové vody.

- Epitelové buňky v děložním hrdle mohou obsahovat koncentrace IGFBP-1, které mohou způsobit falešně pozitivní výsledek testu i bez předčasného odtoku plodové vody. To platí i pro netěhotné ženy, protože IGFBP-1 je hlavním proteinem v endometriu přibližně v polovině cyklu.
- Podle stávajících teorií (např. "double sac") může dojít k rupturám, které mohou vést k dočasně ztrátě plodové vody. Testy prováděné v různých časových intervalech mohou přinést různé výsledky.
- Je-li výsledek testu negativní a klinické symptomy přetrvávají, je doporučeno provést další testy za použití jiné metody.
- Stejně jako u všech diagnostických testů by měla být diagnóza potvrzena pouze lékařem po zhodnocení všech klinických a laboratorních nálezů.

13. Výkonnostní charakteristiky

Senzitivita

Analytická senzitivita testu NADAL® PROM Amniotic Fluid je 5 ng/mL IGFBP-1.

Přesnost

Výsledky získané pomocí testu NADAL® PROM Amniotic Fluid byly porovnány s výsledky jiného komerčně dostupného rychlého testu PROM v multicentrické klinické studii. Výsledky této studie prokázaly 97,7% přesnost testu NADAL® PROM Amniotic Fluid ve srovnání s rychlým testem PROM jiného výrobce.

Test	Rychlý test PROM jiného výrobce		
	Pozitivní	Negativní	Celkem
NADAL® PROM Amniotic Fluid	83	3	86
	2	133	135
	85	136	221

Senzitivita: 97,6 %

Specifická: 97,8 %

Celková shoda: 97,7 %

Interferující látky/mikroorganismy

Následující látky a mikroorganismy byly vyhodnoceny v koncentracích uvedených níže. Žádná z nich neovlivňuje výkon testu NADAL® PROM Amniotic Fluid.

Látka/mikroorganismus	Koncentrace
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glukóza	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁸ CFU/mL
Dětský pudr	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (krém)	1 mg/mL
Dětský olejček	1 mg/mL
Lékařský silikonový olej	13 g/mL

Poznámka: Krev těhotných žen může způsobit falešně pozitivní výsledky.

Inter-lot a intra-lot variabilita

Negativní a pozitivní kontroly v koncentracích 5 ng/mL a 25 ng/mL byly testovány v 10 replikacích pomocí 3 nezávislých šarží během 3 po sobě následujících dnů. Každá kontrola byla správně rozpoznána.

14. Reference

- Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
- Steinman G, Kleiner GJ, Greston WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
- Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
- Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
- Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
- Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
- Bell SC, Keyte JW; N-terminal amnio acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
- Rutanen EM, Pekonen E, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
- Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Famul Physic 2006;73: 659-664
- Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
- Guibourdenne J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999 ;36 :388-390
- Sucak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-I; a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
- Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Papper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenne J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 ;12 :233-240
- Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoiy I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
- Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor; a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
- Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev. 0, 2020-11-16 MP

1. Käyttötarkoitus

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test on immunokromatografiaan perustuva vieritesti sikiökalvojen ennenaikaisen puhkeamisen tunnistamiseen. Testi havaitsee IGFBP-1:n (insuliininkaltaisen kasvutekijän sitojaproteiinin) vagina-näytteestä. Testi on tarkoitettu apuvälineeksi hoidon tarpeen arvioinnissa. Testi on tarkoitettu vain ammattimaiseen *in-vitro* diagnostiikkaan.

2. Johdanto ja Kliiniset merkitykset

Sikiökalvojen ennenaikainen repeaminen (PROM) on suhteellisen yleistä ja tapahtuu noin 5-10% kaikista raskauksista. Se lisää ennenaikaisen synnytyksen ja sikiökuoleman riskiä. Tavallisilla kliinisillä tutkimuksilla ei aina pystytä havaitsemaan lapsiveden vuotamista. Joissain tapauksissa vaaditaan biologinen testi lapsiveden havaitsemisen varmistamiseksi. Biologinen testi perustuu emätineritteen emäksisyyden havaitsemiseen (helppo, erittäin herkkä ja halpa mutta epätarkka testi) tai molekyylien suurten pitoisuuksien havaitsemiseen lapsivedestä (diamiinioksidaasi, alfa fetoproteiini, fibronectiini tai IGFBP-1). PROM:in havaitseminen pikatestillä paikan päällä mahdollistaa välittömän päätöksenteon hoidon tarpeesta.

