

| | | |
|--------------|-----|---|
| REF | | SYSTEM |
| 07957190 190 | 100 | MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602 |

Ελληνικά

Πληροφορίες συστήματος

Για τον αναλυτή **cobas e 411**: αριθμός εξέτασης 1590
Για τους αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**: Κωδικός αριθμός εφαρμογής 472

Σημείωση

Τα αποτελέσματα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για τη δοσολογία της θυλακιοτροπίνης δέλτα της Ferring πρέπει να συνοδεύονται από την παρακάτω δήλωση:

Αυτή η τιμή AMH σε pmol/L προέκυψε από την ανάλυση Elecsys AMH Plus και είναι κατάλληλη για την εξατομικευμένη δοσολογία της θυλακιοτροπίνης δέλτα της Ferring.

Προοριζόμενη χρήση

Ανοσολογική μέθοδος για τον in vitro ποσοτικό προσδιορισμό της αντι-μυλλέριου ορμόνης (AMH) σε ορό και πλάσμα ανθρώπου. Ο προσδιορισμός της AMH χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση του αποθέματος ωαρίων και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών (COS) σε συνδυασμό με άλλα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα.

Επιπλέον, ο προσδιορισμός της AMH (σε pmol/L) σε συνδυασμό με το σωματικό βάρος χρησιμοποιείται για την καθιέρωση της εξατομικευμένης ημερήσιας δόσης της ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (rFSH), θυλακιοτροπίνης δέλτα της Ferring (σύμφωνα με τις τρέχουσες πληροφορίες συνταγογράφησης της θυλακιοτροπίνης δέλτα της Ferring) στην ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για την ανάπτυξη πολλαπλών θυλακίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε πρόγραμμα τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η ανοσολογική μέθοδος ηλεκτροχημειοφωταύγειας "ECLIA" προορίζεται για χρήση στους ανοσολογικούς αναλυτές Elecsys και **cobas e**.

Περίληψη

Η αντι-μυλλέριου ορμόνη είναι μια ομοδιμερής γλυκοπρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα β (TGF β). Όλα τα μέλη αυτής της υπεροικογένειας εμπλέκονται στη ρύθμιση της αύξησης και της διαφοροποίησης των ιστών. Πριν από την έκκριση, η ορμόνη υφίσταται γλυκοζυλίωση και διμερισμό, με αποτέλεσμα να παράγεται ένα πρόδρομο μόριο περίπου 140 kDa που αποτελείται από δύο πανομοιότυπες υπομονάδες των 70 kDa, συνδεδεμένες μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Κάθε μονομερές περιλαμβάνει μια μεγάλη αμινοτελική προπεριοχή και μια πολύ μικρότερη καρβοξυτελική ώριμη περιοχή. Αντίθετα με άλλα μέλη της οικογένειας TGF β, η AMH πιστεύεται ότι χρειάζεται την αμινοτελική περιοχή για την ενίσχυση της δραστηριότητας της καρβοξυτελικής περιοχής, ώστε να επιτευχθεί η πλήρης βιολογική δραστηριότητα.^{1,2}

Ένα τμήμα της AMH, στη συνέχεια, διασπάται σε ένα συγκεκριμένο σημείο, μεταξύ της προπεριοχής και της ώριμης περιοχής, κατά τη διάρκεια της κυτταροπλασματικής μεταφοράς, ώστε να δημιουργηθούν το βιολογικά δραστικό αμινοτελικό τμήμα των 110 kDa και τα καρβοξυτελικά ομοδιμερή των 25 kDa που παραμένουν ενωμένα σε ένα μη ομοιοπολικό σύμπλεγμα. Ο υποδοχέας AMH τύπου II (AMH RII) έχει την ικανότητα να δεσμεύει μόνο τη βιολογικά δραστική μορφή της AMH.²

Στους άνδρες, η AMH εκκρίνεται από τα κύτταρα Sertoli των όρχεων. Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης στους άνδρες, η έκκριση AMH από τα κύτταρα Sertoli των όρχεων ευθύνεται για την υποστροφή του πόρου του Muller και τη φυσιολογική ανάπτυξη της ανδρικής αναπαραγωγικής οδού. Η έκκριση της AMH από τα κύτταρα Sertoli ξεκινά κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης και συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής. Η AMH παράγεται συνεχώς από τους όρχεις έως την εφηβεία και, στη συνέχεια, μειώνεται αργά στις μετεφηβικές τιμές της.³

Στις γυναίκες, η AMH διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ωοθυλακιογένεση στις ωοθήκες.⁴ Η ανάπτυξη ωοθυλακίων στις ωοθήκες περιλαμβάνει δύο διακριτά στάδια: την αρχική στρατολόγηση, μέσω της

οποίας τα άωρα ωοθυλάκια αρχίζουν να ωριμάζουν και την κυκλική στρατολόγηση, η οποία οδηγεί στην ανάπτυξη μιας ομάδας μικρών ωοθυλακίων με άντρο, μεταξύ των οποίων επιλέγεται στη συνέχεια το κυρίαρχο ωοθυλάκιο (που προορίζεται για ωορρηξία). Η FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη) ελέγχει την κυκλική στρατολόγηση. Η έκφραση της AMH στα κοκκώδη κύτταρα ξεκινά στα πρωτογενή ωοθυλάκια και είναι μέγιστη στα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων πριν από τον σχηματισμό του άντρου και των μικρών ωοθυλακίων με άντρο, διαμέτρου έως και 6 mm περίπου. Όταν η αύξηση του ωοθυλακίου γίνει εξαρτώμενη από την FSH, η έκφραση της AMH ελαττώνεται και η ορμόνη καθίσταται μη ανιχνεύσιμη. Αυτό το πρότυπο έκφρασης της AMH υποστηρίζει τον ανασταλτικό ρόλο της AMH στα δύο διακριτά στάδια της ωοθυλακιογένεσης. Πρώτον, η AMH αναστέλλει τη μετάβαση των ωοθυλακίων από το άωρο στο ώριμο στάδιο και, συνεπώς, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του αριθμού των ωοθυλακίων που απομένουν στη δεξαμενή των άωρων ωοθυλακίων. Δεύτερον, η AMH έχει ανασταλτικές επιδράσεις στην ευαισθησία των ωοθυλακίων στην FSH και, κατά συνέπεια, διαδραματίζει ρόλο στη διαδικασία επιλογής ωοθυλακίων.^{5,6}

