

Elecsys AMH Plus

cobas®

REF			SYSTEM
07957246190	07957246500	100	cobas e 801

Svenska

Systeminformation

Kortnamn	ACN (applikationskodnummer)
AMHP	10158

Observera

Resultat som är avsedda att användas vid dosering av follitropin delta (Ferring) måste åtföljas av följande redogörelse:
 Detta AMH-värde i pmol/l genererades med Elecsys AMH Plus-analysen och är lämplig för individanpassad dosering av follitropin delta (Ferring).

Användningsområde

Immunanalys för in vitro-kvantitativ bestämning av anti-Müllerskt hormon (AMH) i humanserum och plasma. Bestämning av AMH används vid bedömning av äggstocksreserven och prediktion av respons på kontrollerad ovariestimulering (COS), tillsammans med andra kliniska observationer och laboratorieresultat.

Dessutom används bestämningen av AMH (i pmol/l), i kombination med kroppsvikt, vid fastställande av individuell daglig dos av humant rekombinant follikelstimulerande hormon (rFSH) follitropin delta (Ferring) (i enlighet med aktuell förskrivningsinformation för Ferring follitropin delta) vid kontrollerad ovariestimulering för utveckling av flera folliklar hos kvinnor som genomgår program med assisterad befruktning.

Elektrokemiluminiscensimmunanalysen "ECLIA" är avsedd att användas på immunanalysinstrumentet **cobas e 801**.

Sammanfattning

Det anti-Müllerska hormonet är ett homodimeriskt glykoprotein som hör till familjen hormonellt aktivt protein β (TGF β). Alla medlemmar av denna superfamilj är involverade i regleringen av vävnadstillväxt och differentiering. Före utsöndring genomgår hormonet glykosylering och dimerisering för att producera ett förstadium på cirka 140 kDa med två identiska disulfidkopplade 70 kDa-subenheter. Varje monomer innehåller en stor N-terminal proregion och en avsevärt mindre aktiv C-terminal domän. Till skillnad från andra medlemmar i TGF β -familjen anses AMH kräva N-terminaldomänen för att potentiella aktivitet för C-terminaldomänen för att uppnå full bioaktivitet.^{1,2}

En del av AMH klyvs därefter vid ett specifikt ställe mellan proregionen och den aktiva regionen under den cytoplasmiska övergången för att generera biologiskt aktiva 110 kDa N-terminala och 25 kDa C-terminala homodimerer, vilka förblir associerade i ett icke-kovalent komplex. AMH type II-receptorn (AMH RII) har kapacitet att endast binda den biologiskt aktiva formen av AMH.²

Hos män utsöndras AMH genom Sertoli-cellerna i testiklarna. Under embryoutvecklingen bland män står utsöndringen av AMH från Sertoli-celler i testiklarna för regressionen av de Müllerska gångarna och normal utveckling av reproduktionsvägarna hos män. Utsöndringen av AMH genom Sertoli-cellerna startar under embryogenesen och pågår livet ut. AMH produceras oavbrutet av testiklarna fram till puberteten och minskar därefter långsamt till postpubertala värden.³

Hos kvinnor spelar AMH en viktig roll vid ovariets follikelgenes.⁴ Follikelutveckling i ovarier består av två olika stadier: initial rekrytering, genom vilken primordiale folliklar börjar bli aktiva, samt cyklisk rekrytering, vilket leder till tillväxt av en kohort med små antrala folliklar, där den domanta follikeln (förutbestämd för ägglossning) därpå väljs. FSH (follikelstimulerande hormon) styr den cykliska rekryteringen. AMH-expression i granulosaaceller börjar i de primära folliklarna och är maximal i granulosaaceller i preantrala och små antrala folliklar upp till cirka 6 mm i diameter. När follikeltillväxt blir FSH-beroende minskar AMH-expressionen och blir svårupptäckt. Detta mönster för AMH-expression stöder hämningens roll för AMH vid två olika stadier av follikelgenes. Först hämmar AMH övergången för folliklar från primordiale till mognadsstadier och har därigenom en viktig roll vid reglering av antalet folliklar som återstår i den primordiale poolen. Därefter har AMH hämningseffekt på follikelsensitivitet mot FSH och har därmed en roll vid processen med follikulär utval.^{5,6}

Serumnivåer för AMH är knappt påvisbara vid födseln hos barn av kvinnokön, uppnår sina högsta nivåer efter puberteten och minskar därefter progressivt med åldern och blir ej påvisbara vid menopaus.^{7,8} AMH-nivåer i serum har visat sig vara relativt stabila under menstruationscykeln, där betydande fluktuationer har observerats hos yngre kvinnor.^{9,10,11} AMH-nivåer visar dessutom lägre intra- och intercyklisk variation än grundnivån av FSH.¹⁰ AMH-nivåerna i serum minskar avsevärt vid användning av preventivmedel av kombinationstyp.¹² Kliniska applikationer för analys av AMH har föreslagits för ett flertal indikationer.^{13,14,15} Mätning av AMH i serum används kliniskt i huvudsak vid bedömning av ovariereserven och motsvarar antalet antrala och preantrala folliklar, det så kallade antrala follikelvärdet (AFC), och förutsägelse av respons på kontrollerad ovariestimulering.^{13,15,16} Ytterligare kliniska applikationer för AMH är diagnos av könsutvecklingsstörning hos barn^{17,18} och övervakning av granulosaacelltumörer för att upptäcka kvardröjande eller återkommande sjukdom.^{19,20} AMH har föreslagits vara en alternativ biomarkör för AFC vid diagnos av polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)^{21,22} och för att förutsäga tiden fram till menopaus.^{23,24}

Analysprincip

Sandwich-princip. Total analyslängd: 18 minuter.

