

Kan anti-Müllersk hormon bruges som indikator for menopause?

- Et litteraturstudium



Af Anne Schøler og Kirstine Damhus
Forskningstræningshold 51

Vejleder: Morten Bondo

Indholdsfortegnelse

Forside		1
Indholdsfortegnelse		2
Introduktion		3
Formål		3
Metode		4
Resultater		5
	<i>Studier der sammenligner måling af AMH med måling af FSH og AFC</i>	5
	<i>Studier der undersøger om "decline-rate" forbedre AMH's evne til at forudsige menopause</i>	8
Diskussion		11
	<i>Sammenfatning af diskussionen</i>	17
Kliniske implikationer		17
Konklusion		18
Referenceliste		19
Appendix		20

Introduktion

I praksis oplever vi en stigende efterspørgsel fra kvinder, der ønsker vished i forhold til om de er i overgangsalderen. Henvendelsen kan bunde i bekymringer for symptomer, der kan skyldes både menopause-gener, men også være tegn på underliggende alvorlig sygdom. Det kan også være forespørgsler fra kvinder, der anvender hormonel-antikonception, og har et ønske om ophør med dette, såfremt de kan få vished for, at de er gået i overgangsalderen. Herudover kan det dreje sig om fertilitetsspørgsmål, typisk for at få en vurdering af, om det fortsat er muligt at kunne få børn.

Menopausen er tidspunktet for den sidste menstruation. Menopausen kan først fastlægges et år efter den sidste menstruation (1) I Danmark er medianalderen ved menopausen 51,4 år (1), men med store individuelle forskelle.

Perioden omkring menopausen, klimakteriet, er for mange kvinder turbulent. 85% af kvinderne oplever gener i varierende grad grundet fald i koncentrationen af det kvindelige kønshormon, østrogen (1). Udover symptomer som hedeture, tørre slimhinder og blødningsforstyrrelser er klimakteriet også relateret til øget forekomst af flere alvorlige sygdomme, som bryst- og tarmkræft, osteoporose og kardiovaskulær lidelse. Derudover findes i tiden omkring menopausen en øget risiko for neurologisk og psykologisk lidelse (2)

FSH (follikelstimulerende hormon) som i dag bruges af nogle praktiserende læger som led i bestemmelsen af menopausen fluktuerer enormt i perimenopausen, og kan derfor være svær at bruge klinisk (3). I danske retningslinjer findes der generelt ikke indikation for udredning med bl.a. blodprøver for kvinder over 45 år med typiske klimakterielle gener. Dette begrundes med, at måling af FSH-niveauet netop er behæftet med for stor usikkerhed, og også fordi FSH kan svinge meget i løbet af kvindens cyklus, og således være endnu sværere at vurdere, især når menstruationerne bliver uregelmæssige (1).

Anti-Müllersk hormon (AMH) anvendes i fertilitetsbehandling som udtryk for æg-reserven. AMH dannes i de antrale follikler i æggestokkene, og antallet af follikler er således relateret til niveauet af AMH (4). Forskere mener, at der er et mere eller mindre fastsat interval mellem sidste menstruation og ophør af naturlig fertilitet på ca. 10 år, forudgået af en periode med aftagende fertilitet (5). På denne baggrund menes AMH at kunne bidrage i vurderingen af menopausetidspunkt. AMH har de senere år været genstand for flere studiers søgen efter brugbar viden i jagten på et redskab til mere præcist at forudsige menopausetidspunktet på. Fordelene ved at bruge AMH er også, at AMH er relativt stabil gennem hele menstruationscyklus, og derfor kan AMH måles på et vilkårligt tidspunkt (4).

At kunne forudsige en kvindes alder ved menopausen ville være et virkelig brugbart værktøj i den kliniske hverdag, når vi fx skal behandle og guide vores patienter i forhold til bl.a. fertilitet, kontraception, blødningsforstyrrelser og hormonbehandling.

Formål

At undersøge, om AMH kan bruges som indikator for snarlig menopause.

Såfremt der findes evidens for at brug AMH som indikator for menopause, giver det så mening at bruge denne undersøgelse i almen praksis i det danske samfund?