Τα επίπεδα της AMH στον ορό είναι ελάχιστα ανιχνεύσιμα κατά τη γέννηση στις γυναίκες, φθάνουν στα μέγιστα επίπεδά τους μετά την εφηβεία, μειώνονται προοδευτικά με την ηλικία από εκεί και έπειτα και καθίστανται μη ανιχνεύσιμα στην εμμηνοπαυση.^{7,8} Τα επίπεδα της AMH στον ορό έχει καταδειχτεί ότι είναι σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, όμως σε νεότερες γυναίκες παρατηρούνται σημαντικές διακυμάνσεις.^{9,10,11} Τα επίπεδα της AMH καταδεικνύουν περαιτέρω χαμηλότερη διακύμανση εντός του κύκλου και μεταξύ των κύκλων σε σύγκριση με την αρχική τιμή της FSH.¹⁰ Τα επίπεδα της AMH στον ορό μειώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της χρήσης αντισυλληπτικών συνδυασμού.¹² Έχουν προταθεί κλινικές εφαρμογές των μετρήσεων της AMH για διάφορες ενδείξεις.^{13,14,15} Η μέτρηση της AMH στον ορό χρησιμοποιείται κλινικά κυρίως για την αξιολόγηση του αποθέματος ωαρίων, το οποίο αντανάκλα τον αριθμό των ωοθυλακίων με άντρο και των ωοθυλακίων πριν από τον σχηματισμό του άντρου, δηλαδή τον επονομαζόμενο αριθμό ωοθυλακίων με άντρο (AFC), καθώς και για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών.^{13,15,16} Περαιτέρω κλινικές εφαρμογές της AMH είναι η διάγνωση των διαταραχών της ανάπτυξης του φύλου σε παιδιά^{17,18} και η παρακολούθηση των όγκων εκ κοκκιδίων κυττάρων για την ανίχνευση υπολειμματικής ή υποτροπιάζουσας νόσου.^{19,20} Η AMH έχει προταθεί ως αναπληρωματικός βιολογικός δείκτης για AFC στη διάγνωση του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)^{21,22} και για την πρόβλεψη του χρόνου έως την εμμηνοπαυση.^{23,24}

Αρχή της μεθόδου

Αρχή διπλής ανοσοσήμανσης ("σάντουιτς"). Συνολική διάρκεια της ανάλυσης: 18 λεπτά.

- 1η επάσση: 50 μL δείγματος, ένα βιοτινυλιωμένο μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της AMH και μονοκλωνικό ειδικό αντίσωμα έναντι της AMH σηματοδοτούμενο με σύμπλοκο ρουθηνίου^{a)} σχηματίζουν σύμπλοκο "σάντουιτς".
- 2η επάσση: Μετά την προσθήκη μικροσφαιριδίων επικαλυμμένων με στρεπταβιδίνη, το σύμπλοκο δεσμεύεται στη στερεά φάση μέσω της αλληλεπίδρασης της βιοτίνης με τη στρεπταβιδίνη.
- Το μίγμα αντίδρασης εισάγεται με αναρρόφηση στον θάλαμο μέτρησης, όπου τα μικροσφαιρίδια δεσμεύονται μαγνητικά στην επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Οι μη δεσμευμένες ουσίες απομακρύνονται, κατόπιν, με ProCell/ProCell M. Η εφαρμογή τάσης στο ηλεκτρόδιο προκαλεί κατόπιν την εκπομπή χημειοφωταύγειας, η οποία μετράται με φωτοπολλαπλασιαστή.
- Τα αποτελέσματα προσδιορίζονται από μια καμπύλη βαθμονόμησης, η οποία παράγεται ειδικά για κάθε αναλυτή, μέσω μιας διαδικασίας βαθμονόμησης 2 σημείων και μιας πρότυπης καμπύλης που λαμβάνεται μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων ή του ηλεκτρονικού γραμμικού κώδικα.

a) Σύμπλοκο τρις(2,2'-διπυριδολο)ρουθηνίου(II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας

Το σετ φορέων αντιδραστηρίων έχει σημειωθεί ως AMHP.

M Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη (διαφανές πάμα), 1 φιαλίδιο, 6.5 mL:

Μικροσφαιρίδια επικαλυμμένα με στρεπταβιδίνη 0.72 mg/mL, συντηρητικό.

R1 Αντίσωμα έναντι της AMH-βιοτίνης (γκρι πάμα), 1 φιαλίδιο, 8 mL:
Βιοπυλωμένο μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της AMH 1.0 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 50 mmol/L, pH 7.5, συντηρητικό.

R2 Αντίσωμα έναντι της AMH-Ru(bpy)₃²⁺ (μαύρο πάμα), 1 φιαλίδιο, 8 mL:
Μονοκλωνικό αντίσωμα (ποντικού) έναντι της AMH σημασμένο με σύμπλοκο ρουθηνίου 1.0 mg/L, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 50 mmol/L, pH 7.5, συντηρητικό.

Προφυλάξεις και προειδοποιήσεις

Για in vitro διαγνωστική χρήση.

Να τηρούνται οι συνθήκες προφυλάξεως οι οποίες απαιτούνται κατά τον χειρισμό όλων των εργαστηριακών αντιδραστηρίων.

Η απόρριψη όλων των αποβλήτων θα πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Διατίθεται, κατόπιν αιτήσεως, φύλλο δεδομένων ασφαλείας για επαγγελματίες χειριστές.

Αποφύγετε το σχηματισμό αφρού σε όλα τα αντιδραστήρια και τους τύπους δειγμάτων (δείγματα, βαθμονομητές και διαλύματα ελέγχου).

Χειρισμός των αντιδραστηρίων

Τα αντιδραστήρια που περιέχονται στο κιτ αποτελούν μια έτοιμη προς χρήση μονάδα και δεν πρέπει να διαχωρίζονται.

Όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για τη σωστή χρήση καταχωρούνται μέσω του αντίστοιχου γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων.

Φύλαξη και σταθερότητα

Φυλάσσονται σε θερμοκρασία 2-8 °C.

Να μην καταψύχεται.

Το κιτ αντιδραστηρίων Elecsys πρέπει να φυλάσσεται σε όρθια θέση, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης διαθεσιμότητα των μικροσφαιριδίων κατά την αυτόματη ανάμιξη πριν από τη χρήση.

| Σταθερότητα: | |
|--|---------------------------------------|
| κλειστό, σε θερμοκρασία 2-8 °C | έως την αναγραφόμενη ημερομηνία λήξης |
| μετά το άνοιγμα, σε θερμοκρασία 2-8 °C | 12 εβδομάδες |
| στους αναλυτές | 8 εβδομάδες |

Συλλογή δειγματος και προετοιμασία

Μόνο τα παρακάτω δείγματα αναλύθηκαν και βρέθηκαν αποδεκτά.

Ορός που συλλέγεται σε τυπικά σωληνάρια δειγματοληψίας ή σε σωληνάρια που περιέχουν γέλη διαχωρισμού.