- Inkubation 1: 30 μ l prov, en biotinylerad monoklonal AMH-specifik antikropp och en monoklonal AMH-specifik antikropp märkt med ett ruteniumkomplex^{a)} bildar ett sandwich-komplex.
- Inkubation 2: Efter tillsats av streptavidintäckta mikropartiklar binds komplexet till den fasta fasen genom bindning av biotin och streptavidin.
- Reaktionsblandningen sugas in i mätcellen där mikropartiklarna fångas upp magnetiskt på elektrodens yta. Obundna substanser tas därefter bort med ProCell II M. Applicering av en spänning på elektroden ger sedan kemiluminiscent emission som mäts med en fotomultiplikator.
- Resultaten bestäms via en kalibreringskurva som är instrumentspecifikt genererad genom 2-punktskalibrering och en masterkurva som erhållits via **cobas** link.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)rutenium(II)-komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

Reagens – arbetslösningar

cobas e pack är märkt AMHP.

- M Streptavidininmärkta mikropartiklar, 1 flaska, 5.8 ml:
Streptavidininmärkta mikropartiklar 0.72 mg/ml; konserveringsmedel.
- R1 Anti-AMH-Ab-biotin, 1 flaska, 7.2 ml:
Biotinylerad monoklonal anti-AMH-antikropp (mus) 1.0 mg/l;
fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 7.5; konserveringsmedel.
- R2 Anti-AMH-Ab~Ru(bpy)₃²⁺, 1 flaska, 7.2 ml:
Monoklonal anti-AMH-antikropp (mus) märkt med ruteniumkomplex
1.0 mg/l; fosfatbuffert 50 mmol/l, pH 7.5; konserveringsmedel.

Försiktighetsåtgärder och varningar

För in vitro-diagnostisk användning.
Iakttag de normala försiktighetsåtgärder som gäller för all hantering av laboratoriereagens.
Allt avfall ska hanteras enligt lokala riktlinjer.
Säkerhetsdatablad kan beställas av användare inom professionen.
Detta kit innehåller komponenter klassificerade som följer, i enlighet med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1272/2008:



Varning

H317 Kan orsaka allergisk hudreaktion.

Förebyggande:

P261 Undvik att inandas dimma eller ångor.

P272 Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen.

P280 Använd skyddshandskar.

Reaktion:

P333 + P313 Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp.

P362 + P364 Ta av nedstänkta kläder och tvätta dem innan de används igen.

Avfallshantering:

P501 Innehållet/behållaren lämnas till en godkänd avfallsstation.

Produktsäkerhetsmärkningen följer EU GHS-riktlinjer.

Kontakttelefon, alla länder: +49-621-7590

Undvik skumbildning i alla reagens och provtyper (prover, kalibratorer och kontroller).

Reagenshantering

Reagensen i kitet har samlats ihop till en bruksfärdig enhet och får inte separeras.

All information som krävs för korrekt handhavande finns tillgänglig via **cobas** link.

Förvaring och hållbarhet

Förvara vid 2–8 °C.

Frys ej.

Förvara **cobas e** pack stående för att säkerställa full tillgång till mikropartiklarna under den automatiska blandningen före användningen.

Hållbarhet:	
öppnad vid 2–8 °C	fram till angivet utgångsdatum
i analysinstrumentet cobas e 801	16 veckor

Provmaterial och beredning

Endast provmaterialen nedan analyserades och befanns godtagbara.

Serum som tagits med standardprovorrör eller rör som innehåller separationsgel.

Li-heparinplasma. Använd inte EDTA-plasma.

Kriterium: Nivå på resultat inom $\pm 30\%$ av serumvärdet ≥ 3.57 pmol/l (≥ 0.5 ng/ml); nivå på resultat inom ± 1.43 pmol/l (± 0.2 ng/ml) av serumvärdet < 3.57 pmol/l (< 0.5 ng/ml) och lutning 0.9–1.1 + intercept inom ± 0.714 pmol/l (± 0.1 ng/ml) + korrelationskoefficient ≥ 0.95 .

Hållbart i 3 dagar vid 20–25 °C, 5 dagar vid 2–8 °C, 6 månader vid –20 °C (± 5 °C). Frys endast en gång.