Metode

Vi har lavet et litteraturstudie med søgning i PubMed.

Den 25.8.2021 søgte vi på:

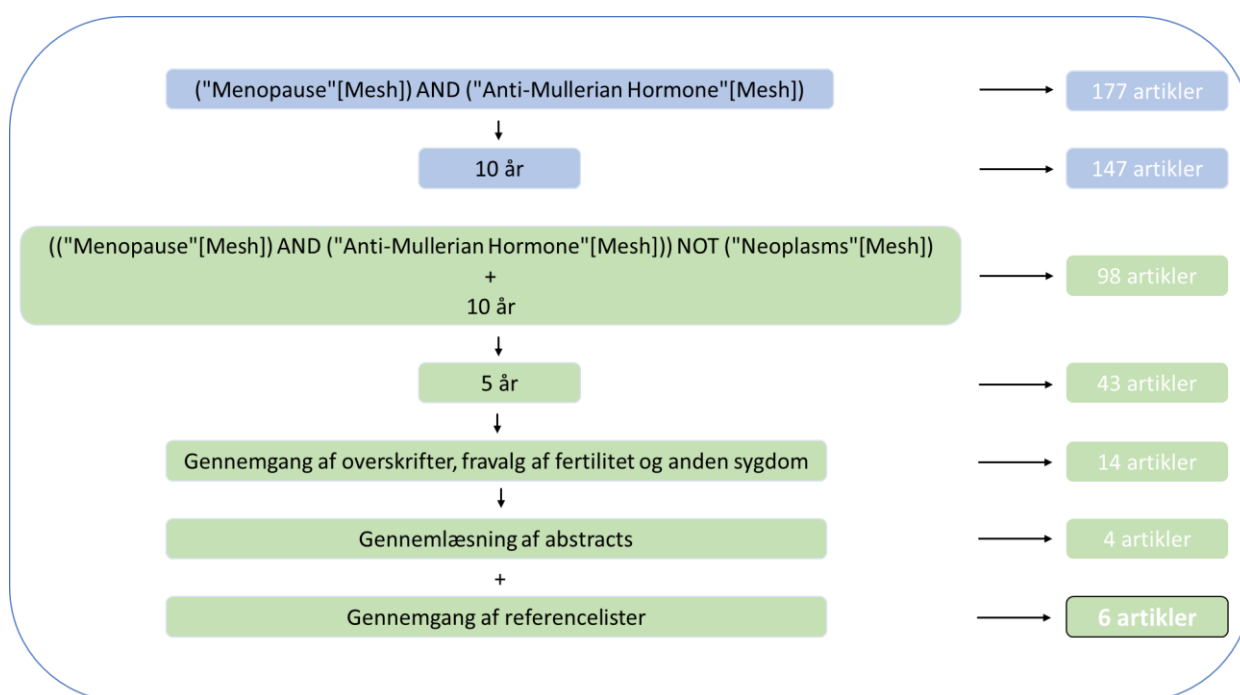
("Menopause"[Mesh]) AND ("Anti-Mullerian Hormone"[Mesh])

Dette gav 177 hits. Efter indskrænkning til de seneste 10 år fik vi 147 hits.

Ved gennemgang af overskrifter fandt vi, at mange studie havde fokus på cancer, og vi lavede derfor en ny søgning:

((("Menopause"[Mesh]) AND ("Anti-Mullerian Hormone"[Mesh])) NOT ("Neoplasms"[Mesh]))

Denne søgning gav 129 hits, hvilket vi først indskrænkede til 10 år (98 hits) og efterfølgende 5 år, hvilket efterlod os med 43 artikler. Vi fravalgte artikler, der omhandlede anden sygdom samt reproduktion/fertilitet, da dette ikke var formålet med denne opgave. Vi fandt ved gennemlæsning af overskrifterne frem til 14 artikler. Vi læste abstracts på de 14 artikler, og fandt 4 artikler relevante for vores studie. Ved gennemgang af referencelister fandt vi yderligere 2 relevante artikler, hvilket gav os 6 artikler, som vi har inkluderet i dette litteraturstudium.