Πλάσμα με Li-ηπαρίνη. Μη χρησιμοποιείτε πλάσμα με EDTA.

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός του ± 30 % της τιμής του ορού ≥ 3.57 pmol/L (≥ 0.5 ng/mL), ανάκτηση εντός ± 1.43 pmol/L (± 0.2 ng/mL) για τιμή ορού < 3.57 pmol/L (< 0.5 ng/mL) και κλίση 0.9-1.1 + σταθερός συντελεστής εντός ± 0.7 pmol/L (± 0.1 ng/mL) + συντελεστής συσχέτισης ≥ 0.95.

Σταθερό επί 3 ημέρες σε θερμοκρασία 20-25 °C, επί 5 ημέρες στους 2-8 °C και επί 6 μήνες στους -20 °C (± 5 °C). Να καταψύχεται μία φορά μόνο.

Οι αναφερόμενοι τύποι δειγμάτων αναλύθηκαν με χρήση των σωληναρίων δειγματοληψίας που ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο τη στιγμή της ανάλυσης, δηλαδή δεν εξετάστηκαν όλα τα διαθέσιμα σωληνάρια όλων των κατασκευαστών. Τα συστήματα δειγματοληψίας των διαφόρων κατασκευαστών ενδέχεται να περιέχουν διαφορετικά υλικά που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της ανάλυσης σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν αναλύετε δείγματα σε πρωτογενή σωληνάρια

(συστήματα δειγματοληψίας), να ακολουθείτε τις οδηγίες του κατασκευαστή των σωληναρίων.

Φυγοκεντρήστε τα δείγματα που περιέχουν ίζημα προτού εκτελέσετε την ανάλυση.

Μη χρησιμοποιείτε θερμο-αδρανοποιημένα δείγματα.

Μη χρησιμοποιείτε δείγματα ή διαλύματα ελέγχου που έχουν σταθεροποιηθεί με αζίδιο.

Βεβαιωθείτε ότι τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου βρίσκονται σε θερμοκρασία 20-25 °C πριν από τη μέτρηση.

Λόγω πιθανής εξάτμισης, τα δείγματα, οι βαθμονομητές και τα διαλύματα ελέγχου που βρίσκονται στον αναλυτή πρέπει να αναλύονται/μετρώνται εντός 2 ωρών.

Παρεχόμενα υλικά

Για τα αντιδραστήρια, δείτε την ενότητα "Αντιδραστήρια - διαλύματα εργασίας".

Απαιτούμενα υλικά που δεν παρέχονται

- REF 07957203190, CalSet AMH Plus, για 4 x 1 mL
- REF 07957211190, PreciControl AMH Plus, για 4 x 2 mL
- REF 05192943190, Diluent Universal 2, 2 x 36 mL αραιωτικό δειγμάτων ή
REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL αραιωτικό δειγμάτων ή
REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL αραιωτικό δειγμάτων
- Συνήθης εργαστηριακός εξοπλισμός
- Αναλυτής MODULAR ANALYTICS E170 ή **cobas e**

Παρελκόμενα αναλυτή **cobas e 411**:

- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
- REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
- REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL πρόσθετο νερού
- REF 11933159001, Adapter for SysClean
- REF 11706802001, AssayCup, 60 x 60 υποδοχείς αντίδρασης
- REF 11706799001, AssayTip, 30 x 120 ρύγχη δειγματοληψίας
- REF 11800507001, Clean-Liner

Παρελκόμενα αναλυτών MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**:

- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L ρυθμιστικό διάλυμα συστήματος
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L διάλυμα καθαρισμού θαλάμου μέτρησης
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 υποδοχείς για την προθέρμανση των διαλυμάτων ProCell M και CleanCell M πριν από τη χρήση
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL διάλυμα καθαρισμού για το τελικό στάδιο λειτουργίας και την έκπλυση κατά την αλλαγή αντιδραστηρίου
 - REF 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL διάλυμα καθαρισμού μονάδας ανίχνευσης
 - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 θήκες x 84 υποδοχείς αντίδρασης ή ρύγχη δειγματοληψίας, σάκοι αποβλήτων
 - REF 03023150001, WasteLiner, σάκοι αποβλήτων
 - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- Παρελκόμενα για όλους τους αναλυτές:
- REF 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL διάλυμα καθαρισμού συστήματος

Ανάλυση

Για την καλύτερη δυνατή απόδοση της ανάλυσης, ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται σε αυτό το έντυπο και αφορούν τον αναλυτή που χρησιμοποιείτε. Ανατρέξτε στο αντίστοιχο εγχειρίδιο χρήσης για οδηγίες ανάλυσης ειδικές για τον συγκεκριμένο αναλυτή.

Η ομογενοποίηση του εναιωρήματος των μικροσφαιριδίων εκτελείται αυτόματα πριν από τη χρήση. Καταχωρήστε τις ειδικές παραμέτρους της ανάλυσης μέσω του γραμμικού κώδικα των αντιδραστηρίων. Στη σπάνια περίπτωση κατά την οποία η ανάγνωση του γραμμικού κώδικα είναι

αδύνατη, πληκτρολογήστε τον 15ψήφιο αριθμό (εκτός από τον αναλυτή **cobas e 602**).

Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** και **cobas e 602**: Είναι απαραίτητο το διάλυμα PreClean M.

Αφήστε τα ψυχρά αντιδραστήρια να φθάσουν σε θερμοκρασία 20 °C περίπου και τοποθετήστε τα στο δίσκο αντιδραστηρίων (20 °C) του αναλυτή. Αποφύγετε τον σχηματισμό αφρού. Το σύστημα ρυθμίζει αυτομάτως τη θερμοκρασία των αντιδραστηρίων και το άνοιγμα ή το κλείσιμο των φιαλιδίων.

Βαθμονόμηση

Ιχνηλασιμότητα: Αυτή η μέθοδος έχει τυποποιηθεί έναντι της ανάλυσης Beckman Coulter AMH Gen II ELISA (μη τροποποιημένη έκδοση, χωρίς προαραίωση).

Κάθε σετ αντιδραστηρίων Elecsys διαθέτει μια ετικέτα με γραμμικό κώδικα, η οποία περιέχει τα στοιχεία της βαθμονόμησης της συγκεκριμένης παρτίδας αντιδραστηρίων. Η προκαθορισμένη πρότυπη καμπύλη προσαρμόζεται στον αναλυτή με χρήση του αντίστοιχου CalSet.