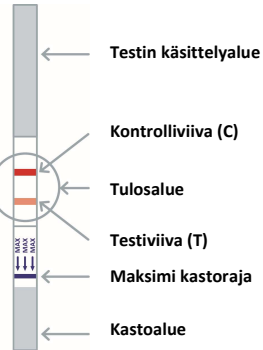
Mikäli PROM:ia ei diagnosoida ajoissa, potilas ei välttämättä saa oikeanlaista hoitoa (esim. vastasyntyneen sepsis puhkeaa, mikäli PROM havaitaan yli 32 tunnin kuluttua ensimmäisestä esiintymisestä). Toisaalta PROM:in väärä positiivinen tulos saattaa johtaa vääriin hoitotoimenpiteisiin (esim. sairaalahoito, synnytyksen käynnistäminen). Tämän vuoksi on tärkeää diagnosoida PROM hyvissä ajoin.

Oikea PROM diagnoosi on jatkuva haaste naistentautien tutkijoille. Valitettavasti diagnoosille ei ole olemassa kliinistä suositusta. Suurin osa yleisesti saatavilla olevista testeistä ovat joko epätarkkoja tai potilaalle haitallisia.

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test ratkaisee kaikki nämä ongelmat. Se on pikatesti, joka on suunniteltu havaitsemaan sikiökalvojen repeämistä, ja täten tarjoaa erittäin tarkan PROM diagnoosin, jonka ansiosta oikeanlainen hoito voidaan aloittaa ajoissa komplikaatioiden välttämiseksi (ehkäisevät antibiootit, tokolyttiset lääkkeet tai kortikosteroidit, synnytyksen käynnistäminen jne.)

3. Testiperiaate

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test perustuu insuliininkaltaisen kasvutekijän sitojaproteiini 1:n (IGFBP-1) immunokromatografiseen havaitsemiseen raskaana olevan naisen lapsivedestä. Monoklonaalinen IGFBP-1 vasta-aine on sitoutunut testi-alueen nitroselluloosakalvolle ja toimii kiinnottavana vasta-aineena. Toinen vasta-aine on paallistetty kolloidikulullalla, mikä varmistaa testiiviivan muodostumisen, mikäli tulos on positiivinen. Kun näyte imeytyy testikalvolle, näytteessä oleva IGFBBP-1 muodostaa antigeeni-vasta-aine joukkoja. Jos näytteessä oleva IGFBP-1:n määrä ylittää testin raja-arvon, muodostuu testiiviiva alueelle värillinen viiva. Tämän viivan ilmestyminen osoittaa tuloksen olevan positiivinen, viivan puuttuminen osoittaa negatiivisen tuloksen. Värillisen viivan ilmestyminen kontrollialueelle (C) vahvistaa sen, että testi toimii oikein. Sillä varmistetaan näytteen riittävyys, oikea tekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen testikalvolle.



4. Reagenssit ja mukana tulevat materiaalit

Pakkauskoosta riippuen, NADAL® PROM Amniotic Fluid Test sisältää:

- 1/3/10/20 testiliuskaa
- Tarjotut lisämateriaalit 93/42/EEC:n mukaisesti: 1/3/10/20 steriiliä keräystikkua (FLOQSwabs™) CE 0123, Copan Flock Technologies srl,



Copan Italia S.p.A.,
Via Perotto 10, 25125 Brescia, Italy

- 1/3/10/20 näytteenkeräysputkea, joissa uuttopuskuri
- 1 työasema (paitsi. Tuotenro.431006N-01)
- 1 pakkauseloste