Resultater

Oversigt over de inkluderede artikler findes i appendix 1.

Studier der sammenligner måling af AMH med måling af FSH og AFC

“Antimullerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women’s Health Across the Nation” af Finkelstein et al (4)

I studiet undersøger forfatterne om AMH-målinger kan bruges til at forudsige, om menopausen indtræder indenfor 12, 24 eller 36 måneder, målt med en ny og mere følsom AMH-assay. Herudover sammenlignes AMH med FSH i forhold til at kunne forudsige menopause.

I alt 3302 amerikanske kvinder i alderen 42-45 blev inddraget i undersøgelsen fra 1996-98. De inkluderede kvinder skulle have haft minimum 1 menstruation over de sidste 3 måneder.

Ved studiets start blev der anvendt interview, spørgeskema, antropometriske målinger samt taget blodprøver. Kvinderne blev fulgt indtil menopause (12 måneders amenoré) med serielle blodprøver uden nærmere angivet tidsinterval, men gerne årligt. Blodprøverne blev taget fastende på cyklusdag 2-5 og målte udover AMH også FSH, østradiol og Inhibin B. Ved afslutningen af studiet var 1537 gået i overgangsalderen og indgår således i de statistiske beregninger.

Den gennemsnitlige tid til menopause, fra indtræden i studiet, var 57 +/- 38 måneder, men med racemæssige forskelle.

Finkelstein et al finder, at AMH-niveauet er umålelig i 14% af prøverne indsamlet 12-24 måneder før menopausen, 25 % af prøver 0-12 måneder før menopause og i hele 42% af prøver indsamlet 0-12 måneder efter menopausen.

Studiet finder en sammenhæng mellem AMH og menopause, hvor en lavere AMH-værdi er associeret med en højere risiko for menopause. Sammenlignes AMH med FSH finder studiet, at AMH er en statistisk signifikant bedre prædikator end FSH efter hhv. 24 og 36 måneder (p-værdi <0,05).

Der opstilles en model, hvor kvinderne deles i 3 aldersgrupper, og ud fra forskellige AMH-værdier beregnes sandsynligheder for, hvornår menopausen kan forventes (tabel 4, fra artiklen).

Table 4. Probabilities of Reaching the FMP Within Specified Time Periods by AMH Level, Stratified by Age

Age Groups	AMH (pg/mL)	12 Months		24 Months		36 Months				
		Prob	95% CI	Prob	95% CI	Prob	95% CI			
<48 y	<10	0.51	0.44	0.58	0.65	0.58	0.72	0.78	0.72	0.85
	10 to <25	0.22	0.11	0.35	0.48	0.34	0.64	0.71	0.57	0.85
	25 to <50	0.12	0.04	0.22	0.25	0.13	0.37	0.52	0.38	0.66
	50 to <100	0.09	0.03	0.15	0.20	0.11	0.30	0.39	0.28	0.51
	100 to <200	0.05	0.02	0.09	0.12	0.05	0.19	0.28	0.18	0.38
	200 to <400	0.02	0.00	0.04	0.05	0.02	0.08	0.16	0.10	0.22
48 to <51 y	400+	0.02	0.01	0.04	0.03	0.02	0.05	0.06	0.04	0.09
	<5	0.67	0.62	0.72	0.82	0.78	0.87	0.90	0.86	0.93
	5 to <10	0.43	0.30	0.58	0.77	0.64	0.88	0.87	0.76	0.96
	10 to <25	0.40	0.30	0.51	0.66	0.56	0.77	0.87	0.79	0.94
	25 to <50	0.23	0.15	0.33	0.51	0.39	0.64	0.74	0.63	0.86
	50 to <100	0.19	0.11	0.28	0.45	0.34	0.57	0.69	0.59	0.79
≥51 y	100 to <200	0.10	0.05	0.16	0.25	0.16	0.34	0.45	0.35	0.55
	200+	0.01	0.00	0.03	0.06	0.02	0.09	0.17	0.11	0.23
	<2	0.82	0.78	0.86	0.94	0.91	0.96	0.98	0.96	0.99
	2 to <5	0.67	0.54	0.80	0.88	0.79	0.96	0.95	0.89	1.00
	5 to <10	0.72	0.60	0.85	0.87	0.78	0.96	0.95	0.88	1.00
	10 to <25	0.53	0.42	0.64	0.75	0.65	0.85	0.90	0.82	0.97
	25 to <50	0.35	0.22	0.48	0.65	0.52	0.78	0.88	0.78	0.96
	50 to <100	0.23	0.12	0.36	0.48	0.34	0.62	0.71	0.58	0.84
	100+	0.10	0.05	0.17	0.24	0.15	0.33	0.44	0.33	0.55