De angivna provtyperna analyserades med ett urval provtagningsrör som var kommersiellt tillgängliga vid tidpunkten för analysen, dvs. alla tillgängliga rör från alla tillverkare analyserades inte. Provtagningsystem från olika tillverkare kan innehålla olikartade material som i vissa fall kan påverka analysresultaten. Följ tillverkarens instruktioner vid hantering av prover i primärrör (provtagningsystem).

Centrifugera prover som innehåller fällning innan analysen utförs.

Använd inte värmeinaktiverade prover.

Använd inte prover och kontroller som stabiliserats med azid.

Säkerställ att prover och kalibratorer har uppnått 20–25 °C före mätning.

På grund av möjliga avdunstningseffekter ska prover och kalibratorer i analysinstrumentet analyseras/mätas inom 2 timmar.

Medföljer förpackningen

Se "Reagens – arbetslösningar" avsnittet för reagens.

Nödvändiga material (som ej medföljer)

- [REF] 07957203190, CalSet AMH Plus, för 4 x 1.0 ml
- [REF] 07957211190, PreciControl AMH Plus, för 4 x 2.0 ml
- [REF] 07299001190, Diluent Universal, 36 ml provspädning
- Allmän laboratorieutrustning
- Analysinstrumentet **cobas e** 801

Extramaterial för analysinstrumentet **cobas e** 801:

- [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 l systemlösning
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 l rengöringslösning för mätcell
- [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 koppar för att förvara ProCell II M och CleanCell M
- [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 l tvättlösning
- [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 magasin x 6 travar med magasin x 105 analyspetsar och 105 analyskoppar, 3 avfallsinsatser
- [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 adapterkoppar för att förvara ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean för Liquid Flow Cleaning Detection Unit
- [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 adapterkoppar för att förvara ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean för Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 ml systemrengöringslösning

Analys

Följ anvisningarna för det aktuella analysinstrumentet som finns i detta dokument för optimalt utförande av analysen. Analysinstrumenspecifika analysinstruktioner finns i användarhandboken.

Resuspension av mikropartiklarna sker automatiskt före användning.

Placera den kylda **cobas e** pack (förvarad vid 2–8 °C) på reagent manager. Undvik skumbildning. Systemet reglerar automatiskt temperaturen på reagensen och öppnande/stängning av **cobas e** pack.

Kalibrering

Spårbarhet: Denna metod har standardiserats mot Beckman Coulter AMH Gen II ELISA-analys (ej modifierad version utan förspädning).

Den fördefinierade masterkurvan är anpassad till analysinstrumentet med CalSet.

Kalibreringsfrekvens: Kalibrering måste utföras en gång per reagenslot med nytt reagens (dvs. inte senare än 24 timmar efter det att **cobas e** pack registrerades i analysinstrumentet).

Kalibreringsintervall kan utökas baserat på av laboratoriet godtagbar verifiering av kalibrering.

Ny kalibrering rekommenderas enligt följande:

- efter 12 veckor vid användning av samma reagenslot
- efter 28 dagar vid användning av samma **cobas e** pack i analysinstrumentet
- vid behov, t.ex. när kvalitetskontrollnivån är utanför angivna gränser

Kvalitetskontroll

Vid kvalitetskontroll används PreciControl AMH Plus.

Ytterligare lämpligt kvalitetskontrollmaterial kan också användas i kombination med PreciControl AMH Plus.

Kontroller för de olika koncentrationsintervallen ska köras individuellt minst en gång per dygn när analysen körs, en gång per **cobas e** pack och efter varje kalibrering.

Särskild omsorg måste iakttas för att säkerställa att noggrannhet och precision för testningen är inom accepterade gränser. Förutom att uppfylla de medföljande målintervallen för PreciControl AMH Plus måste användaren säkerställa att de systematiska avvikelserna avseende det tilldelade målvärdet är inom $\pm 12\%$, att intermediär precision CV är $\leq 8\%$ och den maximala totala felmarginalen är inom $\pm 25\%$ (TE = lavvikelse + $1.65 \cdot CV$). Rekommendationen är att använda kvalitetskontrollstyrt program.

Kontrollintervallen och -gränserna ska anpassas till varje laboratoriums egna krav. De erhållna värdena ska hamna inom angivna gränser. Varje laboratorium bör fastställa åtgärder som ska vidtas om värdena hamnar utanför de angivna gränserna.

Vid behov ska mätning av proverna göras om.

Följ gällande statliga regler och lokala riktlinjer vid kvalitetskontroll.

Beräkning

Analysinstrumentet räknar automatiskt ut analytkoncentrationen för varje prov (antingen i pmol/l eller ng/ml).

Elecsys AMH Plus

Omräkningsfaktorer:

$$\text{pmol/l} \times 0.14 = \text{ng/ml}$$

$$\text{ng/ml} \times 7.14 = \text{pmol/l}$$

Interferenser

Effekten för analysprestanda hos följande endogena substanser och läkemedelssubstanser analyserades. Interferenser analyserades upp till angivna koncentrationer och ingen påverkan på resultaten observerades.

