

TOTAAL BÈTA-HUMAAN CHORIONGONADOTROFINE (β -hCG)

Beoogd gebruik

De i-STAT® totaal bèta-humaan choriongonadotrofine-assay (β -hCG) is een *in-vitro* diagnostische test voor de kwantitatieve en kwalitatieve bepaling van bèta-humaan choriongonadotrofine in monsters van vol bloed of plasma. β -hCG kan worden gebruikt om zwangerschap in een vroeg stadium vast te stellen.

Toelichting op de methode

De i-STAT β -hCG-testcartridge werkt met een ELISA-methode (Enzyme-Linked ImmunoSorbant Assay, assay met een aan een enzym gekoppeld antigeen) op twee locaties. De voor β -hCG specifieke antilichamen bevinden zich op een elektrochemische sensor die op een siliconenchip is aangebracht. Op een andere locatie op de siliconensensorchip is een antilichaam/alkalische fosfatase enzymconjugaat geplaatst dat specifiek is voor een separaat deel van het humaan choriongonadotrofinemolecuul. Het volbloed- of plasmamonster wordt in contact gebracht met de sensoren, waardoor het enzymconjugaat in het monster kan oplossen. Het hCG in het monster wordt gelabeld met alkalische fosfatase en wordt tijdens een incubatieperiode van ongeveer zeven minuten op het oppervlak van de elektrochemische sensor gevangen. Zowel het monster als het overtollige enzymconjugaat wordt van de sensoren afgewassen. In de spoelvloeistof bevindt zich een substraat voor het alkalische fosfatase-enzym. Het enzym dat aan de antilichaam/antigeen/antilichaam-sandwich is gebonden, klieft het substraat, waarbij een elektrochemisch aantoonbaar product vrijkomt. De elektrochemische (amperometrische) sensor meet dit enzymproduct dat evenredig is aan de concentratie β -hCG in het monster.

Inhoud

Elke i-STAT β -hCG-cartridge bestaat uit een monsterinlaat, sensoren voor de detectie van het β -hCG zoals hierboven beschreven en alle benodigde reagentia voor het uitvoeren van de test. De cartridge bevat een buffer en conserveermiddelen. Hieronder staat een lijst met reactieve ingrediënten:

Reactief ingrediënt	Biologische bron	Minimum hoeveelheid
Conjugaat van antilichaam en alkalisch fosfatase	Muizen-IgG : runderdarm	0,003 μ g
IgG	Muizen-IgG	8 μ g
IgM	Muizen-IgM	3 μ g
Natriumaminofenylfosfaat	Niet van toepassing	1,8 mg
Heparine	Varkensdarm	0,45 IU

Metrologische traceerbaarheid

De i-STAT System-test voor β -hCG bepaalt de concentratie van de hoeveelheid hCG-substantie in plasma of de plasmafractie van vol bloed (in IU/L) voor *in-vitro* diagnostische toepassing. De β -hCG-waarden die zijn toegewezen aan i-STAT-controlepunten en kalibratieverificatiematerialen zijn terug te voeren op een actieve kalibrator van i-STAT die vervaardigd is uit gemiddeld plasma en hCG-antigeen dat is verkregen van derden volgens de vijfde internationale standaard (07/364) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). De i-STAT System-controlepunten en -kalibratieverificatiematerialen zijn uitsluitend gevalideerd voor gebruik met het i-STAT System en toegewezen waarden zijn mogelijk niet uitwisselbaar met andere methoden. Meer informatie over metrologische aantoonbaarheid is te verkrijgen bij Abbott Point of Care Inc.

Rapporteerbaar bereik

De i-STAT β -hCG-test vermeldt 5,0 tot 2000,0 IU/L. Monsters die onder het rapporteerbare bereik vallen, resulteren in "<5,0 IU/L" op de handheld. Monsters die boven het rapporteerbare bereik vallen, resulteren in ">2000,0 IU/L" op de handheld.

