

GONADOTROPINA CORIONICA UMANA TOTALE (β -hCG)

Uso previsto

L'analisi i-STAT[®] della gonadotropina corionica umana totale (β -hCG) è un test diagnostico "in vitro" per la determinazione quantitativa e qualitativa della beta-gonadotropina corionica umana in campioni di sangue intero o plasma. La β -hCG può essere usata per la diagnosi precoce di gravidanza.

Spiegazione del metodo

La cartuccia del test i-STAT β -hCG utilizza il metodo del saggio di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) a due siti. Gli anticorpi specifici per la β -hCG si trovano su un sensore elettrochimico collocato su un chip in silicio. In un altro punto del chip in silicio del sensore si trova un coniugato enzimatico anticorpo/fosfatasi alcalina specifico per una porzione distinta della molecola della gonadotropina corionica umana. Il campione di sangue intero o di plasma è portato a contatto con i sensori, consentendo al coniugato enzimatico di dissolversi nel campione. La hCG all'interno del campione diviene marcata con fosfatasi alcalina ed è catturata sulla superficie del sensore elettrochimico nel corso di un periodo di incubazione di circa sette minuti. Il campione e il coniugato enzimatico in eccesso vengono lavati via dai sensori. Il liquido di lavaggio contiene un substrato dell'enzima fosfatasi alcalina. L'enzima legato al sandwich anticorpo/antigene/anticorpo scinde il substrato, rilasciando un prodotto rilevabile elettrochimicamente. Il sensore elettrochimico (amperometrico) misura questo prodotto enzimatico, proporzionale alla concentrazione di β -hCG nel campione.

Contenuto

Ciascuna cartuccia di i-STAT β -hCG comprende una porta per il campione, sensori di rilevazione della β -hCG come descritto sopra e tutti i reagenti necessari per eseguire il test. La cartuccia contiene un tampone e dei conservanti. Di seguito è riportato un elenco di ingredienti reattivi:

Ingrediente reattivo	Origine biologica	Quantità minima
Coniugato anticorpo/fosfatasi alcalina	IgG murina : Intestino bovino	0,003 μ g
IgG	IgG murina	8 μ g
IgM	IgM murina	3 μ g
Sodio amminofenil fosfato	Non applicabile	1,8 mg
Eparina	Intestino di maiale	0,45 IU

Tracciabilità metrologica

Il test per β -hCG di i-STAT System misura la concentrazione di quantità di sostanza hCG nel plasma o nella frazione plasmatica del sangue intero (unità di misura IU/L) per uso diagnostico "in vitro". I valori di β -hCG assegnati ai controlli e ai materiali di verifica della calibrazione di i-STAT sono tracciabili rispetto alla soluzione di calibrazione di i-STAT, a sua volta tracciabile secondo il 5° Standard Internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (07/364), e sono preparati a partire da un pool di plasma, mentre l'antigene hCG è ottenuto da terze parti. I controlli e i materiali di verifica della calibrazione di i-STAT System sono convalidati esclusivamente per l'uso con i-STAT System, pertanto i valori assegnati possono non essere trasferibili ad altri metodi. Ulteriori informazioni sulla tracciabilità metrologica possono essere richieste ad Abbott Point of Care Inc.

Intervallo rilevabile

Il test i-STAT β -hCG darà come risultato valori compresi tra 5,0 e 2000,0 IU/L. Per i campioni al di sotto dell'intervallo rilevabile, l'analizzatore portatile visualizzerà la "<5.0 IU/L". Per i campioni al di sopra dell'intervallo rilevabile, l'analizzatore portatile visualizzerà "2000.0 IU/L".

Interpretazione qualitativa dei risultati

L'impostazione predefinita dell'analizzatore portatile mostra un valore quantitativo della β -hCG e un'interpretazione qualitativa del risultato del test β -hCG. L'analizzatore portatile può essere impostato in modo da disabilitare o abilitare l'interpretazione qualitativa della β -hCG.

Risultato quantitativo di β -hCG	Interpretazione qualitativa di β -hCG*	Display portatile
β -hCG \leq 5,0 IU/L	Negativo	hCG QUAL (-)
5,0 < β -hCG < 25,0 IU/L	Non determinato	hCG QUAL ()
β -hCG \geq 25,0 IU/L	Positivo	hCG QUAL (+)

Se abilitate, le interpretazioni qualitative saranno sempre visualizzate con i valori quantitativi.