Endogena substanser

Substans	Analyserad koncentration
Bilirubin	$\leq 1129 \mu\text{mol/l}$ eller $\leq 66 \text{ mg/dl}$
Hemoglobin	$\leq 0.62 \text{ mmol/l}$ eller $\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Intralipid	$\leq 1000 \text{ mg/dl}$
Biotin	$\leq 123 \text{ nmol/l}$ eller $\leq 30 \text{ ng/ml}$
IgG	$\leq 2.5 \text{ g/dl}$
IgA	$\leq 1.8 \text{ g/dl}$
IgM	$\leq 0.5 \text{ g/dl}$

Kriterium: Nivå på resultat inom $\pm 10\%$ av initialvärdet.

Prover bör inte tas tidigare än 8 timmar efter senaste biotindosen på patienter som behandlas med höga biotindoser (dvs. $> 5 \text{ mg/dag}$).

Ingen interferens observerades från reumatoida faktorer vid en koncentration på upp till 1000 IU/ml .

Ingen högdos-”hook”-effekt föreligger vid AMH-koncentrationer på upp till 9996 pmol/l (1400 ng/ml).

Läkemedelssubstanser

In vitro-analyser genomfördes på 20 vanligen använda läkemedel. Ingen interferens med analysen upptäcktes upp till koncentrationerna som anges i tabellen nedan.

Aktivt preparat	Analyserad koncentration mg/l
Acetylcystein	1660
Ampicillin-Na	1000
Askorbinsyra	300
Ciklosporin	5
Cefoxitin	2500
Heparin	5000 U
Levodopa	20
Metyldopa	20
Metronidazol	200
Fenylbutazon	400
Doxycyklin	50
Acetylsalicylsyra	1000
Rifampicin	60
Acetaminofen	200
Ibuprofen	500
Teofyllin	100
Triptorelinacetat	0.1
Metformin	2000
Folsyra	0.4
Levotyroxin	0.2

I sällsynta fall kan interferens beroende på extremt hög titer av antikroppar mot analytspecifika antikroppar, streptavidin och rutenium förekomma. Dessa effekter minimeras genom lämplig testdesign.

Vid diagnostisk användning ska resultaten alltid bedömas tillsammans med patientens anamnes, kliniska undersökningar och andra resultat.

Begränsningar och intervall

Mätintervall

$0.07\text{--}164 \text{ pmol/l}$ ($0.01\text{--}23 \text{ ng/ml}$) (definierat av detektionsgränsen och högsta värdet på masterkurvan). Värden under detektionsgränsen rapporteras som $< 0.07 \text{ pmol/l}$ ($< 0.01 \text{ ng/ml}$). Värden över mätintervallet rapporteras som $> 164 \text{ pmol/l}$ ($> 23 \text{ ng/ml}$) eller upp till 328 pmol/l (46 ng/ml) för 2-faldigt spädda prover.

Nedre mätgräns

Blankgräns, detektionsgräns och kvantifieringsgräns

Blankgräns = 0.049 pmol/l (0.007 ng/ml)

Detektionsgräns = 0.07 pmol/l (0.01 ng/ml)

Kvantifieringsgräns = 0.214 pmol/l (0.03 ng/ml)

Blankgränsen, detektionsgränsen och kvantifieringsgränsen bestämdes i enlighet med krav från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) EP17-A2.

Blankgränsen är det 95:e percentilvärdet från $n \geq 60$ mätningar av analytfria prover över flera oberoende serier. Blankgränsen motsvarar koncentrationen nedan vilka analytfria prover som påvisas med en sannolikhet på 95% .

Detektionsgränsen bestäms baserat på blankgränsen och standardavvikelsen hos prover som har en låg koncentration. Detektionsgränsen motsvarar den lägsta analytkoncentrationen som kan påvisas (värde över blankgränsen med en sannolikhet på 95%).

Kvantifieringsgränsen är den lägsta analytkoncentration som kan mätas reproducerbart med en variationskoefficient för den intermediära precisionen på $\leq 20\%$.

Spädning

Prover med AMH-koncentrationer över mätintervallet kan spädas med Diluent Universal. Den rekommenderade spädningen är 1:2 (antingen automatiskt med analysinstrumentet eller manuellt). Koncentrationen för det spädda provet måste vara $> 71.4 \text{ pmol/l}$ ($> 10 \text{ ng/ml}$).

Multiplitera resultatet med spädningsfaktorn efter manuell spädning.

Efter spädning i analysinstrumentet tar programvaran automatiskt hänsyn till spädningen vid uträkning av provkoncentrationen.