Kwantitatieve interpretatie van resultaten

Met de standaardinstelling op de handheld wordt zowel een kwantitatieve β -hCG-waarde als een kwalitatieve interpretatie van het β -hCG-testresultaat weergegeven. De handheld kan zo worden aangepast dat de kwalitatieve β -hCG-interpretatie wordt uit- of ingeschakeld.

Kwantitatief β -hCG-resultaat	Kwalitatieve β -hCG-interpretatie*	Handheld-scherm
β -hCG $\leq$ 5,0 IU/L	Negatief	hCG QUAL (-)
$5,0 < \beta$ -hCG $<$ 25,0 IU/L	Onbepaald	hCG QUAL ()
β -hCG $\geq$ 25,0 IU/L	Positief	hCG QUAL (+)

Als kwalitatieve interpretaties zijn ingeschakeld, worden deze altijd samen met kwantitatieve waarden weergegeven.

***Opmerking:** de kwalitatieve β -hCG-interpretatie die wordt weergegeven op het scherm van de i-STAT 1-analysator is gebaseerd op het kwantitatieve β -hCG-resultaat **voorafgaand** aan de afronding. Als gevolg van de afronding kan een kwantitatief β -hCG-resultaat van 5,0 IU/L worden weergegeven met een kwalitatief β -hCG-resultaat dat negatief (-) of onbepaald () is. Op een vergelijkbare manier kan een kwantitatief β -hCG-resultaat van 25,0 IU/L worden weergegeven met een kwalitatief β -hCG-resultaat dat onbepaald () of positief (+) is.

Verwachte waarden

Omdat hCG doorgaans wordt geproduceerd en afgescheiden door cellen van de placenta of de voorloper daarvan, is het hormoonpeil bij normale, niet-zwangere personen laag tot onmeetbaar.¹ hCG-concentraties die worden gemeten in de serums van niet-zwangere personen bedragen volgens de literatuur <5 IU/L.^{2,26} De concentratie van hCG stijgt snel in de eerste weken van de zwangerschap; het peil verdubbelt ongeveer iedere twee dagen. Daarom kunnen waarden van totaal β -hCG tussen 5 en 25 IU/L een indicatie zijn voor een vroeg stadium van zwangerschap.³ Deze resultaten moeten echter altijd worden geëvalueerd in de context van de klinische situatie, datum van de laatste menstruatieperiode, een onderzoek van het bekken, en andere klinische bevindingen of diagnostische modaliteiten.⁴ (Zie het gedeelte Testbeperkingen hierna.) Wanneer grenswaarden tussen 5 IU/L en 25 IU/L worden aangetroffen of β -hCG-resultaten die niet in de klinische context passen, moet de β -hCG-test 48 uur later opnieuw worden uitgevoerd.^{3,5} hCG-niveaus van >25 IU/L zijn een aanduiding voor een vroeg stadium van zwangerschap.² hCG-waarden bereiken meestal een maximumwaarde in de eerste drie maanden en dalen daarna langzaam gedurende de rest van de zwangerschap.

Samenvatting en toelichting op de test

Humaan choriongonadotrofine (hCG) is een glycoproteïnehormoon dat wordt afgescheiden door de syncytiotrofoblastcellen van de placenta. Het betreft een complex molecuul, dat bestaat uit twee antigeen verschillende glycoproteïne-subeenheden: alfa (α) en beta (β). De α -subeenheid wordt gevonden in andere glycoproteïnehormonen van de hypofyse (luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en thyroïdstimulerend hormoon (TSH)) en in hCG. De β -subeenheid is specifiek voor hCG, maar vertoont grote overeenkomst met LH. Zowel het intacte hCG-molecuul als de vrije subeenheid wordt aangetroffen in een vroeg stadium van zwangerschap. Beide β -vormen (intact en vrij) worden gedetecteerd met deze assay.