Probabilities (and 95% CI) were generated by bootstrapping (3000 repetitions). Probability of not reaching the FMP in the specified period can be calculated as 1 minus the probability listed above.
AMH, antimullerian hormone (pg/mL); CI, confidence interval; FMP, final menstrual period.

Studiet undersøger desuden sandsynligheden for at gå i menopause inden for 12, 24 eller 36 måneder ved AMH-værdi på <10 pg/mL og >100 pg/mL. Den positive prædiktive værdi (PPV) for at gå i menopause inden for 12 måneder hvis AMH er <10 stiger i takt med alderen. For kvinder under 48 år er sandsynligheden for at gå i menopause inden for 12 måneder hvis AMH er <10 51 %, for kvinder i aldersgruppen 48-51 og over 51 år er den hhv. 63 og 79 %. PPV øges til henholdsvis 78%, 89% og 97% når intervallet stiger til 36 mdr.

Omvendt, hvis AMH er >100 er den PPV for ikke at gå i menopause inden for 12 måneder hhv. 97 %, 96 % og 90 % for kvinder på <48, 48-51 og >51 år.

De konkluderer ud fra ovenstående, at menopausen ud fra alder og AMH kan forudsiges indenfor et vindue på 12-24 måneder hos kvinder i sen-fertil-alder.

”Does anti-Müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort study” af Depmann et al (5)

I dette studie bestående af 3 forskellige kohorter af i alt 155 kvinder, som ved udgangspunktet vurderes at have regelmæssige menstruationer og være fertile i alder 21-46 år, undersøges, hvorvidt en enkelt måling af AMH kan bruges til at forudsige tidspunktet for menopause. Desuden sammenlignes dette med den prognostiske værdi for FSH og AFC (antral follicle count).

Ved starttidspunktet (1992-2001) blev AMH og FSH målt. Kvinderne fik desuden foretaget vaginal ultralyd mhp. at tælle antal antrale follikler. Ved follow-up (2009 og 2013) fik kvinderne et spørgeskema med henblik på menopause status. I løbet af undersøgelsen, som fulgte kvinderne over 14 år (median), nåede 81 kvinder menopausen.

Studiet finder, at kun alder og AMH havde en prognostisk værdi i forhold til forudsigelsen af menopausetidspunkt. Efter justering for alder viste AMH sig at være en selvstændig faktor med en HR 0,70 (95%CI 0,56-0,86), p-værdi < 0,001.

Dog viser det sig, at jo ældre kvinderne er, jo mindre prædiktiv værdi kan tillægges AMH, samt at forudsigelse af menopausetidspunktet på baggrund af alders-specifikke AMH-niveauer mangler præcision.

”Anti-müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and risk of menopause within 5 years” af Kim et al (3)

Kim et al undersøger AMH, antral follicle count (AFC) og FSH's evne til at forudsige menopausetidspunkt. Studiepopulationen er 426 kvinder fra CARDIA¹ kohorten i alderen 39-45 år, der blev fulgt i 5 år. 13% af kvinderne gik i perioden i menopause.

Cardia-kohorten består af engelske og amerikanske kvinder rekrutteret fra 1985-1986. Kim et al bruger data fra kvinderne fra år 15 (2001-2002) og frem. Kvinderne skulle have minimum 1 ovarie, ikke være gravide og have fået målt AMH, FSH, og AFC ved undersøgelse i 2002-2003.

