

טלטלה בערכי הייחוס בבדיקת טסטוסטרון של סימנס

מירה אולמן

ראש המעבדה האנדוקרינולוגית

מרכז רפואי קפלן



Wake up call

- ספטמבר 18 - הודעה דרמתית
- סף תחתון של טסטוסטרון לגברים
3nmol/L

- אי התאמה לערכי הייחוס הקודמים
- חריגות מול המלצת האיגודים

- שיטה חדשה לטסטוסטרון (TSTII)
של חב' **Siemens**
(נתח שוק בארץ כ-80%)



Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy

Cutoff values of testosterone for laboratory diagnosis.

Expert opinion	Cutoff Values	Year of Release
ISSAM-International Society for the Study of the Aging Male	TT < 8 nmol/L TT < 12 nmo/l	2005 2015
Endocrine Society	TT < 9.7-10.4 nmol/l TT < 10.4 nmol/l	2006 2018
ISSM-International Society for Sexual Medicine	TT < 12 nmo/l	2015(ICSM)- International Society for Sexual Medicine
AUA-American Urological Association	TT < 10.4 nmol/l	2018



Reference intervals for the ADVIA Centaur TSTII(new) assay-SIEMENS

Testosterone - Adult males (nmol/l)

Age Group	AGE	n	Median	95% Reference range
<50	21-49	122	14.1	5.7-26.2
≥50	50-89	137	14.0	3.0-27.3

Siemens' insert Testosterone II (TSTII) 2016



Reference intervals for the ADVIA Centaur TSTO(old) assay-SIEMENS

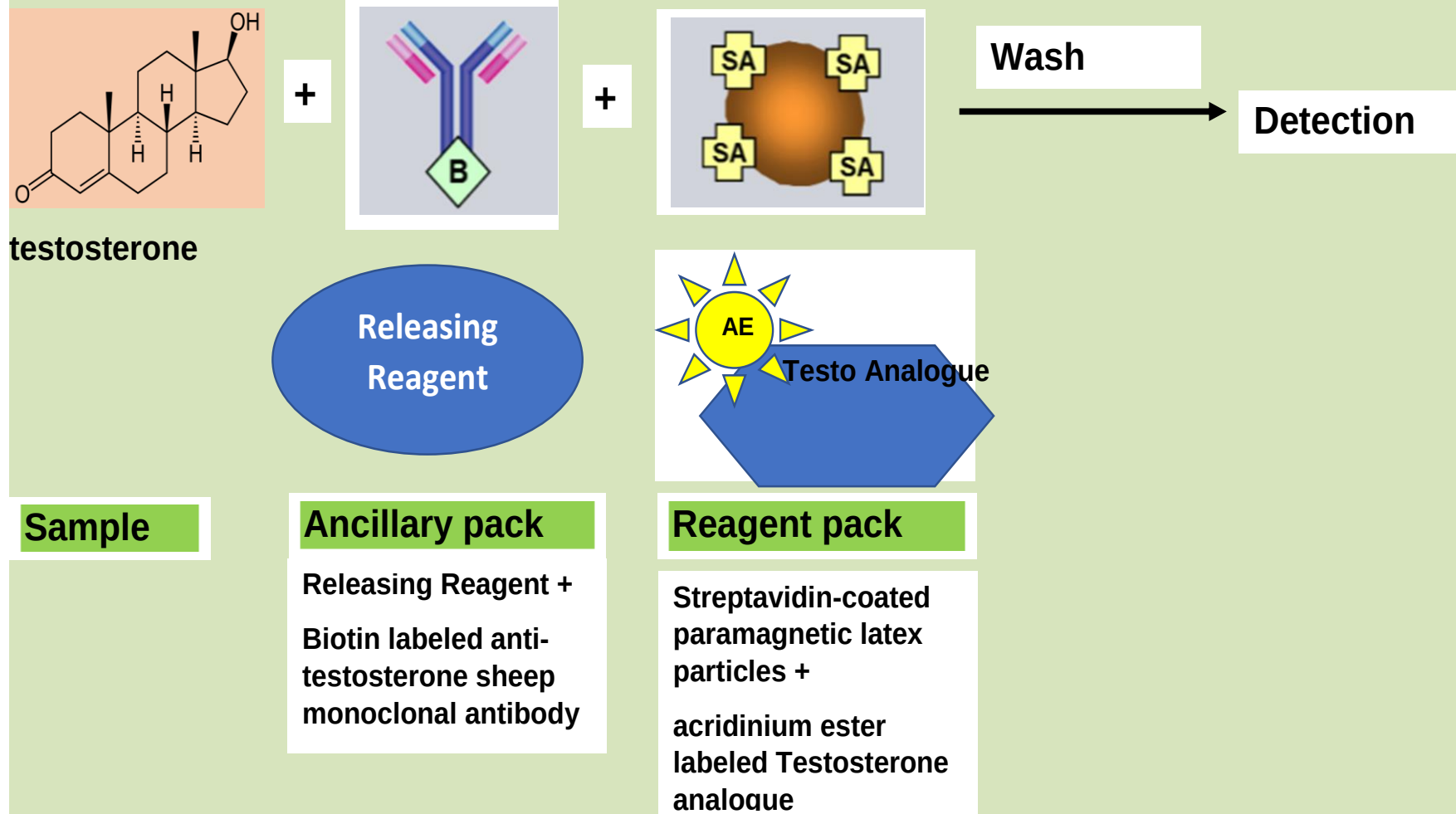
Testosterone - Adult males (nmol/l)