Fysiologisch lijkt β -hCG het corpus luteum te onderhouden en daarmee een synthese van progesteron en oestrogenen mogelijk te maken die het endometrium ondersteunen. Tijdens het verloop van een ongecompliceerde zwangerschap neemt de placenta de productie van deze hormonen over. β -hCG-spiegels stijgen tot een maximumconcentratie, nemen dan af en blijven vervolgens constant. β -hCG circuleert als het intacte molecuul in het serum van vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap. De subeenheden worden snel gekleefd en opgeruimd door de nieren.⁶ Met de beschikbaarheid van gevoelige kwantitatieve assays voor het meten van β -hCG is aangetoond dat hCG-spiegels nuttig kunnen zijn voor het voorspellen van spontane abortussen^{7,8} en helpen bij het detecteren van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap^{7,9,10} en meervoudige zwangerschap.⁷

Vaak hebben artsen een snelle en accurate diagnose van zwangerschap nodig. Het komt veel voor dat vrouwen op een vruchtbare leeftijd worden binnengebracht bij spoedafdelingen, centra voor urgente zorg, artspraktijken, klinieken en andere zorginstellingen met symptomen van zwangerschap of andere klinische aandoeningen zoals buikpijn, vaginale bloedingen, bewusteloosheid of een shock – aandoeningen die gerelateerd kunnen zijn aan zwangerschap. Tijdens de zwangerschap geldt een contra-indicatie voor veel gebruikelijke medicijnen en moet diagnostische beeldvorming indien mogelijk worden vermeden. Vaak moet snel worden vastgesteld of vrouwen zwanger zijn, en de menstruatiegegevens alleen zijn niet betrouwbaar.¹¹ Om deze redenen kunnen artsen een snelle kwantitatieve β -hCG-test nodig hebben op het point of care.

Prestatiekenmerken

Nauwkeurigheid

De i-STAT β -hCG-assay is ontworpen voor een onnauwkeurigheid van $<10\%$ (CV)*. Er is een nauwkeurigheidsonderzoek verricht volgens CLSI EP5-A2.¹² Daarbij werden drie controleniveaus in duplo getest, tweemaal daags, gedurende 20 dagen met drie verschillende cartridgepartijen voor in totaal 80 resultaten per controleniveau per cartridgepartij. De gemiddelde statistische waarden worden hieronder vermeld.**

Controleniveau	Gemiddeld, IU/L	Binnen 1 dag, % CV	Tussen dagen, % CV	Totaal % CV
1	20,8	5,3%	0,4%	5,5%
2	725,3	3,0%	0,6%	3,7%
3	1064,1	4,0%	0,9%	4,2%

* De nauwkeurigheid op lagere niveaus is beperkt tot een achtergrondonnauwkeurigheid die gericht is op $\leq 1,4$ IU/L.

** Representatieve gegevens; resultaten in afzonderlijke laboratoria kunnen van deze gegevens afwijken.

Methodevergelijking

Met een methodevergelijking werden gegevens verzameld volgens CLSI-richtlijn EP9-A2.¹³ In de handel verkrijgbare bevroren plasmamonsters die β -hCG bevatten, werden gespiked in monsters van veneus vol bloed dat was verzameld in gehepariniseerde vacuümbuisjes en werden in duplo geanalyseerd met het i-STAT System. Een deel van het monster werd gecentrifugeerd en de gescheiden plasmamonsters werden binnen 4 uur na afname in duplo geanalyseerd op het i-STAT System en het Architect-systeem.

Er werd een Deming-regressieanalyse uitgevoerd op het eerste exemplaar van elk monster. In de tabel voor de methodevergelijking is n het aantal specimens in de eerste gegevensset, en verwijzen Sxx en Syy naar schattingen van onnauwkeurigheid op basis van de duplicaten van respectievelijk de vergelijkende en de i-STAT-methode. Sy.x is de standaardfout van de schatting en r is de correlatiecoëfficiënt.***

Methodevergelijkingen verschillen per laboratorium door verschillen in de omgang met monsters, kalibratie voor de vergelijkende methode en andere laboratoriumspecifieke variabelen.