Referensvärden

En studie av en kaukasisk population med Elecsys AMH Plus-analysen på prover från till synes friska vuxna (148 män, 887 kvinnor som inte använder hormonella preventivmedel) samt 149 kvinnor med PCOS gav följande resultat (Roche-studie nr RD001727):

	N	2.5:e perc. ng/ml (95 % CI ^b)	5:e perc. ng/ml (95 % CI)	Median ng/ml (95 % CI)	95:e perc. ng/ml (95 % CI)	97.5:e perc. ng/ml (95 % CI)
Friska män						
	148	0.77 (0.17–1.58)	1.43 (0.256–1.97)	4.79 (4.35–5.35)	11.6 (10.3–17.0)	14.5 (10.9–17.6)
Friska kvinnor (år)						
• 20–24	150	1.22 (0.478–1.67)	1.52 (0.758–1.81)	4.00 (3.60–4.44)	9.95 (7.87–13.6)	11.7 (9.11–15.7)
• 25–29	150	0.890 (0.493–1.21)	1.20 (0.797–1.75)	3.31 (3.00–3.89)	9.05 (7.59–10.3)	9.85 (8.91–11.3)
• 30–34	138	0.576 (0.256–0.958)	0.711 (0.256–1.12)	2.81 (2.35–3.47)	7.59 (6.84–9.52)	8.13 (7.27–9.72)
• 35–39	138	0.147 (0.053–0.474)	0.405 (0.053–0.496)	2.00 (1.73–2.36)	6.96 (5.31–9.37)	7.49 (6.49–10.9)

	N	2.5:e perc. ng/ml (95 % CI) ^{b)}	5:e perc. ng/ml (95 % CI)	Median ng/ml (95 % CI)	95:e perc. ng/ml (95 % CI)	97.5:e perc. ng/ml (95 % CI)
• 40–44	142	0.027 (0.010–0.063)	0.059 (0.017–0.119)	0.882 (0.726–1.13)	4.44 (2.94–5.56)	5.47 (3.92–6.76)
• 45–50	169	0.010 (0.010–0.010)	0.010 (0.010–0.010)	0.194 (0.144–0.269)	1.79 (1.43–2.99)	2.71 (1.79–4.16)
Kvinnor med PCOS*						
	149	1.86 (1.54–2.50)	2.41 (1.67–3.01)	6.81 (6.30–7.42)	17.1 (13.3–20.3)	18.9 (16.0–21.1)

b) CI = konfidensintervall

	N	2.5:e perc. pmol/l (95 % CI)	5:e perc. pmol/l (95 % CI)	Median pmol/l (95 % CI)	95:e perc. pmol/l (95 % CI)	97.5:e perc. pmol/l (95 % CI)
Friska män						
	148	5.5 (1.2–11.3)	10.2 (1.8–14.1)	34.2 (31.1–38.2)	82.8 (73.5–121)	103 (78.1–125)
Friska kvinnor (år)						
• 20–24	150	8.71 (3.41–11.9)	10.9 (5.41–12.9)	28.6 (25.7–31.7)	71.0 (56.2–97.1)	83.6 (65.0–112)
• 25–29	150	6.35 (3.52–8.64)	8.57 (5.69–12.5)	23.6 (21.4–27.8)	64.6 (54.2–73.5)	70.3 (63.6–81.0)
• 30–34	138	4.11 (1.83–6.84)	5.08 (1.83–8.00)	20.0 (16.8–24.8)	54.2 (48.8–68.0)	58.0 (51.9–69.4)
• 35–39	138	1.05 (0.378–3.38)	2.89 (0.378–3.54)	14.2 (12.4–16.9)	49.7 (37.9–66.9)	53.5 (46.3–77.9)
• 40–44	142	0.193 (0.071–0.450)	0.421 (0.121–0.850)	6.29 (5.18–8.07)	31.7 (21.0–39.7)	39.1 (28.0–48.3)
• 45–50	169	0.071 (0.071–0.071)	0.071 (0.071–0.071)	1.39 (1.03–1.92)	12.8 (10.2–21.3)	19.3 (12.8–29.7)
Kvinnor med PCOS*						
	149	13.3 (11.0–17.8)	17.2 (11.9–21.5)	48.6 (45.0–53.0)	122 (95.0–145)	135 (114–151)

* Enligt de reviderade diagnostiska kriterierna för PCOS som definierats av Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsrade (ESHRE = European Society of Human Reproduction and Embryology; ASRM = American Society of Reproductive Medicine) PCOS consensus workshop group.²⁵

Varje laboratorium bör undersöka överföringsmöjligheten av referensvärden till sin egen patientpopulation och, om så behövs, fastställa sina egna intervall.

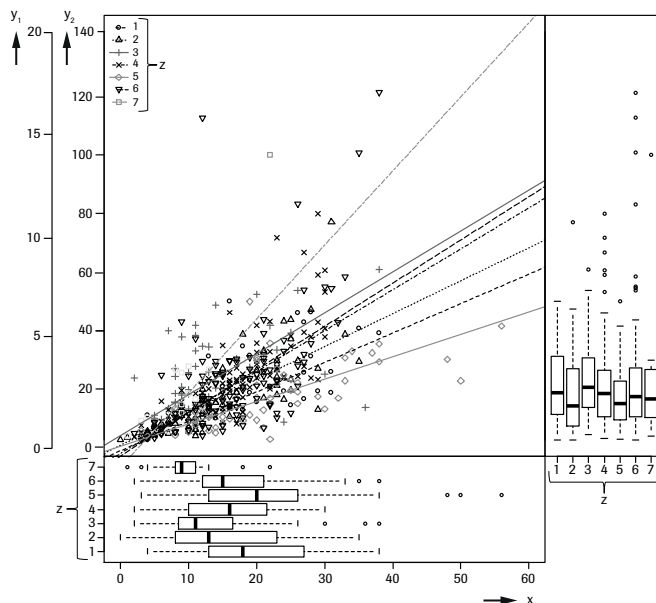
Användning av AMH vid bedömning av ovariereserven