Kim et al finder, at sammenlignet med FSH og AFC, så er kun AMH en signifikant prædiktør for menopause. Grundet den lave sandsynlighed for menopause hos yngre (34-39 årige) kvinder kan AMH ikke bruges som

¹ The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study

prædikator i denne aldersgruppe. Ingen kvinder med en AMH > 2,0 ng/dl (ng/mL²) gik i menopause inden for 5 år.

For kvinder i aldersgruppen 45-49 år gik 60 % af kvinder med en umålelig lav AMH-koncentration i menopause inden for 5 år. Dette resultat var sammenligneligt for kvinder, der ikke brugte perorale antikonceptiva samt havde regelmæssig menstruation.

Kim et al laver en model, der viser sandsynligheden for at gå i menopause inden for 5 år (figur 2 fra artiklen). Sammenhængen mellem alder, AMH-koncentration og sandsynlighed for menopause er logaritmisk, hvilket peger på, at selv en lille stigning fra umålelig lav AMH til 0,5 ng/dl (ng/ml²) signifikant mindsker sandsynligheden for menopause. Modellen viser dog, at uanset hvor lav en AMH-måling en kvinde har, er sandsynligheden for at gå i menopause for en kvinde i 30'erne lav. Samt at uanset hvor høj en AMH-måling en kvinde har, så er sandsynligheden for at gå i menopause som 50-årig høj.

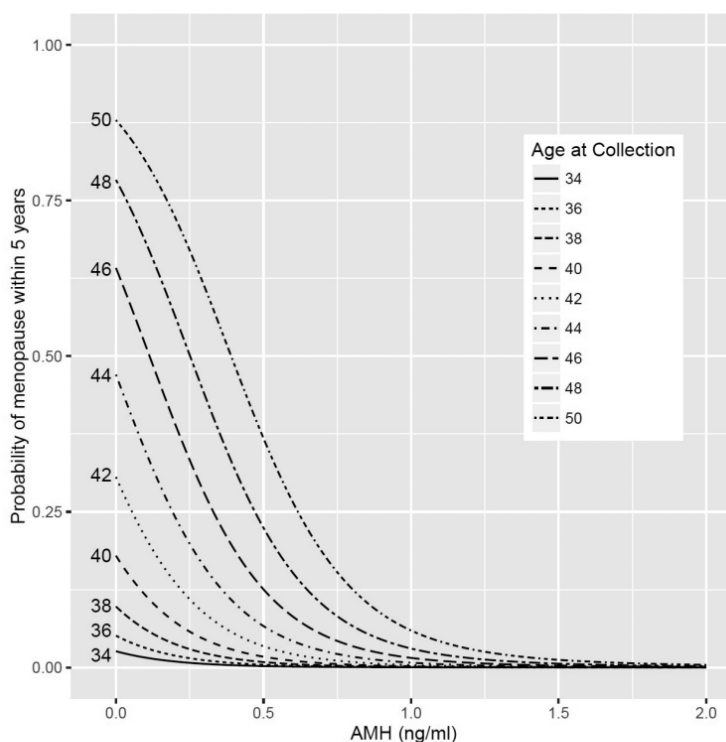
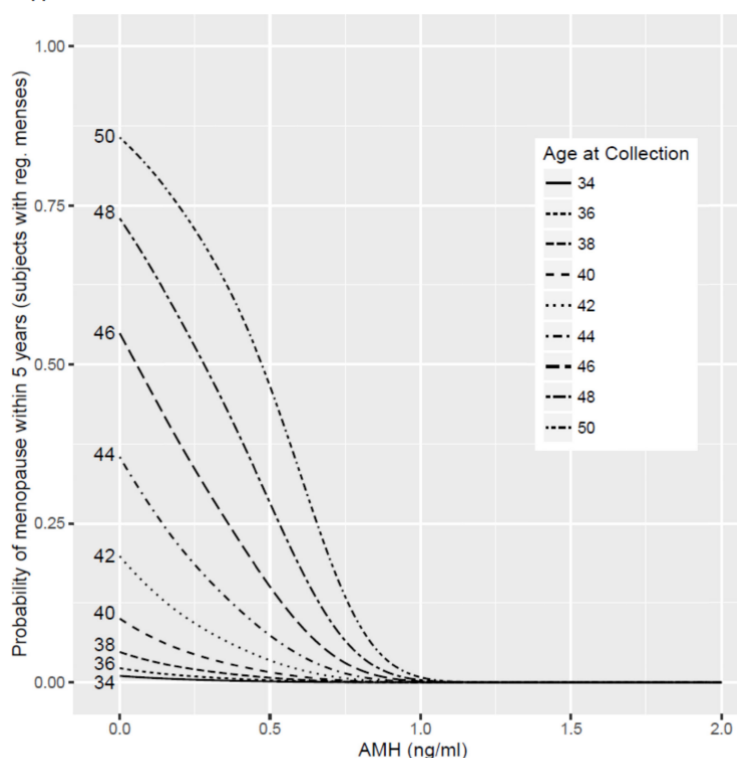