***De gebruikelijke waarschuwing ten aanzien van het gebruik van regressieanalyse wordt hier samengevat ter herinnering. Voor ieder analiet geldt dat bij een klein gegevensbereik de schatting van de regressieparameters relatief onnauwkeurig is en fouten kan bevatten. Daarom kunnen voorspellingen op basis van schattingen ongeldig zijn.¹³ De correlatiecoëfficiënt r kan worden gebruikt als richtlijn om te bepalen of het bereik van de vergelijkende methode adequaat is om het probleem te verhelpen. Als richtlijn geldt, dat het gegevensbereik adequaat is als $r > 0,975$.

Methodevergelijking: i-STAT tegenover Abbott Architect (IU/L)

	i-STAT (vol bloed) tegenover Architect (vers plasma)	i-STAT (vers plasma) tegenover Architect (vers plasma)
n	288	287
Helling	1,01	1,00
Snijpunt	2,40	-3,21
Sy.x	0,0084	0,0044
Syy	5,7%	4,0%
Sxx	N.v.t.	2,4%
r	0,990	0,997
Xmin	8,8	7,9
Xmax	2024,8	1983,6

Analytische specificiteit

De β -hCG-methode is specifiek voor de β -subeenheid (vrij en intact) van het humaan choriongonadotrofine. Het volgende is getest en het effect op de gemeten β -hCG is onbetekenend gebleken.

Kruisreactant	Concentratie	Kruisreactiviteit (%)
LH	450 IU/L	<10%
FSH	300 IU/L	<10%
TSH	100 mIU/L	<10%

Kwantiteitslimiet, detectielimiet, blancolimiet

De kwantiteitslimiet (LOQ), detectielimiet (LOD) en blancolimiet (LOB) zijn geschat (volgens CLSI-richtlijn EP17-A¹⁴) op onder de ondergrens van het rapporteerbare bereik, 5 IU/L.

Recovery

De verdunningslineariteit van de i-STAT-test voor β -hCG werd onderzocht met behulp van gehepariniseerde volbloed- en plasmamonsters afkomstig van drie verschillende donoren. Voor elke donor werden het originele β -hCG-negatieve monster en een met β -hCG gespiked monster geprepareerd. Hieruit kwamen drie β -hCG-positieve volbloedmonsters voort, die vervolgens in tweevoud werden onderzocht in 10 cartridges voor elk van de drie afzonderlijke partijen i-STAT β -hCG-cartridges. Deze volbloedmonsters werden verdund met een gelijke hoeveelheid van het originele vol bloed zonder toevoegingen en onderzocht in 10 cartridges van elk van drie afzonderlijke partijen i-STAT β -hCG-cartridges. Uit de gegevens van dit volle bloed werd de β -hCG-recovery berekend.

Het plasma afkomstig van deze drie donoren werd gecombineerd in gelijke hoeveelheden en alle paars-gewijze combinaties. Deze combinaties werden vervolgens onderzocht in 10 cartridges voor elk van de drie afzonderlijke partijen i-STAT β -hCG-cartridges. De β -hCG-recovery werd berekend aan de hand van het gemiddelde voor de 30 resultaten. De recoverypercentages zijn vermeld in de onderstaande tabellen.

Vol bloed

Monster	Concentratie (IU/L)	Concentratie in verdunning IU/L	% Recovery
A	104,1	52,9	101,8%
B	288,9	132,0	91,4%
C	899,8	467,2	103,8%

Plasma

Monster	Concentratie (IU/L)	Concentratie in verdunning IU/L	% Recovery
A	88,8	-	-
B	298,0	-	-
C	971,6	-	-
A+B	-	203,4	105,2%
B+C	-	655,3	103,2%
A+C	-	532,2	100,4%

Testbeperkingen

Met deze assay kunnen zowel hele (intacte) hCG-moleculen als vrije β -hCG-subeenheden worden gedetecteerd.

De i-STAT totaal β -hCG-assay is uitsluitend bedoeld voor detectie van zwangerschap in een vroeg stadium en dient voor geen enkel ander doel te worden gebruikt.