Συχνότητα βαθμονόμησης: Η βαθμονόμηση πρέπει να εκτελείται μία φορά για κάθε παρτίδα αντιδραστηρίων, με χρήση νέου αντιδραστηρίου (δηλαδή προτού παρέλθουν 24 ώρες από την καταχώρηση του kit αντιδραστηρίων στον αναλυτή).

Το διάστημα βαθμονόμησης μπορεί να παραταθεί με βάση αποδεκτή επαλήθευση της βαθμονόμησης από το εργαστήριο.

Η ανανέωση της βαθμονόμησης συνιστάται να γίνεται ως εξής:

- μετά από 1 μήνα (28 ημέρες) εφόσον χρησιμοποιείται η ίδια παρτίδα αντιδραστηρίων
- μετά από 7 ημέρες (εφόσον χρησιμοποιείται το ίδιο kit αντιδραστηρίων στον αναλυτή)
- όπως απαιτείται, εάν π.χ. τα ευρήματα της διαδικασίας ελέγχου ποιότητας βρίσκονται εκτός των καθορισμένων ορίων

Έλεγχος ποιότητας

Για τον έλεγχο ποιότητας, χρησιμοποιήστε το PreciControl AMH Plus.

Επιπλέον κατάλληλο υλικό ελέγχου ποιότητας μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το PreciControl AMH Plus.

Οι αναλύσεις των διαλυμάτων ελέγχου, για τα διάφορα επίπεδα συγκέντρωσης, θα πρέπει να εκτελούνται ως μεμονωμένοι προσδιορισμοί τουλάχιστον μία φορά κάθε 24 ώρες όταν χρησιμοποιείται το αντιδραστήριο, μία φορά για κάθε kit αντιδραστηρίων και μετά από κάθε βαθμονόμηση.

Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλιστεί ότι η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα της εξέτασης παραμένουν εντός των αποδεκτών ορίων. Εκτός από την τήρηση των αναμενόμενων ευρών τιμών του PreciControl AMH Plus που παρέχονται, ο χρήστης πρέπει να διασφαλίσει ότι η συστηματική μεροληψία όσον αφορά την καθορισμένη αναμενόμενη τιμή βρίσκεται εντός $\pm 12\%$, ο CV ενδιάμεσης επαναληψιμότητας είναι $\leq 8\%$ και το μέγιστο συνολικό σφάλμα βρίσκεται εντός $\pm 25\%$ ($TE = |\text{μεροληψία}| + 1.65 \cdot CV$). Συνιστάται η χρήση λογισμικού κανόνα ελέγχου ποιότητας.

Τα διαστήματα ελέγχου και τα όρια πρέπει να προσαρμόζονται στις απαιτήσεις κάθε εργαστηρίου. Οι τιμές που λαμβάνονται θα πρέπει να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να καθιερώσει μέτρα για διορθωτικές ενέργειες οι οποίες θα πρέπει να εφαρμόζονται εάν οι τιμές βρεθούν εκτός των καθορισμένων ορίων.

Εάν είναι απαραίτητο, επαναλάβετε τη μέτρηση των συγκεκριμένων δειγμάτων.

Ακολουθήστε τους ισχύοντες κρατικούς κανονισμούς και τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο ποιότητας.

Υπολογισμός

Ο αναλυτής υπολογίζει αυτόματα τη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας σε κάθε δείγμα (είτε σε pmol/L είτε σε ng/mL).

Συντελεστές μετατροπής: $\text{pmol/L} \times 0.14 = \text{ng/mL}$
 $\text{ng/mL} \times 7.14 = \text{pmol/L}$

Περιορισμοί και αλληλεπιδράσεις

Η ανάλυση δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ίκτερου (χολερυθρίνη $\leq 1129 \mu\text{mol/L}$ ή $\leq 66 \text{mg/dL}$), αιμόλυσης ($\text{Hb} \leq 0.621 \text{mmol/L}$ ή $\leq 1.0 \text{g/dL}$), λιπαιμίας ($\text{Intralipid} \leq 1000 \text{mg/dL}$), καθώς και από την παρουσία βιοτίνης

($\leq 123 \text{nmol/L}$ ή $\leq 30 \text{ng/mL}$), IgG $\leq 2.5 \text{g/dL}$, IgA $\leq 1.8 \text{g/dL}$ και IgM $\leq 0.5 \text{g/dL}$.

Κριτήριο: Ανάκτηση εντός $\pm 10\%$ της αρχικής τιμής.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα από ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με υψηλές δόσεις βιοτίνης (δηλαδή $> 5 \text{mg/ημέρα}$) προτού παρέλθουν τουλάχιστον 8 ώρες από την τελευταία χορήγηση βιοτίνης.

Δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με ρευματοειδείς παράγοντες, σε συγκέντρωση έως και 1000IU/mL .

Δεν παρατηρείται hook effect υψηλής δόσης, σε συγκεντρώσεις AMH έως και 9996pmol/L (1400ng/mL).

Πραγματοποιήθηκαν in vitro εξετάσεις σε 20 κοινά φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν διαπιστώθηκε αλληλεπίδραση με την ανάλυση έως τις συγκεντρώσεις που υποδεικνύονται στον παρακάτω πίνακα.

| Δραστικός παράγοντας | Συγκέντρωση που ελέγχθηκε mg/L |
|-----------------------|--------------------------------|
| Ακετυλοκουστεΐνη | 1660 |
| Νατριούχος αμπικιλίνη | 1000 |
| Ασκορβικό οξύ | 300 |
| Κυκλοσπορίνη | 5 |
| Κεφοξίτινη | 2500 |
| Ηπαρίνη | 5000 U |
| Λεβοντόπα | 20 |
| Μεθυλντόπα | 20 |
| Μετρονιδαζόλη | 200 |
| Φαινυλοβουταζόνη | 400 |
| Δοξυκυκλίνη | 50 |
| Ακετυλοσαλικυλικό οξύ | 1000 |
| Ριφαμπικίνη | 60 |
| Ακεταμινοφαΐνη | 200 |
| Ιβουπροφαΐνη | 500 |
| Θεοφυλλίνη | 100 |
| Οξική τριπρορελίνη | 0.1 |
| Μετφορμίνη | 2000 |
| Φυλλικό οξύ | 0.4 |
| Λεβοθυροξίνη | 0.2 |

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν αλληλεπιδράσεις λόγω εξαιρετικά υψηλών τίτλων αντισωμάτων έναντι των αντισωμάτων που είναι ειδικά για την αναλυόμενη ουσία, της στρεπταβιδίνης ή του ρουθηνίου. Οι επιδράσεις αυτές έχουν ελαχιστοποιηθεί μέσω κατάλληλου σχεδιασμού της ανάλυσης.