Figure 2.
Probability of menopause within 5 years by age and anti-Müllerian hormone (AMH) concentration based on logistic regression models. Lower limit of AMH detection is 0.09 ng/dl.

Kurven er sammenlignelig hos kvinder der ikke bruger perorale antikonceptiva, men ændres signifikant hvis der kun kigges på kvinder med regelmæssig menstruation (appendix figur 1, fra artiklen).

² Vi mener ikke der er anvendt de korrekte enheder, se diskussionsafsnittet for en uddybning

Appendix



Appendix Figure 1.
Probability of menopause within 5 years for women with regular menses.

Modellen for forudsigelse af menopause baseret på alder alene blev signifikant bedre ved tilføjelsen af AMH, men yderligere tilføjelse af FSH eller AFC gjorde ikke modellen signifikant bedre. Disse resultater er sammenlignelige hos kvinder, der ikke brugte perorale antikonceptiva samt kvinder med regelmæssig menstruation.

[Studier der undersøger om AMH "decline-rate" forbedre AMH's evne til at forudsige menopause](#)

"Improving Prediction of Age at Menopause Using Multiple Anti-Müllerian Hormone Measurements: the Tehran Lipid-Glucose Study" af Tehrani et al (6)

959 kvinder i alderen 20-50 år fra "the Tehran Lipid-Glucose study" blev inkluderet i dette studie. De fik målt AMH ved indtræden i undersøgelsen samt hvert 3. år. Til dette studie er målinger ved 3. og 6. besøg brugt, sv. ca. 6 års intervaller. Forskerne beregner herfra en årlig "decline-rate" for AMH og regner på, om denne model er bedre til at forudsige menopause i modsætning til en enkelt AMH-måling.

Deltagerne blev fulgt i gennemsnitligt 14 år, og i denne periode nåede 529 kvinder overgangsalderen, sv.t. 71% af populationen.

Analyse af AMH "decline-rate" i forhold til alder viste, at AMH falder hurtigere for kvinder under 40 år end for kvinder over 40 år.

AMH "decline-rate" blev inkorporeret i en model for forudsigelse af menopausetidspunktet. Modellens diskriminationsevne blev forbedret fra 70% (95% CI: 67%-71%) til 78% (95% CI: 75% - 80%) sammenlignet

med modellen med en enkel AMH-måling (c-indeks³). Resultatet var lige netop statistisk signifikant med p-værdi 0,035. Median forskel mellem faktisk og beregnet alder for menopause var for den første model med en enkelt AMH-måling -0,48 år, og denne værdi faldt til -0,21 år for modellen, der inkluderede "decline-rate".

Den beregnede medianalder for menopause ud fra modellen, der inkluderede alder, AMH og årlig AMH "decline-rate" var 50,8 år. Den faktiske gennemsnitlige alder for menopause for kvinder i dette studie var 51 år.