5. Vaaditut lisämateriaalit

- Ajastin

6. Säilytys & Stabiilisuus

Testipakkaus tulisi säilyttää kuivassa paikassa 2-30°C pakkaukseen merkittyyn viimeiseen käyttöpäivään asti. Testiliuska tulee säilyttää pakkauksessaan testin suorittamiseen asti. Älä pakasta testiliuskoja. Välttääksesi kontaminoitumisen, älä koske reaktioalueeseen. Älä käytä testiä, mikäli havaitset sen kontaminoituneen Tarvikkeiden kontaminoituminen voi johtaa vääriin testituloksiin.

7. Varoitukset ja varoitoimet

- Vain ammattimaiseen *in-vitro* käyttöön.
- Lue käyttöohjeet huolellisesti ennen testin suorittamista.
- Älä käytä pakkauksessa ilmoitetun viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- Älä käytä testejä, mikäli foliopakkaus on vahingoittunut.
- Älä uudelleenkäytä testejä.
- Testiliuska tulee säilyttää pakkauksessaan testin suorittamiseen asti.
- Näyte ei saa ylittää (MAX) merkintää.
- Älä lisää näytettä reaktioalueelle (tulosalue).
- Välttääksesi saastumisen, älä koske reaktioalueeseen (tulosalue).
- Vältä näytteen ristiinsaastumista käyttämällä uutta
- Älä vaihda tai sekoita eri testipakkausten komponentteja.
- Älä vaihda materiaaleja tuote-erien välillä.
- Älä syö, juo tai tupakoi alueella, jossa näytteitä käsitellään.

- Käytä suojavarusteita, kuten laboratorio vaatteita, kertakäyttöhanskoja ja silmäsuojuksia näytteiden käsittelyssä.
- Käsittele kaikkia näytteitä mahdollisesti tartuttavina. Käsittele kaikkia näytteitä tartuntalähteinä. Noudata mikrobiologiaa vaaroja koskevia varotoimia testaamisen aikana ja noudata asianmukaisia määräyksiä koskien näytteiden hävittämistä.
- Testipakkaus sisältää eläinperäisiä tuotteita. Sertifioitu tieto alkuperästä ja/tai eläinten terveydentilasta ei välttämättä täysin takaa tarttuvien taudinaiheuttajien puuttumista. Virtsanäytteet voivat olla tartuntalähteitä: asianmukainen (hygieeninen) käsittely ja käytettyjen testien hävittäminen niille tarkoitettuihin laboratoriojäteastioihin on suositeltavaa. Älä niele tai hengitä).
- Älä käytä testiä, jos pakkaus on rikkoutunut.
- Kosteus ja lämpötilan vaihtelut voivat vaikuttaa testitulokseen.
- käytetyt testausmateriaalit tulee hävittää paikallisten säännösten mukaisesti.

8. Näyteenotto ja testin valmistelu

Käytä näytteen keräämiseen steriiliä Copanna näytteenottotikkua. Kerää näyte emättimen seinämästä. Työnnä näytteenottotikka varovasti emättimeen, noin 5 cm syvyyteen ja pidä tikkaa paikallaan minuutin ajan. Näytteen keräämistä kohdunkaulasta tulisi välttää.

Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää myös täyhystintä ja näyte voidaan kerätä emättimestä pitämällä näytteenottotikkua emättimen seinämässä, kohdunsuun tasolla 15 sekunnin ajan.

9. Testin tekeminen

Varmista, että testi ja näytteet ovat huoneenlämpöisiä (15-30°C) ennen testaamista.