Για διαγνωστικούς σκοπούς, τα αποτελέσματα θα πρέπει πάντοτε να αξιολογούνται σε συνδυασμό με το ιατρικό ιστορικό, την κλινική εξέταση και άλλα ευρήματα του ασθενούς.

Όρια και εύρη

$0.07\text{-}164 \text{pmol/L}$ ($0.01\text{-}23 \text{ng/mL}$) (οριζόμενο από το όριο ανίχνευσης και το ανώτατο σημείο της πρότυπης καμπύλης). Οι τιμές που είναι χαμηλότερες από το όριο ανίχνευσης δίδονται ως $< 0.07 \text{pmol/L}$ ($< 0.01 \text{ng/mL}$). Οι τιμές που είναι υψηλότερες από το εύρος μέτρησης δίδονται ως $> 164 \text{pmol/L}$ ($> 23 \text{ng/mL}$) ή έως 328pmol/L (46ng/mL) για δείγματα αραιωμένα κατά 2 φορές.

Κατώτατα όρια μέτρησης

Όριο τυφλού, όριο ανίχνευσης και όριο ποσοτικοποίησης

Όριο τυφλού = 0.049pmol/L (0.007ng/mL)

Όριο ανίχνευσης = 0.07pmol/L (0.01ng/mL)

Όριο ποσοτικοποίησης = 0.21pmol/L (0.030ng/mL)

Το όριο τυφλού, το όριο ανίχνευσης και το όριο ποσοτικοποίησης προσδιορίστηκαν σύμφωνα με τις απαιτήσεις EP17-A2 του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων).

Το όριο τυφλού είναι η τιμή του 95ου εκατοστημορίου που ελήφθη από $n \geq 60$ μετρήσεις δειγμάτων χωρίς αναλυόμενη ουσία τα οποία προέρχονται από αρκετές ανεξάρτητες σειρές. Το όριο τυφλού αντιστοιχεί στη συγκέντρωση κάτω από την οποία βρίσκονται τα δείγματα χωρίς αναλυόμενη ουσία με πιθανότητα 95 %.

Το όριο ανίχνευσης καθορίζεται με βάση το όριο τυφλού και την τυπική απόκλιση των δειγμάτων χαμηλής συγκέντρωσης. Το όριο ανίχνευσης αντιστοιχεί στην ελάχιστη συγκέντρωση αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να ανιχνευθεί (τιμή υψηλότερη από το όριο τυφλού με πιθανότητα 95 %).

Το όριο ποσοτικοποίησης είναι η ελάχιστη συγκέντρωση της αναλυόμενης ουσίας που μπορεί να μετρηθεί επαναλήψιμα, με CV ενδιάμεσης επαναληψιμότητας ≤ 20 %.

Αραιώση

Τα δείγματα με συγκεντρώσεις AMH υψηλότερες από το εύρος μέτρησης μπορούν να αραιωθούν αυτόματα με το Diluent Universal 2. Αραιώση του δείγματος μπορεί επίσης να γίνει από τον χειριστή, με το Diluent Universal 2 ή το Diluent Universal. Η συστασμένη αραιώση είναι 1:2 (είτε αυτόματα στους αναλυτές είτε από τον χειριστή). Η συγκέντρωση του αραιωμένου δείγματος πρέπει να είναι > 71.4 pmol/L (> 10 ng/mL).

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τον χειριστή, το αποτέλεσμα πρέπει να πολλαπλασιαστεί με το συντελεστή αραιώσης.

Εάν το δείγμα αραιωθεί από τους αναλυτές, το λογισμικό λαμβάνει αυτόματα υπ' όψιν του την αραιώση κατά τον υπολογισμό της συγκέντρωσης του δείγματος.

Τιμές αναφοράς

Μια μελέτη σε Καυκάσιο πληθυσμό με την ανάλυση Elecsys AMH Plus σε δείγματα από φαινομενικά υγιείς ενήλικες (148 άνδρες, 887 γυναίκες που δεν έκαναν χρήση αντισυλληπτικών) και 149 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), έδωσε τα παρακάτω αποτελέσματα (μελέτη της Roche υπ' αρ. RD001727):

| | N | 2.5° εκατοστ- ημ. ng/mL (95 % CI ^{b)}) | 5° εκατοστ- ημ. ng/mL (95 % CI) | Διάμεσος ng/mL (95 % CI) | 95° εκατοστ- ημ. ng/mL (95 % CI) | 97.5° εκατοστ- ημ. ng/mL (95 % CI) |
|-----------------------|-----|--|---|--------------------------------|--|--|
| Υγιείς άνδρες | | | | | | |
| | 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) |
| Υγιείς γυναίκες (έτη) | | | | | | |
| • 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) |
| • 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) |
| Γυναίκες με 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 = διάστημα εμπιστοσύνης

| | N | 2.5° εκατοστ- ημ. pmol/L (95 % CI) | 5° εκατοστ- ημ. pmol/L (95 % CI) | Διάμεσος pmol/L (95 % CI) | 95° εκατοστ- ημ. pmol/L (95 % CI) | 97.5° εκατοστ- ημ. pmol/L (95 % CI) |
|-----------------------|-----|--|--|---------------------------------|---|---|
| Υγιείς άνδρες | | | | | | |
| | 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) |
| Υγιείς γυναίκες (έτη) | | | | | | |
| • 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) |
| Γυναίκες με 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) |

* Σύμφωνα με τα αναθεωρημένα διαγνωστικά κριτήρια του PCOS, όπως ορίζεται από την ομόφωνη ομάδα εργαστηρίου του PCOS που επιχορηγείται από την ESHRE/ASRM του Ρότερνταμ (ESHRE = Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας, ASRM = Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής).²⁵

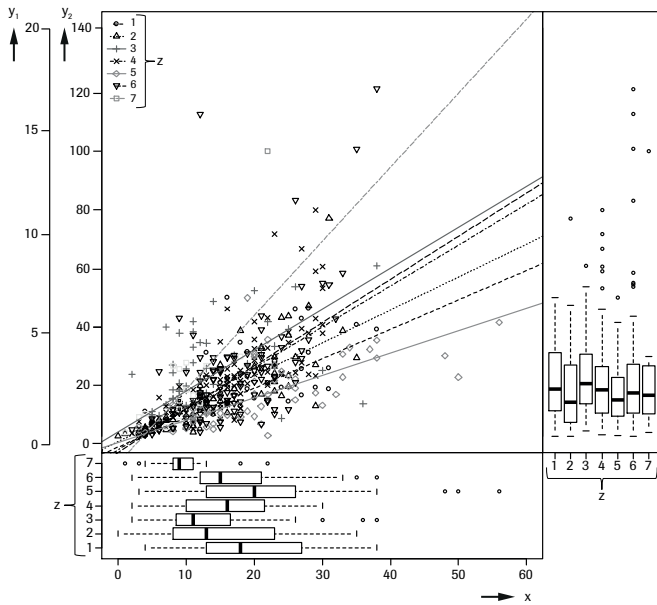
Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να διερευνήσει την εγκυρότητα των τιμών αναφοράς για το δικό του πληθυσμό ασθενών και, εάν απαιτείται, να καθορίσει δικό του εύρος τιμών αναφοράς.