"Can menopause prediction be improved with multiple AMH measurements? Results from the prospective Doetinchem Cohort Study" af de Kat et al (7)

I dette kohortestudie undersøger de Kat et al, hvorvidt individuelle AMH "decline-rates" kan bedre forudsige menopausetidspunkt sammenlignet med en enkelt måling af AMH. De Kat et al inkluderer 2434 kvinder i alderen 36 +/- 8 år fra Doetinchem-kohorten, der består af hollandske mænd og kvinder, der blev fulgt i ca. 20 år fra 1987, med opfølgingsbesøg hver 5. år. Opfølgingsbesøgene bestod af spørgeskema, antropometriske målinger og blodprøver. Ved studieafslutning var 53 % af kvinderne postmenopausale.

Sammenholdes alle kvindernes AMH-måling ses, at både variabiliteten i AMH-niveauer samt AMH-niveauer falder jo tættere på menopausen, kvinder kommer uafhængigt af alder.

Hver enhed (ng/mL) lavere AMH-niveau var associeret med en 23% højere risiko for forekomsten af menopause inden for samme "follow-up" periode.

de Kat et al finder ikke, at en tilføjelse af AMH "decline-rate" til modellen øger dens diskriminationsevne sammenholdt med AMH alene. C-indekset var identisk i begge modeller på 0,70 (8) (95% CI, 0,68-0,72).

Individuelt er både AMH-niveau og "decline-rate" af AMH signifikante prædiktorer for forekomsten af menopause, men når både AMH-niveau og "decline-rate" inkluderes i en model, er kun AMH-niveauet en signifikant prædiktor.

Hvis modellen aldersopdeles, ses der dog hos de 25-årige, at tilføjelse af AMH "decline-rate" til AMH-modellen øger C-indekset fra 0,64 til 0,69. Denne effekt genfindes ikke ved andre aldersgrupper.

Sensitivitetsanalyse med brug af data fra de 1526 kvinder, der var ikke-rygere og ikke benyttede perorale antikonceptiva, ændrede ikke på resultaterne.

"Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone" af Gohari et al (2)

Gohari et al undersøger, om individualiserede AMH "decline-rates" kan forudsige en kvindes alder ved menopause. Gohari et al er et kohortestudie af 266 kvinder i alderen 20-50 år, som følges i gennemsnitligt 6,5 år med gennemsnitlige opfølgingsintervaller på 3 år. Ved opfølgningerne blev der foretaget fysisk

³ C-indeks: værdier >0,7 indikerer en god model, værdier >0,8 indikerer en stærk model

undersøgelse, interview og taget blodprøve. Kun kvinder med regelmæssig menstruation og med påvist naturlig fertilitet blev inkluderet. 23,7 % sv.t. 63 kvinder var gået i menopausen ved studiets afslutning.

For kvinder, der i løbet af studiet gik i menopause ("postmenopausal"), faldt gennemsnit AMH-måling fra baseliniveau på 0,22 ng/mL til 0,05 ng/mL ved menopausetidspunktet. For kvinder, der ikke gik i menopause ("regelmæssig cyklus"), faldt niveau af AMH fra 3,22 ng/mL ved baseline til 1,36 ng/mL ved den sidste vurdering.

Sammenlignes kvinder over 41 i "postmenopausal"-gruppen og "regelmæssig cyklus"-gruppen ses, at ved både baseline og første follow-up havde kvinderne i "postmenopausal"-gruppen en signifikant lavere AMH-koncentration sammenlignet med "regelmæssig cyklus"-gruppen. Alderen 41 år er valgt, da der ikke var kvinder, der gik i menopause før 41-års alderen.

Forfatterne finder, at det relative fald i AMH-niveau⁴ ikke er konstant igennem de reproduktive år, og at det relative fald i AMH-niveau var størst blandt de ældste deltagere.

Figur 3 fra artiklen viser variabilitet inden for tre aldersgrupper (20-30 år, 30-40 år og 40-50 år). Der ses stor individuel variabilitet i AMH-kurverne, som indikerer, at AMH "decline-rates" ikke følger et specifikt mønster selv indenfor en afgrænset aldersgruppe. Den observerede heterogenitet er statistisk signifikant⁵.