Användningen av AMH vid bedömningen av ovariereserven undersöktes i en prospektiv studie med n = 451 kvinnor i åldern 18–44 år, där AMH-värden korrelerades till AFC för kvinnorna (Roche-studie nr RD001542). AFC bestämdes genom transvaginal sonografi som mätte folliklar i storleken 2–10 mm i diameter. Såväl AFC som AMH bestämdes under

dag 2–4 i samma menscykel. Mellan 17 och 115 kvinnor rekryterades per plats vid 6 olika europeiska platser och 1 australisk plats.

Inga signifikanta skillnader i genomsnittliga AMH-värden observerades mellan platserna (pval = 0.301). De genomsnittliga åldersvärdena för platserna skilde sig åt markant, och även AMH och ålder uppvisade en signifikant negativ korrelation (Spearman's korrelationskoefficient –0.47). Den åldersjämkade platseffekten för AMH uppvisade ingen signifikans (pval = 0.193). De fastställda AFC-värdena uppvisade signifikanta skillnader mellan platserna, såväl med som utan åldersjämkning. Den totala korrelationen för AMH med AFC var 0.68 (Spearman's rankningskoefficient).

Bilden nedan visar en sambandskurva för AMH jämfört med AFC, samt den platsspecifika AMH- och AFC-distributionen.



x: AFC (N)

y₁: AMH (ng/ml)y₂: AMH (pmol/l)

z: Labb

Samstämmighetstabell med absoluta AFC-nummer på 7 och 15

Tre AFC-grupper definierades^{26,27} baserat på två cutoffter för AFC: 7 och 15 (0–7, 8–15, > 15). Enligt prevalens inom dessa grupper (15 %, 37 %, 48 %), beräknades kvantiler på AMH (c₁ = 4.86 pmol/l eller 0.681 ng/ml, c₂ = 16.2 pmol/l eller 2.27 ng/ml) för att definiera tre grupper.

Överensstämmelse visas i absoluta siffror och procentenheter per AMH-grupp.

Med den stora variationen av AFC-resultat beroende på plats- och sonografiska variationer, bör varje plats granska samstämmighetstabellen för att se om det finns överförbarhet till de egna specifika förutsättningarna.

	AFC 0–7	AFC 8–15	AFC > 15	N
AMH ≤ 4.86 pmol/l (0.681 ng/ml)	43 (63.2 %)	22 (32.4 %)	3 (4.4 %)	68
4.86 pmol/l (0.681 ng/ml) < AMH ≤ 16.2 pmol/l (2.27 ng/ml)	20 (12.0 %)	95 (56.9 %)	52 (31.1 %)	167
AMH > 16.2 pmol/l (2.27 ng/ml)	3 (1.4 %)	52 (24.1 %)	161 (74.5 %)	216
N	66	169	216	451

För en patient med AMH ≤ 0.681 ng/ml är sannolikheten att ha ett lågt AFC (0–7) 63 %, sannolikheten att vara i den mittersta AFC-gruppen (8–15) är cirka 32 % och endast 4.4 % för ett AFC > 15.

Elecsys AMH Plus

Sannolikheten för patienter med höga AMH-värden (> 2.27 ng/ml) att ha ett AFC > 15 är 75 %, sannolikheten att vara i den mittersta AFC-gruppen (8–15) är 24 % och endast 1.4 % för ett AFC < 8.

Användning av AMH för prediktion av hyperrespons på kontrollerad ovariestimulering

Följande resultat erhöles i en extern studie "Clinical evaluation of the Elecsys AMH assay for the prediction of response to controlled ovarian stimulation" (Roche-studie nr CIM RD 001695).