Verhoogde hCG-spiegels zijn geassocieerd met sommige abnormale fysiologische toestanden zoals gestationele trofoblastziekte en niet-trofoblaste neoplasma's, inclusief transitionele celcarcinomen van de blaas en urinewegen, nierkanker, prostaatkanker, darmkanker, neuro-endocriene tumoren, longkanker, borstkanker, gynaecologische kanker en hematologische kanker.^{15,16} Resultaten van deze test mogen niet worden gebruikt voor de diagnose van deze abnormale toestanden. Permanent lage hCG-spiegels (bijv. <50 IU/L) kunnen zich één tot vijf jaar voorafgaand aan maligne gestationele trofoblastziekte voordoen.¹⁷ Er zijn verslagen van mensen die onnodig medisch zijn behandeld en geopereerd, inclusief chemotherapie en hysterectomie, nadat hCG-testresultaten werden gebruikt voor diagnose van abnormale toestanden.

Voor diagnostische doeleinden moeten hCG-resultaten altijd worden gecombineerd met andere gegevens, zoals de medische voorgeschiedenis van de patiënt, symptomen, resultaten van andere tests, klinische indrukken, enzovoort. β -hCG mag niet als enige factor worden gebruikt voor diagnose van buitenbaarmoederlijke zwangerschap.^{9,10} De i-STAT totaal β -hCG-resultaten mogen altijd uitsluitend worden gebruikt en geïnterpreteerd in de context van een volledig klinisch beeld.

Detectie van zeer lage hCG-spiegels sluit zwangerschap niet uit.¹⁸ Lage hCG-spiegels kunnen zich voordoen bij schijnbaar gezonde, niet-zwangere personen.^{19,20} Omdat hCG-waarden tijdens een normale zwangerschap iedere 48 uur ongeveer verdubbelen,¹⁸ dient bij patiënten met zeer lage hCG-spiegels na 48 uur opnieuw een monster te worden afgenomen dat wordt getest.

Specimens van postmenopauzale vrouwen kunnen zwakke positieve resultaten te zien geven door lage hCG-spiegels die niet gerelateerd zijn aan zwangerschap. Bij een zwak positief resultaat is het een goed laboratoriumgebruik om na 48 uur een nieuw monster af te nemen en de test te herhalen.

Vanwege de hoge gevoeligheid van de assay kunnen positieve resultaten in de eerste dagen na de conceptie later negatief uitvallen door natuurlijke beëindiging van de zwangerschap. Natuurlijke beëindiging vindt plaats in 22% van klinisch onopgemerkte zwangerschappen en 31% van alle zwangerschappen.²¹ Het is een goed laboratoriumgebruik om bij een zwak positief resultaat na nog eens 48 uur een nieuw monster af te nemen en de test te herhalen.

Interfererende stoffen (zoals heterofiele antilichamen, niet-specifieke proteïnen of hCG-achtige stoffen) kunnen de resultaten ten onrechte verlagen of verhogen.^{18,27,28} Deze interfererende stoffen kunnen testresultaten over de hele breedte van de assay beïnvloeden, niet alleen bij kleine hoeveelheden. Hoewel het product reagentia bevat die het effect van dergelijke interferenten minimaliseert en kwaliteitsalgoritmen worden gebruikt die de effecten moeten detecteren, moet de mogelijkheid van foutieve resultaten door interferentie zorgvuldig worden beoordeeld wanneer testresultaten niet overeenkomen aan klinische informatie. In die gevallen moeten resultaten worden bevestigd met een alternatieve hCG-methode.²²

Specimens van patiënten die preparaten van monoklonale antilichamen afkomstig van muizen hebben ontvangen voor diagnose of therapie, kunnen humane antimuis-antilichamen (HAMA) bevatten. Dergelijke specimens kunnen ten onrechte verhoogde of verlaagde spiegels te zien geven bij tests met assaysets die werken met monoklonale antilichamen afkomstig van muizen.^{23,24} Deze specimens dienen niet te worden getest met de i-STAT β -hCG-assay.

Onbekende interferenties van medicijnen kunnen van invloed zijn op resultaten.

Hook-effect: er is geen significant hook-effect waargenomen in monsters tot 300.000 IU/L.