1. Pitele näyteputkea ja ravistele sitä varovasti, siten, että uuttopuskuri pääsee putken pohjaosaan asti. Avaa näyteputki ja aseta se pystyasennossa tasaiselle alustalle. Käytä apuna testin mukana olevaa työasemaa.
2. Työnnä näytteenkeräystikku putkeen ja kääntelee sitä 10 sekunnin ajan. Paina näytteenottotikkua putken seiniä vasten saadaksesi mahdollisimman paljon nestettä irti. Hävitä tikku.
3. Työnnä testiliuska pystyasennossa putkeen ja varmista että liuskassa olevat uolet osoittavat alaspäin niin, että se koskettaa putken pohjaa. Tämä varmistaa näytteen imeytymisen. Jätä liuska paikoilleen tähän asentoon.
4. Poista testiliuska 5 minuutin kuluttua. Lue tulokset asettamalla testiliuska puhtaalle ja tasaiselle alustalle. Älä lue tuloksia enää yli 10 minuutin kuluttua.

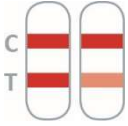
Huom: Positiivinen tulos voi ilmentyä aikaisemmin otettaessa näyte voimakkaan vuodon aikana. Otettaessa näytettä kevyestä vuodosta, tulosten ilmentymiseen menee täydet 10 minuuttia.



10. Tulosten lukeminen

Positiivinen

Kalvolle kehittyy kaksi värillistä viivaa. Sekä kontrollialueelle (C), että testialueelle (T), ilmestyy viiva. Tulos osoittaa että näytteessä esiintyy lapsivettä (IGFBP-1).



Negatiivinen

Värillinen viiva ilmestyy kontrollialueelle (C). Testialueelle (T), ei ilmestyy värillistä viivaa. Tulos osoittaa, että näytteessä ei havaittu lapsivettä (IGFBP-1).



Mitätön

Kontrolliviivan (C) puuttumien osoittaa testin epäonnistumisen. Testikasetit, joihin ei ilmestyy kontrolliviivaa (C) tulee hävittää. Lue ohjeet uudelleen ja tee uusi testi. Mikäli ongelma jatkuu, lopeta testien käyttö ja ole yhteydessä jakelijaan.



Huom:

Testiviivan (T) värin voimakkuus voi vaihdella näytteessä olevan analyytin tason mukaan. Vaikka testiviiva olisi heikko, on testin tulos silti luotettava. NADAL® PROM Amniotic Fluid Test on laadullinen testi. Testiä ei tule käyttää lapsiveden määrän määrittämiseen.

Riittämätön näytteen määrä ja väärä testin tekotapa ovat yleisimpiä syitä kontrolliviivan puuttumiseen.

11. Laaduntarkkailu

Toiminnallinen kontrolli kuuluu testiin.

Värillisen viivan ilmestyminen kontrollialueelle (C) vahvistaa sen, että testi toimii oikein. Sillä varmistetaan näytteen riittävyys, oikea tekniikka ja näytteen riittävä imeytyminen testikalvolle.

Hvya laboratorio käytäntö (GLP) suosittelee käyttämään ulkoisia kontrollimateriaaleja oikeanlaisen testin suorituksen varmistamiseen.

12. Rajoitukset

- NADAL® PROM Amniotic Fluid Test on tarkoitettu vain ammattimaiseen *in-vitro* -diagnostiseen käyttöön ja pelkkään IGFBP-1:n laadulliseen havaitsemiseen.
- The NADAL® PROM Amniotic Fluid Test havaitsee ainoastaan IGFBP-1:n läsnäolon näytteessä eikä sitä tule käyttää PROM-diagnoosin ainoana kriteerinä.
- Raskaana olevilla naisilla IGFBP-1-konsentraatio veressä on paljon matalampi kuin lapsivedessä, tarkoittaen definitiivisen diagnoosin olevan mahdollinen. Kuitenkin, jos näytemateriaali on kontaminoitunut verellä, väärä positiivinen tulos voi tapahtua, mitä ei voida pitää merkinä sikiökälvojen repeämisestä.
- Kohdunkaulan epiteelisolut voivat sisältää IGFBP-1-pitoisuuksia, jotka voivat aiheuttaa väärän positiivisen testituloksen myös ilman sikiökälvojen ennenaikaista puhkeamista. Tämä koskee myös muita kuin raskaana olevia naisia, sillä IGFBP-1 on merkittävä proteiini kohdun limakalvossa kierron puolivälissä.
- Nykyisten teorioiden mukaan (esim. "double sac") repeämät voivat johtaa väliaikaiseen lapsiveden

menetykseen. Eri aikoina suoritettu testit voivat näin ollen antaa erilaiset tulokset.