Χρήση της AMH για την εκτίμηση του αποθέματος ωαρίων

Η χρήση της AMH για την αξιολόγηση του αποθέματος ωαρίων διερευνήθηκε σε μια προοπτική μελέτη με $n = 451$ γυναίκες ηλικίας μεταξύ 18-44 ετών, όπου οι τιμές AMH συσχετίστηκαν με τον αριθμό ωοθυλακίων με άντρο (AFC) των γυναικών (μελέτη της Roche υπ' αρ. RD001542). Ο αριθμός AFC καθορίστηκε με διακολπικό υπερηχογράφημα, στο οποίο μετρήθηκαν ωοθυλακία διαμέτρου 2-10 mm. Τόσο ο αριθμός AFC όσο και η AMH καθορίστηκαν τις ημέρες 2-4 του ίδιου έμμηνου κύκλου. Στρατολογήθηκαν 17 έως 115 γυναίκες ανά κέντρο, σε 6 διαφορετικά ευρωπαϊκά κέντρα και σε 1 αυστραλιανό κέντρο.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις μέσες τιμές AMH μεταξύ των κέντρων ($p_{\text{val}} = 0.301$). Οι μέσες τιμές ηλικίας μεταξύ των κέντρων ήταν σημαντικά διαφορετικές και, επίσης, η AMH και η ηλικία κατέδειξαν σημαντική αρνητική συσχέτιση (συντελεστής συσχέτισης Spearman -0.47). Η προσαρμοσμένη για την ηλικία επίδραση του κέντρου στην AMH δεν κατέδειξε καμία σημαντικότητα ($p_{\text{val}} = 0.193$). Οι καθορισμένες τιμές AFC κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των κέντρων, με και χωρίς προσαρμογή ηλικίας. Η συνολική συσχέτιση της AMH με τον AFC ήταν 0.68 (συντελεστής κατάταξης Spearman).

Το παρακάτω σχήμα εμφανίζει το διάγραμμα διασποράς της AMH έναντι του AFC, καθώς επίσης και τις κατανομές AMH και AFC που είναι ειδικές για το κέντρο.



x: AFC (N)

y₁: AMH (ng/mL)

y₂: AMH (pmol/L)

z: Κέντρο

Πίνακας συμφωνίας στους απόλυτους αριθμούς AFC 7 και 15

Καθορίστηκαν τρεις ομάδες AFC^{26,27} με βάση δύο τιμές cutoff για τον AFC: 7 και 15 (0-7, 8-15, > 15). Σύμφωνα με τους επιπολασμούς εντός αυτών των ομάδων (15 %, 37 %, 48 %), υπολογίστηκαν τα τεταρτημόρια στην AMH ($c_1 = 4.86 \text{ pmol/L}$ ή 0.681 ng/mL , $c_2 = 16.2 \text{ pmol/L}$ ή 2.27 ng/mL) για τον καθορισμό τριών ομάδων. Παρουσιάζεται συμφωνία σε απόλυτους αριθμούς και σε ποσοστά ανά ομάδα της AMH.

Δεδομένης της μεγάλης μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων του AFC ανάλογα με τις διακυμάνσεις που είναι ειδικές για το κέντρο και τον υπερηχογραφήσι, κάθε κέντρο θα πρέπει να ελέγχει τον πίνακα συμφωνίας ως προς την εγκυρότητα στις δικές του ειδικές συνθήκες.

| | 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 |

Για μία ασθενή με AMH ≤ 0.681 ng/mL η πιθανότητα να έχει χαμηλή τιμή AFC (0-7) είναι 63 %, η πιθανότητα να ανήκει στην ομάδα με τις ενδιάμεσες τιμές AFC (8-15) είναι περίπου 32 % και η πιθανότητα να έχει AFC > 15 είναι μόνο 4.4 %.

Η πιθανότητα για ασθενείς με υψηλές τιμές AMH (> 2.27 ng/mL) να έχουν AFC > 15 είναι 75 %, η πιθανότητα να ανήκουν στην ομάδα με τις ενδιάμεσες τιμές AFC (8-15) είναι 24 % και η πιθανότητα να έχουν AFC < 8 είναι μόνο 1.4 %.

Χρήση της AMH για την πρόβλεψη της υπερανταπόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών

Τα παρακάτω αποτελέσματα λήφθηκαν σε μια εξωτερική μελέτη «Κλινική αξιολόγηση της ανάλυσης Elecsys AMH για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών» (μελέτη της Roche υπ' αρ. CIM RD 001695).

Η AMH προσδιορίστηκε σε 149 γυναίκες που ακολουθούσαν πρωτόκολλο θεραπείας με ανταγωνιστές κατά τον πρώτο κύκλο της ελεγχόμενης

διέγερσης των ωοθηκών για τεχνητή γονιμοποίηση (IVF). Οι γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ήταν ηλικίας < 44 ετών, είχαν τακτικό εμμηνορρυσιακό κύκλο και δεν παρουσίαζαν μείζονες ανωμαλίες στο διακολπικό υπερηχογράφημα. Δεν συμπεριλήφθηκαν γυναίκες με PCOS, ενδοκρινικές ή μεταβολικές ανωμαλίες, ούτε γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF με δωρεά ωοκυττάρων. Όλες οι γυναίκες έλαβαν τυπική δόση διέγερσης με FSH ίση με 150 IU/ημέρα. Η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε πριν από την έναρξη της διέγερσης με FSH για post hoc ανάλυση της AMH μετά την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας. Υπερανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 16 γυναίκες. Ως υπερανταπόκριση ορίστηκε η ανάκτηση > 15 ωοκυττάρων ή η ακύρωση κύκλου διέγερσης στον οποίο παρατηρήθηκαν περισσότερα από 20 ωοθυλάκια > 12 mm και τιμές οιστραδιόλης > 11700 pmol/L, ή όταν παρατηρήθηκαν περισσότερα από 30 ωοθυλάκια > 12 mm. Η κλινική απόδοση της Elecsys AMH να προβλέπει την υπερανταπόκριση σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών αξιολογήθηκε μέσω ανάλυσης ROC (receiver operating characteristic) και με την εφαρμογή τιμής cutoff 15 pmol/L (2.1 ng/mL) που είχε δημοσιευτεί παλαιότερα.^{28,29} Η πρόβλεψη της υπερανταπόκρισης ήταν σημαντική με AUC (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη) ίσο με 82.1 % (CI 72.5-91.7 %). Η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική προγνωστική αξία (PPV) και η αρνητική προγνωστική αξία (NPV) για τιμή cutoff της AMH ίση με 15.0 pmol/L (2.1 ng/mL) παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

| Υπερανταπόκριση | | |
|---------------------|--------------------------|-------------|
| Τιμή cutoff της AMH | 15.0 pmol/L (2.10 ng/mL) | |
| | Εκτίμηση | 95 % CI |
| Ευαισθησία | 81.3 % | 54.4-96.0 % |
| Ειδικότητα | 64.7 % | 55.9-72.8 % |
| PPV | 21.7 % | 12.1-34.2 % |
| NPV | 96.6 % | 90.5-99.3 % |