Gedeeltelijk gestolde monsters kunnen resulteren in verhoogde hCG-resultaten en in fouten in de kwaliteitscontrolecode. Om stolling te voorkomen moet het monster, na afname van het volbloedmonster in een gehepariniseerde afnamebuis, voorzichtig minimaal 10 keer omgekeerd worden om een gelijkmatige verdeling van het heparine-anticoagulant te waarborgen.

Grotendeels gehemolyseerde monsters kunnen een verminderde alkalische fosfatase-activiteit veroorzaken, wat leidt tot een verminderde detectie van hCG of kwaliteitscontrolecodes.

De β -hCG-assay is gekenmerkt in volbloedmonsters met hematocrietwaarden tot 55% PCV. Een onnauwkeurigheid van meer dan 10% (CV) is geobserveerd bij monsters met hematocrietwaarden van meer dan 50% PCV.

De handheld moet tijdens het testen op een vlak oppervlak met het scherm naar boven blijven staan. Als de handheld tijdens het testen wordt bewogen, kan het aantal onderdrukte resultaten of kwaliteitscontrolecodes toenemen. Een vlak oppervlak omvat ook het gebruik van de handheld in de downloader/lader.

De frequentie van onderdrukte resultaten wordt beïnvloed door de atmosferische druk. Het tempo van onderdrukte resultaten kan stijgen bij hogere elevatie (lagere barometrische druk) en kan persistent worden als het testen wordt uitgevoerd op een hoogte van meer dan 2286 meter boven de zeespiegel. Voor situaties waarin het onacceptabel is als er geen resultaten beschikbaar zijn, adviseert Abbott Point of Care ervoor te zorgen een alternatieve testmethode beschikbaar te hebben.

Draai het bloedafnamebuisje om, voordat u de i-STAT β -hCG cassette vult, en controleer of er sprake is van bezinking van rode bloedcellen. Indien u bezinksel waarneemt, dient u het bloed in het buisje te blijven mengen door het buisje herhaaldelijk om te draaien. Ga hiermee door tot het bezinksel niet langer aanwezig is. Monsters van patiënten die positief testen op β -hCG of van patiënten die een hormoontherapie ondergaan, kunnen een hogere bezinkingssnelheid van erythrocyten (ESR) vertonen. Wanneer dit niet onmiddellijk wordt getest, kan er zichtbare bezinking van rode bloedcellen onderin het afnamebuisje optreden.^{29,30}

Testen interferentie

Onderzoeken naar interferentie zijn gebaseerd op CLSI-richtlijn EP7-A2.²⁵

Van de volgende stoffen is vastgesteld dat ze geen significant effect (minder dan 10%) hebben op de β -hCG-methode indien ze worden toegevoegd aan gemengd plasma met ongeveer 40 IU/L β -hCG bij de aangegeven concentraties:

Substantie	Testniveau (μ mol/L, tenzij anders aangegeven)
Acetylsalicylzuur	3620
Acetaminofen	1660
Allopurinol	294
Ampicilline	152
Ascorbinezuur	342
Atenolol	37,6
Caffeïne	308
Captopril	23
Chloramfenicol	155
Diclofenac	169
Digoxine	6,53
Dopamine	5,87
Enalaprilat	0,86
Erythromycine	81,6
Furosemide	181
Ibuprofen	2425
Isosorbidedinitraat	636
Nicotine	6,2
Nifedipine	1156
Fenytoïne	198
Propranolol	7,71
Salicylzuur	4340
Natriumheparine	90 U/mL
Theofylline	222
Verapamil	4,4
Warfarine	65,2