AGE (y)	n	Median	95% Reference range
19-71	211	15.8	8.4-28.7

Siemens' insert Testosterone (TSTO) 2011



TSTII Assay Format on Centaur XP, XPT- SIEMENS

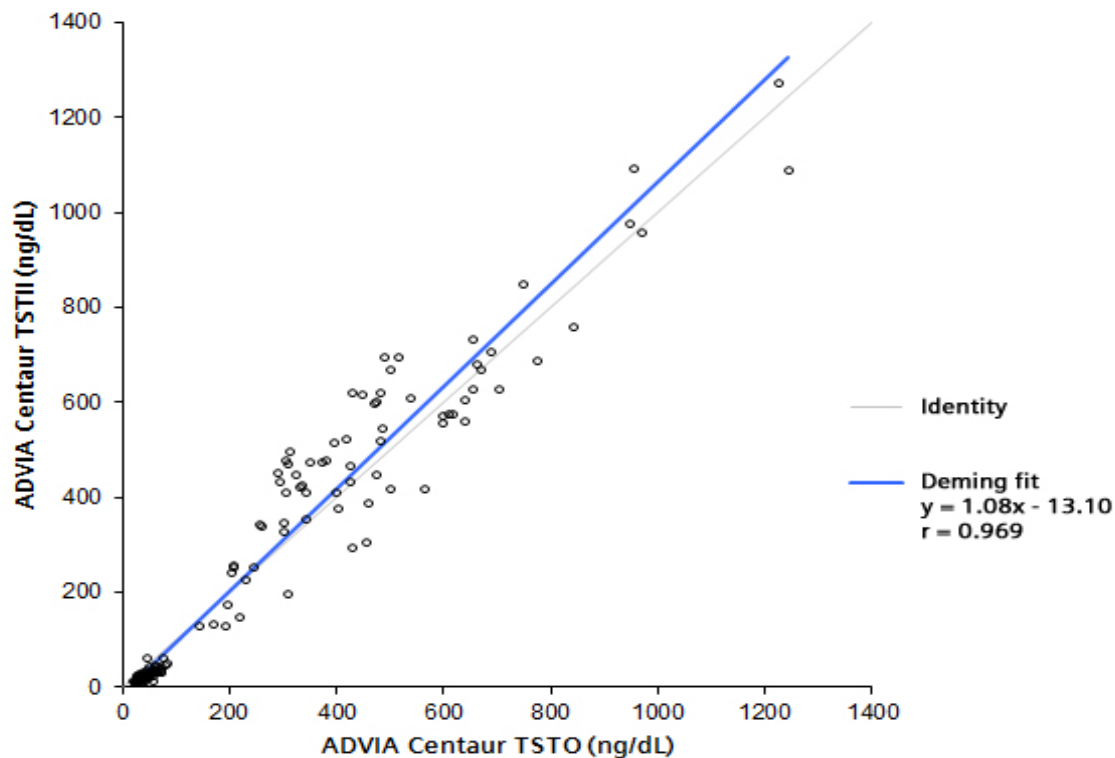


Testosterone II (TSTII) Key Benefits

1. שיפור משמעותי ברגישות ובחזרתיות
2. כיילים (קליברטורים) בתוך הקיט- שיפור שונות בין אצוות
3. יציבות מוגברת של הקיט על המכשיר
4. בעלת התעדה של CDC(Center of disease control)
5. בעלון השיטה-ערכי נורמה, יש התייחסות לאוכלוסיית ילדים , וחלוקה ע"פ גיל לגברים ונשים