***Nota:** l'interpretazione qualitativa di β -hCG visualizzata sullo schermo dell'analizzatore i-STAT 1 si basa sul risultato quantitativo di β -hCG **prima** dell'arrotondamento. Pertanto, a causa di tale arrotondamento, potrebbe essere visualizzato un risultato quantitativo di β -hCG di 5,0 IU/L con un'interpretazione qualitativa di β -hCG corrispondente a "Negativo" (-) o "Non determinato" (). Analogamente, un risultato quantitativo di β -hCG pari a 25,0 IU/L potrebbe essere visualizzato con un'interpretazione qualitativa di β -hCG corrispondente a Non determinato () o Positivo (+).

Valori previsti

Dal momento che la hCG è normalmente sintetizzata e secreta dalle cellule della placenta o del suo precursore, i livelli dell'ormone in soggetti normali non in gravidanza sono bassi o non rilevabili.¹ Le concentrazioni di hCG misurate nel siero di soggetti non in gravidanza, secondo quanto riferito in letteratura, sono < 5 IU/L.^{2,6} La concentrazione di hCG aumenta rapidamente nelle prime settimane di gravidanza, all'incirca raddoppiando ogni due giorni. Ne consegue che valori di β -hCG totale compresi tra 5 e 25 IU/L possono essere indicativi di gravidanza in fase iniziale.³ Questi risultati vanno però sempre valutati nel contesto della situazione clinica, in base alla data dell'ultima mestruazione, all'esame pelvico e ad altri reperti clinici o modalità diagnostiche⁴ (Vedere la sezione Limiti del test seguente.) In caso di risultati ambigui tra 5 IU/L e 25 IU/L o di valori di β -hCG in contrasto con il quadro clinico, ripetere il test della β -hCG dopo 48 ore.^{3,5} Livelli di hCG >25 IU/L sono indicativi di gravidanza in fase iniziale.² I valori di hCG raggiungono generalmente i livelli massimi durante il primo trimestre e calano lentamente durante il restante periodo della gravidanza.

Riepilogo e descrizione del test

La gonadotropina corionica umana (hCG) è un ormone glicoproteico secreto dalle cellule sinciziotrofoblastiche della placenta. È una molecola complessa, formata da due subunità glicoproteiche antigenicamente differenti: alfa (α) e beta (β). La subunità α si rileva in altri ormoni glicoproteici pituitari (ormone luteinizzante [LH], ormone follicolo-stimolante [FSH] e ormone tireostimolante [TSH]), oltre che nella hCG. La subunità β è specifica della hCG, anche se mostra notevole omologia con l'ormone LH. Sia la molecola hCG integra che le subunità libere sono presenti all'inizio della gravidanza. Questa analisi rileva entrambe le forme β (intatta e libera).

A livello fisiologico, la β -hCG sembra preservare il corpo luteo, consentendo così la sintesi di progesterone ed estrogeni che sostengono l'endometrio. Con il progredire di una gravidanza non complicata, è la placenta a farsi carico della produzione di questi ormoni. I livelli di β -hCG aumentano fino a una concentrazione massima, quindi si riducono e si mantengono stabili. La β -hCG circola sotto forma di molecola intatta nel siero di donne che portano avanti una gravidanza non complicata. Le subunità vengono scisse rapidamente ed eliminate attraverso i reni.⁶ Con la disponibilità di dosaggi quantitativi sensibili per la misurazione della β -hCG, è stato dimostrato che i livelli di hCG possono essere utili per prevedere aborti spontanei^{7,8} e facilitare la diagnosi di gravidanze ectopiche^{7,9,10} e gravidanze multiple.⁷

La diagnosi rapida e accurata di gravidanza è un'esigenza comune dei medici clinici. Si presentano frequentemente nei reparti di pronto soccorso (PS), nei centri di terapia d'urgenza, presso studi medici, cliniche o altri centri di assistenza sanitaria donne in età fertile con sintomi di gravidanza o altre condizioni cliniche come dolore addominale, emorragia vaginale, sincope o shock, problemi che possono essere correlati alla gravidanza. Durante la gravidanza, molti farmaci di uso comune sono controindicati, e dove possibile si preferisce evitare l'imaging diagnostico. È spesso necessario determinare rapidamente l'eventuale stato di gravidanza e la data dell'ultima mestruazione da sola non è affidabile.¹¹ Per questi motivi, gli specialisti possono avere bisogno di test quantitativi rapidi della β -hCG presso il centro di cura.