Χρήση της AMH για τον προσδιορισμό της εξατομικευμένης ημερήσιας δόσης της θυλακιοτροπίνης δέλτα της Ferring

Η θυλακιοτροπίνη δέλτα παράγεται σε μια κυτταρική σειρά ανθρώπου (PER.C6®) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.^{29,30,31} Η Ferring είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας της θυλακιοτροπίνης δέλτα.

Η συγκέντρωση της AMH (σε pmol/L) που προσδιορίστηκε με την ανάλυση Elecsys AMH Plus σε συνδυασμό με το σωματικό βάρος επικυρώθηκε για τον προσδιορισμό της εξατομικευμένης ημερήσιας δόσης της θυλακιοτροπίνης δέλτα σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για την ανάπτυξη πολλαπλών θυλακίων σε γυναίκες που υποβάλλονται σε πρόγραμμα τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως σε κύκλο IVF ή ενδοκυττοπλασμικής έγχυσης σπέρματος (ICSI). Η ανάλυση Elecsys AMH Plus αξιολογήθηκε αποκλειστικά για τον προσδιορισμό της εξατομικευμένης δόσης της θυλακιοτροπίνης δέλτα (Ferring). Το εξατομικευμένο δοσολογικό σχήμα της θυλακιοτροπίνης δέλτα με βάση την AMH επικυρώθηκε στην προοπτική κλινική μελέτη φάσης III ESTHER-1, μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, με εφαρμογή τυφλού για τον αξιολογητή, παράλληλων ομάδων, πολυκεντρική, πολυεθνική δοκιμή που σύγκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θυλακιοτροπίνης δέλτα με αυτές της θυλακιοτροπίνης άλφα (τυχαίοποίηση σε αναλογία 1:1). Γυναίκες ηλικίας 18-40 ετών που υποβάλλονταν σε ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών για IVF ή ICSI εγγράφηκαν και ακολούθησαν ένα πρωτόκολλο ανταγωνιστή GnRH.³² Σε αυτήν τη δοκιμή, 665 ασθενείς που υποβάλλονταν σε IVF/ICSI και τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα της θυλακιοτροπίνης δέλτα, έλαβαν θεραπεία με εξατομικευμένη δόση της θυλακιοτροπίνης δέλτα, η οποία προσδιορίστηκε με βάση το σωματικό τους βάρος και τη συγκέντρωση της AMH (σε pmol/L) όπως μετρήθηκε με την ανάλυση Elecsys AMH Plus. Η εξατομικευμένη ημερήσια δόση της θυλακιοτροπίνης δέλτα διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της διέγερσης χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Σημαντικές πληροφορίες: Οι κλινικοί ιατροί που θέλουν να χορηγήσουν θυλακιοτροπίνη δέλτα, πρέπει να διαβάσουν και να κατανοήσουν τις τρέχουσες πληροφορίες συνταγογράφησης της θυλακιοτροπίνης δέλτα (Ferring) που ισχύουν στη χώρα τους πριν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτό το έγγραφο παρέχει τις λεπτομέρειες σχετικά με το τρέχον δοσολογικό σχήμα, την κλινική αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου.³³

Ειδικά στοιχεία απόδοσης

Παρακάτω δίνονται αντιπροσωπευτικά στοιχεία απόδοσης για τους αναλυτές. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται στα διάφορα εργαστήρια ενδέχεται να διαφέρουν.

Επαναληψιμότητα

Η επαναληψιμότητα προσδιορίστηκε με χρήση αντιδραστηρίων Elecsys, δειγμάτων και προτύπων ελέγχου, σύμφωνα με ένα πρωτόκολλο (EP5-A2) του CLSI (Ινστιτούτο Κλινικών και Εργαστηριακών Προτύπων): 2 σειρές αναλύσεων την ημέρα εις διπλούν η κάθε μία επί 21 ημέρες (n = 84). Ελήφθησαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

| Αναλυτής cobas e 411 | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| Δείγμα | Μέση τιμή ng/mL | Αναπαραγωγι- μότητα | | Ενδιάμεση επαναληψι- μότητα | |
| | | SD ng/mL | CV % | SD ng/mL | CV % |
| Ορός ανθρώπου 1 | 0.232 | 0.004 | 1.8 | 0.010 | 4.4 |
| Ορός ανθρώπου 2 | 0.705 | 0.008 | 1.1 | 0.028 | 4.0 |
| Ορός ανθρώπου 3 | 2.44 | 0.030 | 1.2 | 0.082 | 3.3 |
| Ορός ανθρώπου 4 | 12.3 | 0.132 | 1.1 | 0.449 | 3.7 |
| Ορός ανθρώπου 5 | 18.8 | 0.287 | 1.5 | 0.711 | 3.8 |
| PreciControl AMH 1 | 1.15 | 0.011 | 1.0 | 0.033 | 2.9 |
| PreciControl AMH 2 | 5.68 | 0.057 | 1.0 | 0.214 | 3.8 |

| Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 και cobas e 602 | | | | | |
|--|--------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| Δείγμα | Μέση τιμή ng/mL | Αναπαραγωγι- μότητα | | Ενδιάμεση επαναληψι- μότητα | |
| | | SD ng/mL | CV % | SD ng/mL | CV % |
| Ορός ανθρώπου 1 | 0.248 | 0.004 | 1.7 | 0.008 | 3.2 |
| Ορός ανθρώπου 2 | 0.745 | 0.009 | 1.2 | 0.020 | 2.7 |
| Ορός ανθρώπου 3 | 2.55 | 0.028 | 1.1 | 0.070 | 2.7 |
| Ορός ανθρώπου 4 | 13.0 | 0.165 | 1.3 | 0.397 | 3.0 |
| Ορός ανθρώπου 5 | 19.6 | 0.188 | 1.0 | 0.650 | 3.3 |
| PreciControl AMH 1 | 1.19 | 0.014 | 1.2 | 0.042 | 3.5 |
| PreciControl AMH 2 | 5.89 | 0.055 | 0.9 | 0.200 | 3.4 |