Comparison of ADVIA Centaur TSTII with Centaur TSTO $y \text{ (TSTII)} = 1.08X \text{ (TSTO)} - 0.45 \text{ (nmol/l)} - \text{SIEMENS}$



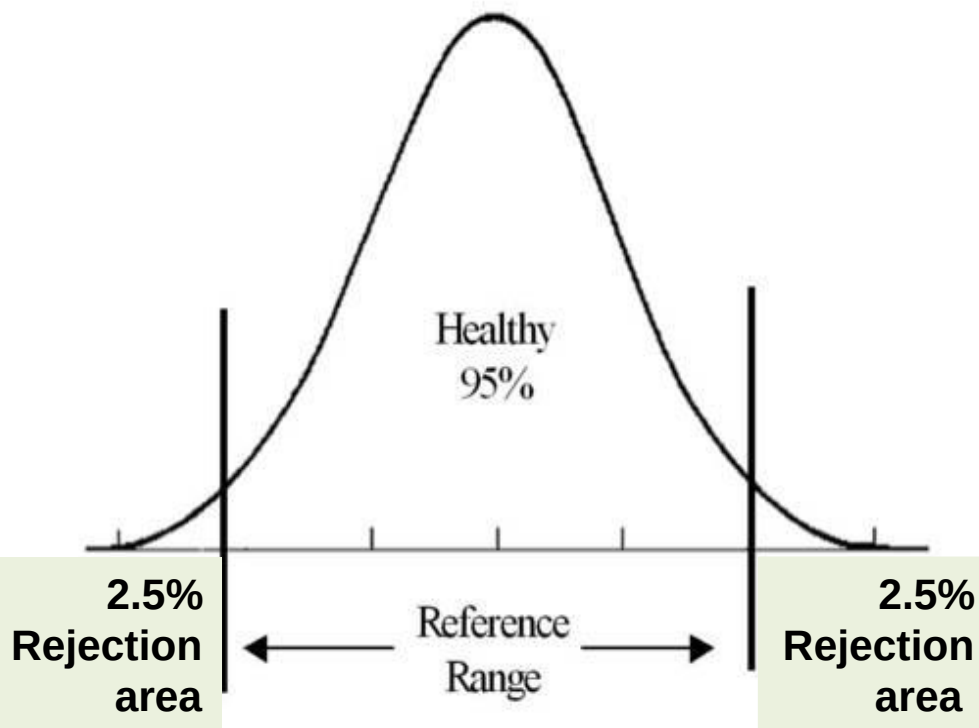
Comparison of TSTII with TSTO -Clalit

משוואת קורלציה ממעבדה בכללית כחלק
מפרוטוקול תיקוף הראתה נטייה דומה כלפי
מעלה לזו של היצרן

נתוני הקורלציה (יצרן+כללית) אינם מסבירים
את ההבדל כלפי מטה בערכי הייחוס בסף
התחתון של גברים

הבעיה הוצפה בוועדה המקצועית
המעבדתית. מכתב דחוף לקבלת
הבהרות בנושא נשלח ל-Siemens

MACABI – 95% Reference range of males



- נבדקו 2 מדגמים של כ-100 גברים מעל ומתחת לגיל 50 (בגירים).
- כימיה תקינה. אין בקשה לבדיקות אנדוקריניות בשנה האחרונה
- סף תחתון- 95% בשני המדגמים בסביבות **6nmol/l**. הוא נבחר כערך סף ראשוני והחליף את הסף התחתון של Siemens.