Caratteristiche

Precisione

L'analisi i-STAT β -hCG è realizzata per offrire una precisione pari a <10% (CV)*. È stato condotto uno studio della precisione secondo CLSI EP5-A2.¹² Sono stati testati tre livelli di controllo in duplicato, due volte al giorno per 20 giorni utilizzando diversi lotti di cartucce, per un totale di 80 risultati per livello di controllo per lotto di cartucce. I dati statistici medi sono i seguenti.**

Livello del controllo	Media, IU/L	Intragiornaliero, %CV	Intergiornaliero, %CV	Totale %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%

* La precisione a livelli inferiori è limitata da un'imprecisione di base concepita per essere $\leq 1,4$ IU/L.

** Dati rappresentativi; i risultati dei singoli laboratori possono differire da questi valori.

Confronto metodologico

I dati per il confronto metodologico sono stati raccolti secondo la linea guida CLSI EP9-A2.¹³ Campioni di plasma congelato disponibili in commercio contenenti β -hCG sono stati aggiunti a campioni di sangue intero venoso raccolti in provette eparinizzate sottovuoto e sono stati analizzati in duplicato con i-STAT System. Una parte del campione è stata centrifugata e i campioni di plasma separato sono stati analizzati in duplicato con i-STAT System e il sistema Architect entro 4 ore dal prelievo.

Sul primo replicato di ciascun campione è stata eseguita un'analisi della regressione di Deming. Nella tabella di confronto metodologico, n rappresenta il numero di campioni nel primo set di dati e S_{xx} e S_{yy} si riferiscono, rispettivamente, alle stime dell'imprecisione basate sui duplicati del metodo di confronto e del metodo i-STAT. $S_{y.x}$ è l'errore standard della stima e r è il coefficiente di correlazione.***

I confronti metodologici risulteranno differenti da un laboratorio all'altro a causa di variazioni nella manipolazione dei campioni, nella calibrazione del metodo di confronto e per altre variabili specifiche della sede.

*** L'abituale avvertenza relativa all'uso dell'analisi della regressione è presentata in sintesi in questa sede, come promemoria. Per qualsiasi analisi, "se i dati sono compresi in un intervallo ristretto, la stima dei parametri di regressione è relativamente imprecisa e può essere soggetta a errore. Le previsioni ricavate dalle stime possono quindi risultare non valide".¹³ Il coefficiente di correlazione r può essere utilizzato come guida per valutare l'adeguatezza dell'intervallo del metodo di confronto nel superamento di questo problema. Indicativamente, l'intervallo dei dati può essere considerato adeguato se $r > 0,975$.

Confronto metodologico: i-STAT vs Abbott Architect (IU/L)

	i-STAT (sangue intero) vs Architect (plasma fresco)	i-STAT (plasma fresco) vs Architect (plasma fresco)
n	288	287
Pendenza	1,01	1,00
Intercetta	2,40	-3,21
Sy.x	0,0084	0,0044
Syy	5,7%	4,0%
Sxx	N/D	2,4%
r	0,990	0,997
Xmin	8,8	7,9
Xmax	2024,8	1983,6

Specificità analitica

Il metodo β -hCG è specifico per la subunità beta (libera e intatta) della gonadotropina corionica umana. I seguenti fattori sono stati testati rilevandone un effetto irrilevante sulla β -hCG misurata.

Agente con reattività crociata	Concentrazione	Reattività crociata (%)
LH	450 IU/L	<10%
FSH	300 IU/L	<10%
TSH	100 mIU/L	<10%

Limite di quantificazione, Limite di rilevamento, Limite del bianco

Limite di quantificazione (LOQ), Limite di rilevamento (LoD) e Limite del bianco (LOB) sono tutti stimati (secondo la linea guida CLSI EP17-A¹⁴) al di sotto del limite inferiore dell'intervallo rilevabile, 5 IU/L.

Recupero

La linearità di diluizione del test i-STAT β -hCG è stata studiata con campioni di sangue intero eparinizzato e di plasma prelevati da tre donatori diversi. Per ciascun donatore sono stati preparati il campione originale β -hCG-negativo e un campione con aggiunta di β -hCG. Questo processo ha generato tre campioni di sangue intero β -hCG-positivi, che sono stati testati in 10 cartucce per ciascuno dei tre diversi lotti di cartucce i-STAT β -hCG. Questi campioni di sangue intero sono stati quindi diluiti utilizzando lo stesso volume di sangue intero originale senza aggiunte e sono stati testati in 10 cartucce per ciascuno dei tre diversi lotti di cartucce i-STAT β -hCG. In base ai dati relativi a questo sangue intero è stato quindi calcolato il recupero di β -hCG.