AMH bestämdes hos 149 kvinnor som genomgick en antagonistbehandling under den första cykeln av kontrollerad ovariestimulering för in-vitro-fertilisering (IVF). Kvinnor som ingick i studien var i åldern < 44 år, hade en regelbunden menstruationscykel och inga större avvikelser vid transvaginal sonografi. Kvinnor med PCOS, endokrina eller metaboliska avvikelser och kvinnor som genomgick IVF med äggdonation ingick ej. Alla kvinnor erhöles en FSH-stimulerande standarddos på 150 IU/dag. Blod togs före start av FSH-stimulering för post hoc-analys av AMH efter att behandlingscykeln avslutats. Hyperrespons observerades hos 16 kvinnor. Hyperrespons definierades när > 15 äggceller erhöles eller återkallande av stimuleringscykeln, där fler än 20 folliklar > 12 mm observerades och östradiolvärden > 11700 pmol/l, eller när fler än 30 folliklar > 12 mm observerades. Den kliniska prestandan för Elecsys AMH att förutsäga hyperrespons på kontrollerad ovariestimulering utvärderades genom ROC-analys (receiver operating characteristic) och genom att använda en cutoff på 15 pmol/l (2.1 ng/ml), vilket tidigare har publicerats.^{28,29} Förutsägelse av hyperrespons var betydande med en AUC (area under the curve) på 82.1 % (CI 72.5–91.7 %). Sensitivitet, specificitet, positivt prediktivt värde (PPV) och negativt prediktivt värde (NPV) för AMH-cutoffen på 15.0 pmol/l (2.1 ng/ml) visas i tabellen nedan.

Hyperrespons		
AMH-cutoff	15.0 pmol (2.10 ng/ml)	
	Beräkning	95 % CI
Sensitivitet	81.3 %	54.4–96.0 %
Specificitet	64.7 %	55.9–72.8 %
PPV	21.7 %	12.1–34.2 %
NPV	96.6 %	90.5–99.3 %

Användning av AMH för individanpassad bestämning av daglig dos av follitropin delta of Ferring

Follitropin delta produceras i en human cell-linje (PER.C6®) genom rekombinant DNA-teknologi.^{29,30,31} Ferring är innehavare av rättigheterna för follitropin delta.

AMH-koncentrationen (i pmol/l) som bestämts med Elecsys AMH Plus-analysen i kombination med kroppsvikt validerades för individanpassad bestämning av daglig dos av follitropin delta vid kontrollerad ovariestimulering för utveckling av flera folliklar hos kvinnor som genomgår program med assisterad befruktning, t.ex. en IVF eller intracytoplasmisk spermieinjektionscykel (ICSI). Elecsys AMH Plus-analysen bedömdes uteslutande för individanpassad bestämning av dos av follitropin delta (Ferring). AMH-baserad individanpassad dosering av follitropin delta validerades i den prospektiva fas III-kliniska studien ESTHER-1, ett randomiserat, kontrollerat, blindbedömt multinationellt försök med parallella grupper vid flera centra, där effektivitet och säkerhet för follitropin delta jämfördes med follitropin alfa (randomiserade i förhållandet 1:1). Kvinnor i åldern 18–40 år som genomgick kontrollerad ovariestimulering för IVF eller ICSI deltog och följde ett GnRH-antagonistprotokoll.³² I detta försök behandlades slumpvis utvalda 665 IVF-/ICSI-patienter i follitropin delta-gruppen med en individanpassad dos follitropin delta som bestämts på basis av kroppsvikt och AMH-koncentration (i pmol/l) som uppmätts med Elecsys AMH Plus-analysen. Den individanpassade dagliga dosen follitropin delta bibehölls genom hela stimuleringsperioden, utan några doseringsjusteringar.

Viktig information: Läkare som vill administrera follitropin delta måste läsa och förstå den aktuella förskrivningsinformation för follitropin delta (Ferring) som gäller i deras land före administrering av läkemedlet. Detta dokument innehåller information om dosering samt läkemedlets kliniska effektivitet och säkerhet.³³

Särskilda prestandadata

Representativa prestandadata som bestämts på analysinstrumentet anges nedan. Resultat som erhöles i individuella laboratorier kan variera.

Precision

Precision bestämdes med Elecsys-reagens, prover och kontroller i ett protokoll (EP05-A3) från CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 körningar per dag i duplikat, vardera i 21 dagar (n = 84). Följande resultat erhöles:

Analysinstrumentet cobas e 801					
		Repetierbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde pmol/l	SD pmol/l	CV %	SD pmol/l	CV %
Humanserum 1	0.307	0.007	2.4	0.011	3.6
Humanserum 2	6.50	0.098	1.5	0.151	2.3
Humanserum 3	41.1	0.477	1.2	0.850	2.1
Humanserum 4	112	1.66	1.5	3.33	3.0
Humanserum 5	142	2.03	1.4	3.41	2.4
PreciControl AMH 1	6.44	0.070	1.1	0.109	1.7
PreciControl AMH 2	33.6	0.391	1.2	0.546	1.6

Analysinstrumentet cobas e 801					
		Repetierbarhet		Intermediär precision	
Prov	Medelvärde ng/ml	SD ng/ml	CV %	SD ng/ml	CV %
Humanserum 1	0.0430	0.001	2.4	0.002	3.6
Humanserum 2	0.910	0.014	1.5	0.021	2.3
Humanserum 3	5.76	0.067	1.2	0.119	2.1
Humanserum 4	15.7	0.232	1.5	0.466	3.0
Humanserum 5	19.9	0.284	1.4	0.478	2.4
PreciControl AMH 1	0.902	0.010	1.1	0.015	1.7
PreciControl AMH 2	4.71	0.055	1.2	0.077	1.6

Metodjämförelse

En jämförelse mellan Elecsys AMH Plus-analysen, [REF] 07957246190 (analysinstrumentet cobas e 801; y) och Elecsys AMH Plus-analysen, [REF] 07957190190 (analysinstrumentet cobas e 601; x) gav följande korrelationer (ng/ml):

Antal uppmätta prover: 126

Passing/Bablok³⁴ Linjär regression
 $y = 0.980x - 0.001$ $y = 0.951x + 0.100$
 $r = 0.979$ $r = 0.999$

Provkoncentrationerna låg mellan 0.0117 och 22.1 ng/ml.