Reference intervals of other methods: Testosterone - Adult males <50y (nmol/l)

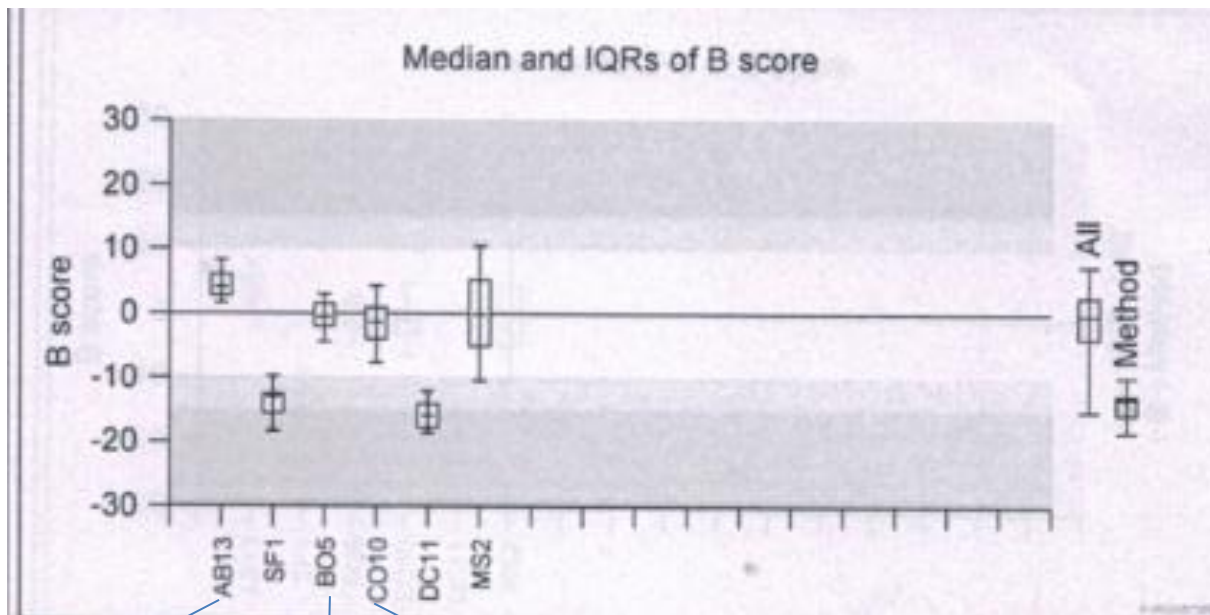
Analyzer	Manufacturer	Age range	n	Median	95% Reference range
COBAS	ROCHE	20-49	136	18.6	8.64-29.0
Architect	Abbott	21-49	129	17.13	8.33-30.19
CENTAUR	Siemens	21-49	122	14.1	5.7- 26.2

Reference intervals of other methods: Testosterone - Adult males (nmol/l)

Analyzer	Manufacturer	Age range	n	Median	95% Reference range
COBAS	ROCHE	$\geq 50(-70)$	78	16.5	6.7-25.7
Architect	Abbott	$\geq 50(-77)$	71	15.3	7.7-24.8
CENTAUR	Siemens	$\geq 50(-89)$	137	14.0	3.0-27.3

NEQAS – COMPARISON OF METHODS

Report of Testosterone (male) August 2019
Interquartile range of bias of various methods.



Abbott

ROCHE

Siemens





Additional Information about ADVIA Centaur Testosterone II (TSTII)

Reference Interval

Testosterone II, Adult Males (Additional calculations)

Age Group	AGE	n	95% Reference range	90% Reference range
<50	21-49	122	5.7-26.2	6.6 -25.1
≥50	50-89	137	3.0-27.3	6.6-25.2



Additional Information about ADVIA Centaur Testosterone II (TSTII)

הטבלה מתייחסת להבדלים בסף תחתון איגוד/סימנס: 9.2/5.7 nmol/l (95%) או 10.5/6.6 (90%)

Differences in Sample Populations

Endocrine Society	ADVIA Centaur TST II
Four large cohorts in the United States and Europe. Non-obese age range: 19 to 39 years Harmonized, cross-calibrated assays	US Population Obesity not in exclusion criteria age range: 21 – 49 years One assay/methodology

Additional Information about ADVIA Centaur Testosterone II (TSTII)

“As with all *in vitro* diagnostic assays, each laboratory should determine its own reference ranges for the diagnostic evaluation of patient results.”