Il plasma prelevato da questi tre donatori è stato combinato in volumi uguali e in tutte le combinazioni accoppiate. Queste combinazioni sono state quindi testate in 10 cartucce per ciascuno dei tre diversi lotti di cartucce i-STAT β -hCG. Il recupero di β -hCG è stato calcolato in base alla media dei 30 risultati. I recuperi % sono elencati nelle tabelle seguenti.

Sangue intero

Campione	Concentrazione (IU/L)	Concentrazione diluita IU/L	Recupero %
A	104,1	52,9	101,8%
B	288,9	132,0	91,4%
C	899,8	467,2	103,8%

Plasma

Campione	Concentrazione (IU/L)	Concentrazione diluita IU/L	Recupero %
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%

Limiti del test

Questa analisi è in grado di rilevare sia la molecola intera (intatta) di hCG che le subunità β -hCG libere.

Il dosaggio i-STAT per la β -hCG totale è destinato esclusivamente alla diagnosi precoce di gravidanza e non deve essere eseguito per nessun altro scopo.

Livelli elevati di hCG sono stati associati ad alcuni stati fisiologici anomali, come malattia trofoblastica gestazionale e neoplasmi non trofoblastici, quali carcinoma a cellule transizionali della vescica e delle vie urinarie, carcinoma renale, carcinoma prostatico, tumori dell'apparato gastrointestinale, tumori neuroendocrini, tumore polmonare, tumore della mammella, carcinomi ginecologici ed ematologici.^{15,16} I risultati di questo test non devono essere usati nella diagnosi di queste condizioni anomale. Livelli bassi persistenti di hCG (ad es. <50 IU/L) possono essere presenti da uno a cinque anni prima della malattia trofoblastica gestazionale maligna.¹⁷ Sono stati segnalati casi di persone sottoposte a trattamenti medici e interventi chirurgici non necessari, come chemioterapia e isterectomia, in casi in cui ci si è basati sui valori di hCG per la diagnosi di stati anomali.

A fini diagnostici, i valori di hCG devono essere sempre utilizzati insieme ad altri dati, ad es. anamnesi della paziente, sintomi, risultati di altri test, impressioni cliniche, ecc. La β -hCG da sola non può essere usata per determinare la diagnosi di gravidanza ectopica.^{9,10} I risultati di i-STAT per la β -hCG totale vanno sempre utilizzati e interpretati esclusivamente nel contesto del quadro clinico complessivo.

Il rilevamento di valori molto bassi di hCG non esclude la gravidanza.¹⁸ Bassi livelli di hCG possono manifestarsi in soggetti apparentemente sani non in stato di gravidanza.^{19,20} Dal momento che i valori di hCG raddoppiano all'incirca ogni 48 ore in una gravidanza normale,¹⁸ le pazienti con livelli molto bassi di hCG dovrebbero essere sottoposte a ulteriore prelievo e test dopo 48 ore.

I campioni di donne in post-menopausa possono generare risultati debolmente positivi a causa di livelli bassi di hCG non correlati a gravidanza. In presenza di un risultato debolmente positivo, è buona pratica di laboratorio ripetere il prelievo e il test dopo 48 ore.

A causa dell'alto grado di sensibilità del dosaggio, risultati positivi nei primi giorni dopo il concepimento possono diventare negativi successivamente per interruzione naturale della gravidanza. L'interruzione naturale si verifica nel 22% delle gravidanze non riconosciute clinicamente e nel 31% di tutte le gravidanze.²¹ In presenza di risultati debolmente positivi, è buona pratica di laboratorio ripetere il prelievo e il test dopo altre 48 ore.