- Jos oireet jatkuvat negatiivisesta tuloksesta huolimatta, suositellaan lisätestiä suorittamista
- Kuten kaikkien diagnostisten testien kanssa, tulokset tulisi lukea yhdessä muiden kliinisten todisteiden kanssa.
- Lääkärin tulisi arvioida ja tulkita kaikki kliiniset sekä laboratoriolöydökset lopullisen diagnoosin tekemiseksi.

13. Toiminnalliset ominaisuudet

Havaitsemisraja:

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test herkkyys on 5 ng/mL IGF-B-1.

Tarkkuus

NADAL® PROM Amniotic Fluid Test verrattiin muihin diagnostiisiin PROM-testeihin sairaalan kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimuksen tulokset osoittivat 97,7% yhdenmukaisuutta NADAL® PROM Amniotic Fluid Test kanssa verrattuna toisen valmistajan PROM pikatestiin.

		Muu testi		
		Positiivinen	Negatiivinen	Yhteensä
NADAL® PROM Amniotic Fluid Test	Positiivinen	83	3	86
	Negatiivinen	2	133	135
	Yhteensä	85	136	221

Sensitiivisyys: 97,6%

Spesifisyys: 97,8%

Yhdenmukaisuus: 97,7%

Ristikkäisreaktiivisuus

Seuraavassa taulukossa esiintyvien aineiden ristikkäisreaktiivisuus on mitattu käyttäen alla mainittuja raja-arvoja. Aineiden ei havaittu vaikuttavan NADAL® PROM Amniotic Fluid Test toimintaan.

Vaikuttava-aine	Pitoisuus
Pevaryl®	30 mg/mL
GYNO-TROSYD®	20 mg/mL
Flagyl®	100 mg/mL
Canesten®	40 mg/dL
Glukoosi	8 mg/mL
<i>Candida albicans</i>	11,2 x 10 ⁸ CFU/mL
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8,6 x 10 ⁵ CFU/mL
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	10,6 x 10 ⁷ CFU/mL
Vauvatalkki	10 mg/mL
Vagisan® Myco Kombi (Voide)	1 mg/mL
Vauvaöljy	1 mg/mL
Lääkinnällinen silikonivoide	13 g/mL

Huomio: Raskaana olevan naisen veri voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen.

Vaihtelevuus tuote-erien välillä











Negatiiviset ja positiiviset kontrollit määrällä 5 ng/mL ja 25 ng/mL testattiin 10 yhdenmukaisella testikappaleella 3 eri tuote-erästä 3 päivän aikana. Jokainen kontrolli merkattiin asianmukaisesti.