Ministry of health – Laboratory Department

כל דוח תוצאות יכיל לפחות את המידע הבא:

"טווח תוצאות של ערכי ייחוס (Reference values) לפי קביעת המעבדה או לפי הוראות יצרן ו/או ערכים רצויים או ערכים המעלים את הסיכון לתחלואה"

דרישות כלליות לאבטחת איכות במעבדות רפואיות
נוהל מספר: CL-11-001/5, סעיף תוצאות.



Professional Committee (Lab) Decision - Clalit

לאור התשובה של Siemens, הוועדה המקצועית המעבדתית
לאנדוקרינולוגיה – כללית החליטה לאמץ את תחום הייחוס לגברים
מעל ומתחת לגיל 50 ע"פ 90% מהמדגם (סף תחתון 6.6 nmol/l)
מהסיבות הבאות:

מתקרבים להמלצת האיגודים

דומה לאלה של השיטות המובילות :
Abbott ו-ROCHE.

במדגם של Siemens לא הוחרגה השמנה
וטווח גיל 50-89

Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy

Cutoff values of testosterone for laboratory diagnosis.

Expert opinion	Cutoff Values	Year of Release
ISSAM-International Society for the Study of the Aging Male	TT < 8 nmol/L TT < 12 nmo/l	2005 2015
Endocrine Society	TT < 9.7-10.4 nmol/l TT < 10.4 nmol/l	2006 2018
ISSM-International Society for Sexual Medicine	TT < 12 nmo/l	2015 (ICSM)- International Society for Sexual Medicine
AUA-American Urological Association	TT < 10.4 nmol/l	2018



Position Paper – August 2018

מתוך התקציר: נייר עמדה זה עוסק בגברים הסובלים מחסר טסטוסטרון בשילוב עם הפרעה בתפקוד המיני. במידה וערך ה-TT (Total Testosterone) שאושר בבדיקה חוזרת, **נמוך מ-10.5 ננומול/ליטר**, יש להבדיל בין חסר ראשוני לשניוני באמצעות בדיקת גונדוטרופינים ופרולקטין. כשנקבעה אבחנה של חסר בטסטוסטרון ראשוני בגברים, הסובלים מהפרעות בתפקוד המיני, יש לשקול טיפול חלופי בטסטוסטרון.

נייר עמדה בנושא "הערכה וטיפול של גברים הסובלים מהפרעה בתפקוד המיני משולבת בחסר בטסטוסטרון" בשם: איגוד האורולוגים הישראלי, החברה הישראלית להפרעות בתפקוד המיני והאגודה הישראלית לאנדוקרינולוגיה. אוגוסט 2018



Harmonized Reference Ranges for Circulating Testosterone Levels in Men of Four Cohort Studies in the United States and Europe

Model-Based Estimates of Population Centiles for Total Testosterone Concentrations (nmol/l) Based on Data From Non obese Men (N= 6933) and in All Men (N=9054)

Percentile	19-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-99
2.5 non obese	9.2	8.2	7.6	7.6	7.6	5.4
5.0 non obese	10.5	9.5	8.9	8.8	8.7	7.6
2.5 all men	7.9	7.2	6.7	6.6	6.6	4.1
5.0 all men	9.5	8.4	7.7	7.7	7.6	6.9

Thomas G. Travison et al J. Clin. Endocrinol. Metab 2017



SUMMARY

1. ערכי ייחוס לבדיקת TT (Total Testosterone), חיוניים לצורך אבחון היפוגונדיזם בגברים
2. בשלב זה ערך הסף התחתון של **TSTII (Siemens)** שונה בכללית ל- 6.6 nmol/l . במכבי נקבע ל- 6.0 nmol/l
3. עדיין קיים פער גדול בין ערך הסף התחתון של TT לגברים המוצע ע"י ארגונים בין לאומיים (והישראליים) לבין אלה של השיטות המובילות בשוק
4. האם יש מקום בעתיד לנסח ערכי סף ל-TT מותאמי גיל ו-BMI? –טווח ייחוס ישראלי?
5. ב-12.2.20 החלטה בוועדה המקצועית המעבדתית (של הכללית) : בשלב זה במקום טווח ייחוס לגברים בשיטה של סימנס הערה: "**מומלץ ערך מעל 9.2 nmol/l** ".



תודה