| Αναλυτής cobas e 411 | | | | | |
|-----------------------------|---------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| Δείγμα | Μέση τιμή pmol/L | Αναπαραγωγι- μότητα | | Ενδιάμεση επαναληψι- μότητα | |
| | | SD pmol/L | CV % | SD pmol/L | CV % |
| Ορός ανθρώπου 1 | 1.66 | 0.030 | 1.8 | 0.072 | 4.4 |
| Ορός ανθρώπου 2 | 5.03 | 0.054 | 1.1 | 0.200 | 4.0 |
| Ορός ανθρώπου 3 | 17.4 | 0.213 | 1.2 | 0.584 | 3.3 |
| Ορός ανθρώπου 4 | 87.5 | 0.941 | 1.1 | 3.20 | 3.7 |
| Ορός ανθρώπου 5 | 134 | 2.05 | 1.5 | 5.08 | 3.8 |
| PreciControl AMH 1 | 8.19 | 0.082 | 1.0 | 0.23 | 2.9 |
| PreciControl AMH 2 | 40.5 | 0.405 | 1.0 | 1.53 | 3.8 |

| Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 και cobas e 602 | | | | | |
|--|---------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| Δείγμα | Μέση τιμή pmol/L | Αναπαραγωγι- μότητα | | Ενδιάμεση επαναληψι- μότητα | |
| | | SD pmol/L | CV % | SD pmol/L | CV % |
| Ορός ανθρώπου 1 | 1.77 | 0.030 | 1.7 | 0.057 | 3.2 |

| Αναλυτές MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 και cobas e 602 | | | | | |
|--|---------------------|------------------------|---------|-----------------------------------|---------|
| Δείγμα | Μέση τιμή pmol/L | Αναπαραγωγι- μότητα | | Ενδιάμεση επαναληψι- μότητα | |
| | | SD pmol/L | CV % | SD pmol/L | CV % |
| Ορός ανθρώπου 2 | 5.32 | 0.065 | 1.2 | 0.142 | 2.7 |
| Ορός ανθρώπου 3 | 18.2 | 0.197 | 1.1 | 0.497 | 2.7 |
| Ορός ανθρώπου 4 | 93.1 | 1.18 | 1.3 | 2.84 | 3.0 |
| Ορός ανθρώπου 5 | 140 | 1.34 | 1.0 | 4.64 | 3.3 |
| PreciControl AMH 1 | 8.49 | 0.099 | 1.2 | 0.300 | 3.5 |
| PreciControl AMH 2 | 42.0 | 0.392 | 0.9 | 1.43 | 3.4 |

Σύγκριση μεθόδου

α) Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys AMH Plus (y) με μια ανάλυση AMH που διατίθεται στο εμπόριο (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις (ng/mL):

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 548

$$\text{Passing/Bablok}^{34} \quad \text{Γραμμική παλινδρόμηση}$$

$$y = 0.639x + 0.247 \quad y = 0.592x + 0.541$$

$$r = 0.919 \quad r = 0.976$$

Οι συγκεντρώσεις δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 0.046 και 16.5 ng/mL.

β) Μετά από σύγκριση της ανάλυσης Elecsys AMH Plus (y) με μια ανάλυση AMH που διατίθεται στο εμπόριο (x), με χρήση κλινικών δειγμάτων στο εύρος φυσιολογικών τιμών έως και 4 ng/mL, υπολογίστηκαν οι παρακάτω συσχετίσεις (ng/mL):

Αριθμός μετρηθέντων δειγμάτων: 340

$$\text{Passing/Bablok}^{34} \quad \text{Γραμμική παλινδρόμηση}$$

$$y = 0.788x + 0.095 \quad y = 0.720x + 0.206$$

$$r = 0.884 \quad r = 0.966$$

Οι συγκεντρώσεις δειγμάτων κυμαίνονταν μεταξύ 0.046 και 3.99 ng/mL.

Αναλυτική ειδικότητα

Τα χρησιμοποιούμενα μονοκλωνικά αντισώματα εμφανίζουν υψηλό βαθμό ειδικότητας έναντι της ανθρώπινης AMH. Βρέθηκαν οι παρακάτω διασταυρούμενες αντιδράσεις:

| Ουσία διασταυρούμενης αντίδρασης | Συγκέντρωση που ελέγχθηκε | Διασταυρούμενη αντίδραση % |
|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Ανασταλίνη Α | 100 ng/mL | μ. α. ^{c)} |
| Ακτιβίνη Α | 100 ng/mL | μ. α. |
| LH | 500 mIU/mL | μ. α. |
| FSH | 500 mIU/mL | μ. α. |

c) μ. α. = μη ανιχνεύσιμη

Βιβλιογραφία

- 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.
- 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.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):81-92.
- 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. *FertilSteril* 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 inhibin 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.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο κατάλληλο εγχειρίδιο χρήσης του συγκεκριμένου αναλυτή, στα αντίστοιχα φύλλα εφαρμογής, στις πληροφορίες προϊόντος και στα φύλλα μεθόδου όλων των απαραίτητων συστατικών (εάν είναι διαθέσιμα για τη χώρα σας).

Σε αυτό το φύλλο μεθόδου χρησιμοποιείται πάντοτε μια τελεία (στιγμή) ως υποδιαστολή, προκειμένου να σηματοδοτεί το όριο μεταξύ του ακέραιου και του κλασματικού μέρους ενός δεκαδικού αριθμού. Δεν χρησιμοποιούνται τελείες ως διαχωριστικά στις χιλιάδες.

Σύμβολα

Η Roche Diagnostics χρησιμοποιεί τα ακόλουθα σύμβολα και σήματα πέραν αυτών που παρατίθενται στο πρότυπο ISO 15223-1 (για τις Η.Π.Α.: βλ.επε <https://usdiagnostics.roche.com> για τον ορισμό των συμβόλων που χρησιμοποιούνται):

| | |
|--|--|
| | Περιεχόμενα του κιτ |
| | Αναλυτές στους οποίους μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα αντιδραστήρια |
| | Αντιδραστήριο |
| | Βαθμονομητής |
| | Όγκος μετά την ανασύσταση ή την ανάμιξη |
| | Διεθνής Κωδικός Μονάδας Εμπορίας |

Οι προσθήκες, οι διαγραφές ή οι αλλαγές υποδεικνύονται από μια λαρίδα υπόδειξης αλλαγής στο περιθώριο.
© 2018, Roche Diagnostics



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