14. Lähteet

1. Friedman ML, McElin TW. Diagnosis of ruptured fetal membranes. Am J Obstet Gynecol 1969;104:544-550
2. Steinman G, Kleiner GJ, Grestone WM. Spontaneous rupture of membranes. NY St. J Med 1979;1849-1851
3. Koninckx PR, Trappeniers H, van Assche FA. Prolactin concentration in vaginal fluid: a new method for diagnosing ruptured membranes. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:607-610
4. Rochelson BL, Richardson DA, Macri JN. Rapid assay: possible application in the diagnosis of premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol 1983;62:414-418
5. Bell SC, Hales MW, Patel SR, Kirwan PH, Drife JO, Milford-Ward A. Amniotic fluid concentrations of secreted pregnancy-associated endometrial alpha1 and alpha2 globulins (alpha1 and alpha2 PEG). Br J Obstet Gynaecol 1986;93:909-915
6. Suikkari AM, Rutanen EM, Seppälä M. Circulating levels of immunoreactive insulin-like growth factor-binding protein in non-pregnant women. Hum Reprod 1987;2:297-300
7. Bell SC, Keyte JW; N-terminalo amnio acid sequence of human pregnancy-associated endometrial alpha1-globulin, an endometrial insulin-like growth factor (IGF) binding protein - Evidence for two small molecular weight IGF binding proteins. The Endoc Soc 1988:1202-1204
8. Rutanen EM, Pekonen F, Kärkkäinen T. Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clin Chim Acta 1993;214:73-81
9. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am Fam Physic 2006;73: 659-664
10. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, Ghidini A, Alvarez M, Berkowitz RL. Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions. Am J Obstet Gynecol 1994;171:146-150
11. Guibourdenche J, Luton D, André E, Noël M, Porquet D. Détection rapide de l'Insulin-like growth factor-binding protein-1 et de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales pour le diagnostic de la rupture prématurée des membranes. Ann Clin Biochem 1999 ;36 :388-390
12. Suckak A, Moroy P, Cakmak P, Mungan T, Mollamahmutoglu L, Danisman N. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-I: a rapid detection of amniotic fluid leakage after amniocentesis. Turk J Med Sci 2005;35:157-161
13. Talabani H, Recoules A, Grenier S, Luton D, Papper T, Porquet D, Oury JF, Guibourdenche J. L'alpha1-microglobuline placentaire dans les sécrétions vaginales : un nouveau marqueur de la rupture prématurée des membranes. Act Pharm Biol Clin 2005 ;12 :233-240
14. Akercan F, Girpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi I, Ozkinay E. The value of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 2005;121:159-163
15. Schuman W. Double sac with secondary rupture of the bag of waters during labor: a clinical entity, and its explanation from examination of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1951;62:633-8.
16. Rutanen Eeva-Marja, Kärkkäinen Tytti H., Lehtovirta Johanna, Uotila Jukka T., Hinkula Marianne K., Hartikainen Anna-Liisa. Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. Clinica Chimica Acta 253 (1996) 91-101.

Rev. 0, 2020-11-16 OL

Symbol	Deutsch	English	Français	Español	Italiano	Polski
	CE Konformitätszeichen	CE marking of conformity	Conforme aux normes européennes	Conformidad europea	Conformità europea	Znak zgodności CE
	Gebrauchsanweisung beachten	Consult instructions for use	Consulter la notice d'utilisation	Consultense las instrucciones de uso	Consultare le istruzioni per l'uso	Przestrzegać instrukcji obsługi
	<i>in-vitro</i> -Diagnostika	<i>in-vitro</i> diagnostic medical device	Dispositif médical de diagnostic <i>in-vitro</i>	Producto sanitario para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Dispositivo medico-diagnostico <i>in-vitro</i>	Tylko do diagnostyki <i>in-vitro</i>
	Temperaturbegrenzung	Temperature limitation	Limites de température	Límite de temperatura	Limiti di temperatura	Temperatura przechowywania
	Chargenbezeichnung	Batch code	Numéro de lot	Código de lote	Codice lotto	Numer serii
	Nicht zur Wiederverwendung	Do not reuse	Ne pas réutiliser	No reutilizar	Non riutilizzare	Tylko do jednorazowego użytku
	Verwendbar bis	Use by	Utiliser jusqu'au	Fecha de caducidad	Utilizzare entro	Data ważności
	Bestellnummer	Catalogue Number	Référence du catalogue	Número de catálogo	Riferimento di Catalogo	Numer katalogowy
	Hersteller	Manufacturer	Fabricant	Fabricante	Fabbricante	Producent
	Ausreichend für <n> Ansätze	Sufficient for <n> tests	Suffisant pour "n" tests	Suficiente para <n> utilizaciones	Sufficiente per "n" saggi	Wystarczający na <n> Powtórzeń