Sostanze interferenti (come anticorpi eterofili, proteine non specifiche o sostanze simili alla hCG) possono ridurre o innalzare falsamente i risultati.^{18,27,28} Queste sostanze interferenti possono generare risultati falsati nell'intero intervallo del dosaggio, non soltanto a livelli bassi. Sebbene questo prodotto contenga reagenti che riducono al minimo gli effetti di questi interferenti e utilizzi algoritmi di controllo qualità (QC) progettati per rilevare tali effetti, la possibilità di un'interferenza in grado di generare risultati errati deve essere valutata attentamente nei casi in cui i risultati del test non siano in linea con le informazioni cliniche. In questi casi i risultati vanno confermati da un metodo hCG alternativo.²²

I campioni di pazienti che hanno ricevuto preparati di anticorpi monoclonali murini per scopi diagnostici o terapeutici possono contenere anticorpi umani antimurini (HAMA). Tali campioni possono generare risultati falsamente elevati o falsamente ridotti se testati con kit che impiegano anticorpi monoclonali murini^{23,24} e pertanto non devono essere testati con il dosaggio i-STAT β -hCG.

Interferenze sconosciute da parte di farmaci possono condizionare i risultati.

Effetto gancio: non è stato rilevato alcun effetto gancio significativo in campioni fino a 300.000 IU/L.

Campioni parzialmente coagulati possono generare letture elevate di hCG nonché errori nei codici di controllo della qualità. Per prevenire la coagulazione dei campioni prelevati in provette eparinizzate, il campione deve essere capovolto delicatamente almeno 10 volte per assicurare la miscelazione omogenea dell'anticoagulante eparina.

I campioni emolizzati grossolanamente possono causare una riduzione dell'attività della fosfatasi alcalina riducendo il rilevamento di hCG o determinando errori nei codici di controllo della qualità.

Il dosaggio β -hCG è stato caratterizzato in campioni di sangue intero con livelli di ematocrito fino a 55% PCV. È stata osservata un'imprecisione superiore al 10% (CV) nei campioni con livelli di ematocrito superiori al 50% PCV.

Durante l'analisi, l'analizzatore portatile deve essere collocato su una superficie piana con il display rivolto verso l'alto. Lo spostamento dell'analizzatore portatile durante il test può aumentare la frequenza di risultati eliminati o errori nei codici di controllo qualità. Per superficie piana si intende anche l'utilizzo dell'analizzatore portatile sul downloader/caricabatterie.

La frequenza di risultati eliminati è influenzata dalla pressione atmosferica. I risultati eliminati possono aumentare con l'incremento dell'altitudine (riduzione della pressione barometrica) e possono divenire persistenti se il test è eseguito a oltre 2286 metri sul livello del mare. Se l'indisponibilità dei risultati è inammissibile, Abbott Point of Care raccomanda di tenere a disposizione un metodo di test alternativo.

Prima di riempire la cartuccia i-STAT β -hCG, invertire la provetta di raccolta del sangue e osservare l'eventuale sedimentazione degli eritrociti. Se si osserva sedimentazione, continuare a miscelare invertendo ripetutamente la provetta fino alla scomparsa del fenomeno. I campioni di pazienti β -hCG positivi o sottoposti a terapia ormonale possono presentare velocità di eritrosedimentazione (VES) superiori, che potrebbero causare sedimentazione visibile degli eritrociti sul fondo della provetta di

raccolta se il test non viene eseguito immediatamente.^{29,30}

Test delle interferenze

Gli studi sulle interferenze sono stati eseguiti in base alla linea guida CLSI EP7-A2.²⁵ È stato riscontrato che le seguenti sostanze non incidono significativamente (meno del 10%) sul metodo β -hCG se aggiunte a un pool di plasma contenente circa 40 IU/L di β -hCG alle concentrazioni indicate:

Composto	Livello di analisi (μ mol/L se non diversamente indicato)
Acido acetilsalicilico	3620
Acetaminofene	1660
Allopurinolo	294
Ampicillina	152
Acido ascorbico	342
Atenololo	37,6
Caffeina	308
Captopril	23
Cloramfenicolo	155
Diclofenac	169
Digossina	6,53
Dopamina	5,87
Enalaprilato	0,86
Eritromicina	81,6
Furosemide	181
Ibuprofene	2425
Isosorbide dinitrato	636
Nicotina	6,2
Nifedipina	1156
Fenitoina	198
Propranolol	7,71
Acido salicilico	4340
Eparina sodica	90 U/mL
Teofillina	222
Verapamil	4,4
Warfarin	65,2

Riferimenti bibliografici

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 Eng J Med 1988;319:189-194.
22. Cole LA. Phantom hCG and phantom choriocarcinoma. Gynecol Oncol1998;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. Boscato 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 è un marchio commerciale di Abbott Group of Companies in varie giurisdizioni.



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

EC REP

Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP The Hague
The Netherlands



IVD

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