Analytisk specificitet

De monoklonala antikroppar som användes är högt specifika mot humant AMH. Följande korsreaktivitet påvisades:

Korsreaktant	Analyserad koncentration	Korsreaktivitet %
Inhibin A	100 ng/ml	n. d. ^{c)}
Aktivin A	100 ng/ml	n. d.
LH	500 mIU/ml	n. d.
FSH	500 mIU/ml	n. d.

c) n. d. = not detectable (ej spårbart)

Referenser

- 1 Wilson CA, di Clemente N, Ehrenfels C, et al. Mullerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological activity, a novel finding within the transforming growth factor-beta superfamily. *Mol Endocrinol* 1993;7(2):247-257.
- 2 di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A, et al. Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol* 2010;24(11):2193-206.
- 3 Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):81-92.
- 4 Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008;19(9):340-347.
- 5 Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1):1-9.
- 6 Visser JA, Schipper I, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(6):331-341.
- 7 Kelsey TW, Anderson RA, Wright P, et al. Data-driven assessment of the human ovarian reserve. *Mol Hum Reprod* 2012;18(2):79-87.
- 8 Nelson SM, Iliodromiti S, Fleming R, et al. Reference range for the antimüllerian hormone Generation II assay: a population study of 10,984 women, with comparison to the established Diagnostics Systems Laboratory nomogram. *Fertil Steril* 2014;101(2):523-529.
- 9 Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007;22:1837-1840.
- 10 van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 2010;25(1):221-227.
- 11 Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, et al. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;24(6):664-669.
- 12 Kallio S, Puurunen J, Ruokonen A, et al. Antimüllerian hormone levels decrease in women using combined contraception independently of administration route. *Fertil Steril* 2013;99(5):1305-1310.
- 13 Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertil Steril* 2013;99(4):963-969.
- 14 Anderson RA, Wallace WH. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. *Fertil Steril* 2013;99(6):1469-1475.
- 15 Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-385.
- 16 La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014;20(1):124-140.
- 17 Josso N, Rey R, Picard JY. Testicular anti-Müllerian hormone: clinical applications in DSD. *Semin Reprod Med* 2012;30(5):364-373.
- 18 Rey RA, Grinspon RP, Gottlieb S, et al. Male hypogonadism: an extended classification based on a developmental, endocrine physiology-based approach. *Andrology* 2013;1(1):3-16.
- 19 La Marca A, Volpe A. The Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):265-273.
- 20 Geerts I, Vergote I, Neven P, et al. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):847-855.
- 21 Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26(11):3123-3129.
- 22 Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3332-3340.
- 23 Tehrani FR, Solaymani-Dodaran M, Tohidi M, et al. Modeling age at menopause using serum concentration of anti-müllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(2):729-735.
- 24 Dölleman M, Depmann M, Eijkemans MJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a more accurate predictor of individual time to menopause than mother's age at menopause. *Hum Reprod* 2014;29(3):584-591.
- 25 Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-47.
- 26 Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7):1616-1624.
- 27 van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2012;18:12-29.
- 28 Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007;22(9):2414-21.
- 29 Arce JC, Andersen AN, Fernández-Sánchez M, et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102(6):1633-40.e5.
- 30 Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(11):1299-307.
- 31 Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P, et al. Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):902-12.
- 32 ClinicalTrials.gov - Evidence-based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01956110. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=NCT01956110>.
- 33 Applicable prescribing information of follitropin delta; Ferring.
- 34 Bablok W, Passing H, Bender R, et al. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry, Part III. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988 Nov;26(11):783-790.

Mer information finns i användarhandboken för det aktuella analysinstrumentet, i respektive applikationsark och i metodbladen för alla nödvändiga komponenter (om de är tillgängliga i ditt land).

I detta metodblad används alltid punkt som decimalavgränsare för att markera gränsen mellan hela tal och decimaler i ett decimaltal. Tusentalsavgränsare används inte.

Symboler

Roche Diagnostics använder följande symboler och tecken utöver de som anges i ISO 15223-1-standarden (för USA: se dialog.roche.com för definition av symboler som används):

	Innehåll i förpackning
	Analysinstrument på vilka reagensen kan användas
	Reagens
	Kalibrator
	Volym för rekonstituering
	Globalt artikelnummer

Tillägg, borttagningar eller ändringar anges med ett ändringsstreck i marginalen.

© 2021, Roche Diagnostics

07957246500V4.0

Elecsys AMH Plus

cobas®



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com