Symbol	Português	Český	Suomi	Svenskt	Nederlands	Dansk	Norsk
	Conformidade com as normas europeias	CE certifikát	CE-merkitty	CE-märkning	CE-markering	CE-mærkning	CE standardisert
	Consultar as instruções de utilização	Viz návod k použití	Katso käyttöohjetta	Läs bruksanvisningen	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing	Se brugsanvisningen	Les bruksanvisning nøye
	Dispositivo médico para diagnóstico <i>in-vitro</i>	Diagnostický zdravotnický prostředek <i>in-vitro</i>	<i>in-vitro</i> - diagnostiikkaan tarkoitettu lääkinnällinen laite	Medicinteknisk produkt avsedd för <i>in-vitro</i> -diagnostik	Medisch hulpmiddel voor <i>in-vitro</i> -diagnostiek	Medicinsk udstyr til <i>in-vitro</i> -diagnostik	<i>in-vitro</i> diagnostic medisinsk enhet
	Limites de temperatura	Teplotní omezení	Lämpötilarajat	Temperaturbegränsning	Temperatuurlimiet	Temperaturbegrænsning	Temperaturbegrensning
	Código do lote	Kód šarže	Eräkoodi	Satsnummer	Code van de partij	Batchkode	Merkning
	Não reutilizar	Pro jednorázové použití	Kertakäyttöinen	Får inte återanvändas	Niet opnieuw gebruiken	Må ikke genbruges	Må ikke brukes om igjen
	Prazo de validade	Spotřebujte do	Käytettävä viimeistään	Används före	Houdbaar tot	Udløbsdato	Tidtaking
	Número de catálogo	Katalogov číslo	Luettelonumero	Listnummer	Catalogus nummer	Best il lingsnummer	Katalog nummer
	Fabricante	Výrobce	Valmistaja	Tillverkare	Fabrikant	Fabrikant	Producent
	Suficiente para <n> test	Dostačuje pro <n> testů	Lukumäärä <n> test	Räcker till <n> test	Voldoende voor <n> test	Tilstrækkeligt til <n> test	Tilstrækkelig for<n> tester

Our Teams

Germany:

Regensburg

Tel: +49 941 290 10-0

Fax: +49 941 290 10-50

Moers

Tel: +49 2841 99820-0

Fax: +49 2841 99820-1

Austria:

Tel: +49 941 290 10-29

Free Tel: 0800 291 565

Fax: +49 290 10-50

Free Fax: 0800 298 197

UK & Ireland:

Tel: +49 941 290 10-18

Free Tel – UK: 0808 234 1237

Free Tel – IRE: 1800 555 080

Fax: +49 290 10-50

France:

France Tel: 0800 915 240

France Fax: 0800 909 493

Switzerland

Swiss Tel: 0800 564 720

Swiss Fax: 0800 837 476

Belgium

Belgium Tel: 0800 718 82

Belgium Fax: 0800 747 07

Luxembourg

Lux, Tel: 800 211 16

Lux, Fax: 800 261 79

Spain:

Tel: +49 941 290 10-759

Free Tel: 900 938 315

Fax: +49 941 290 10-50

Free Fax: 900 984 992

Italy:

Tel: +49 941 290 10-34

Fax: +49 941 290 10-50

Poland:

Tel: +49 941 290 10-44

Free Tel: 00 800 491 15 95

Fax: +49 941 290 10-50

Free Fax: 00 800 491 15 94

Portugal:

Tel: +49 941 290 10-735

Tel, Verde: 800 849 230

Fax: +49 941 290 10-50

Fax Verde: 800 849 229

Netherlands:

Tel: +31 30 75 600

Free Tel: 0800 0222 890

Fax: +31 70 30 30 775

Free Fax: 0800 024 9519

Nordic countries:

Denmark

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 808 887 53

Finland

Tel: +31 703075 606

Free Tel: 0800 918 263

Free Fax: 0800 918 262

Norway

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 800 16 731

Sweden

Tel: +31 703075 605

Free Tel: 020 79 09 06

Laboratory Diagnostics Team:

Tel: +49 941 290 10-40

Fax: +49 941 290 10-50



nal von minden GmbH

Carl-Zeiss-Strasse 12 • 47445 Moers • Germany

www.nal-vonminden.com • info@nal-vonminden.com

Fon: +49 2841 99820-0 • Fax: +49 2841 99820-1