Bronnen

1. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
2. Tietz NW, *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 4th Ed. 2006. p. 2160-2161.
3. Lenton EA, Neal LM, Sulaiman R. Plasma Concentrations of Human Chorionic Gonadotropin from the Time of Implantation until the Second Week of Pregnancy. *Fertil Steril* 1982; 37:773-8.
4. Davies S, Byrn F, Cole LA Human chorionic gonadotropin testing for early pregnancy viability and complications. *Clin Lab Med* 2003; 23:257-264.
5. Sokolove PJ, Faix JD. Agreement of intact and beta chain-specific HCG assays in abnormal pregnancy. *Journal of Clinical Immunoassay* 1991; 14(3):196-199.
6. Lab report for Physicians. Standardization of Human Chorionic Gonadotropin. December 1985; 7:92-4.
7. Saxena BB, Landesman R. Diagnosis and Management of Pregnancy by the Radioreceptor Assay of Human Chorionic Gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131:97-107.
8. Manganiello PD, Nazian SJ, Ellegood JO, McDonough PG, Mahesh VB. Serum Progesterone, 17 α -Hydroxyprogesterone, Human Chorionic Gonadotropin, and Prolactin in Early Pregnancy and a case for Spontaneous Abortion. *Fertil Steril* 1981; 36:55-60.
9. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory bhCG Zone: It's Use in the sonographic Evaluation for Ectopic Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981; 58:156-61.
10. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A Method of Screening for Ectopic Pregnancy and it's indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58:162-6.
11. Romosko EA, Sacchetti AD, Neppo M. Reliability of patient history in determining the possibility of pregnancy. *Ann Emerg Med* 1989; 18:48-50.
12. CLSI. Evaluation of Precisions Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-542-9). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
13. CLSI. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.
14. CLSI. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. CLSI document EP17-A (ISBN 1-56238-551-8). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004.
15. Braunstein GD, Vaitukaitis JL, Carbone PP, Ross GT. Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin by Neoplasms. *Ann Intern Med* 1973; 78:39-45.
16. Husa RO. Clinical Utility of Human Chorionic Gonadotropin and-Subunit Measurements. *Obstet Gynecol* 1982; 60:1-12.
17. LaGrew DC, Wilson EA, Jawad MJ. Determinations of gestational age by serum concentration of human chorionic gonadotropin. *Obstet Gynecol* 1983; 62:37.
18. Husa RO. *The Clinical Marker hCG*, Westport, CT: Praeger Publishers.1987: 77-95, 137-50.
19. Alfthan H, Haglund C, Dabek J, Stenman U-H. Concentrations of human choriogonadotropin, its β -subunit, and the core fragment of the β -subunit in serum and urine of men and nonpregnant women. *Clin Chem*, 1992; 38:1981-7.

20. Borkowski A, Muquardt C. Human chorionic gonadotropin in the plasma of normal, nonpregnant subjects. *N Engl J Med*, 1979;301:298–302.
21. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-194.
22. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:325–9.
23. Primus FJ, Kelly EA, Hansen HJ, Goldenberg DM. "Sandwich"-Type Immunoassay of Carcinoembryonic Antigen in Patients Receiving Murine Monoclonal Antibodies for Diagnosis and Therapy. *Clin Chem* 1988;34:261-4.
24. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK, Morgan Jr AC. Human Anti-Murine Immunoglobulin Responses in Patients Receiving Monoclonal Antibody Therapy. *Cancer Res* 1985;45:879-85.
25. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP7-A2 (ISBN 1-56238-584-4). Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.
26. Cole LA. Background Human Chorionic Gonadotropin in Healthy, Nonpregnant Women. *Clin Chem* 2005; 51: 1765-1766.
27. Boscatto LM, Stuart MC. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem*; 1988; 34:27-33.
28. Mishalani SH, Seliktar J, Braunstein GD. Four Rapid Serum-Urine Combination Assays of Choriogonadotropin (hCG) Compared and Assessed for Their Utility in Quantitative Determinations of hCG. *Clin. Chem.*;1994; 40(10):1944-1949.
29. N.R. van den Brock et al. Pregnancy and the erythrocyte sedimentation rate. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* November 2001; 108: 1164-1167.
30. Hamilton GM. The Erythrocyte Sedimentation Rate in Pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* June 1953; 60: 409-415.

i-STAT is een handelsmerk van de Abbott Group of Companies in de verschillende rechtsgebieden.



Abbott Point of Care Inc.
100 and 200 Abbott Park Road
Abbott Park, IL 60064 • USA



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



©2019 Abbott Point of Care Inc. All rights reserved. Printed in USA.