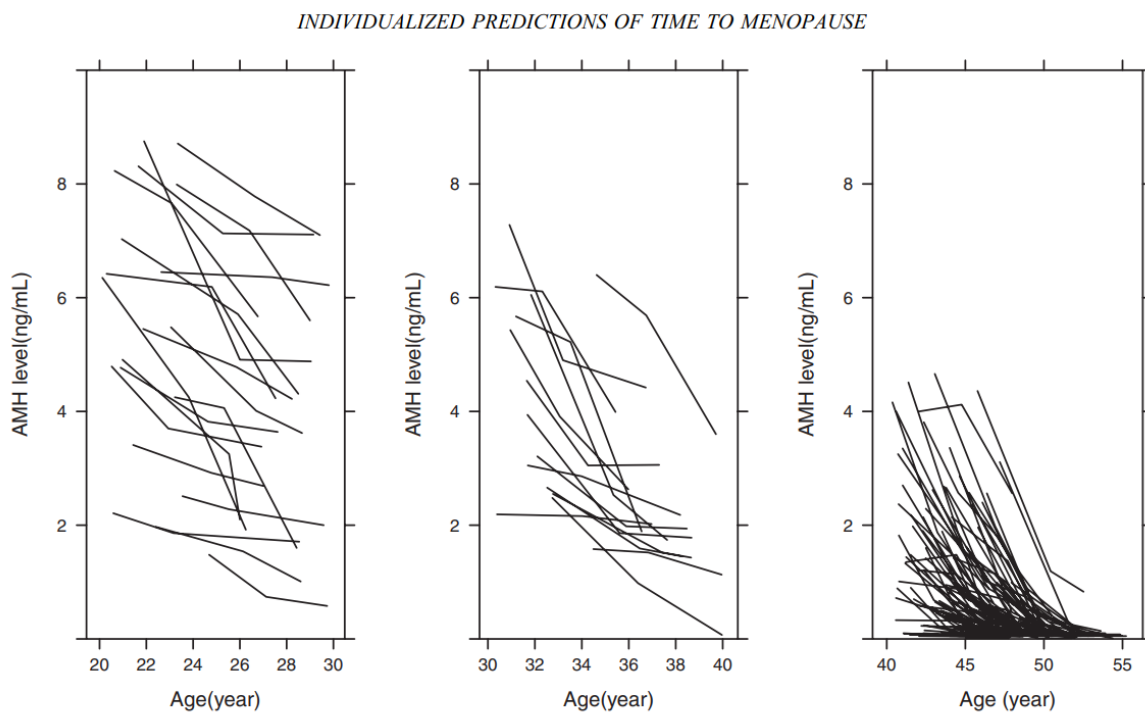


FIG. 3. Changes in AMH concentration level across time for women in different age groups. Each broken line is depicted using multiple (at most three in here) AMH measurements for every woman. From these plots, we see a clear heterogeneity in the pattern of AMH decline over time. This indicates that AMH trajectories of women do not follow a particular pattern even within each age group. The observed heterogeneity is supported by the significant variance of woman-specific effect in the linear mixed model ($P < 0.001$). AMH, antimüllerian hormone.

⁴ forskellen mellem to på hinanden følgende målinger af AMH, divideret med referencen

⁵ Underbygges af "significant variance of woman-specific effects in the linear mixed model ($P < 0.001$)".

En "shared random-effects joint model" blev brugt til at beregne individuelle forudsigelser, og denne model finder, at lavere AMH og højere alder er signifikante prognostiske faktorer for menopause.

De finder ikke, at BMI er associeret med AMH eller tid til menopause.

Som udtryk for hvor præcise forudsigelserne er, beregnes "area under the curve (AUC)" score, hvor en høj score er udtryk for få falsk positive resultater. Modellen var bedst til at forudsige sandsynligheden for menopause indenfor hhv. 3, 4 og 5 år for yngre kvinder. I takt med, at kvinderne blev ældre, blev modellen mere usikker.

Modellen er brugt på 6 kvinder i forsøget (figur 4 fra artiklen), og illustrerer sammenhængen mellem alder, AMH-niveau, AMH "decline-rate" og "survival probability" (sandsynligheden for regelmæssig menstruation).

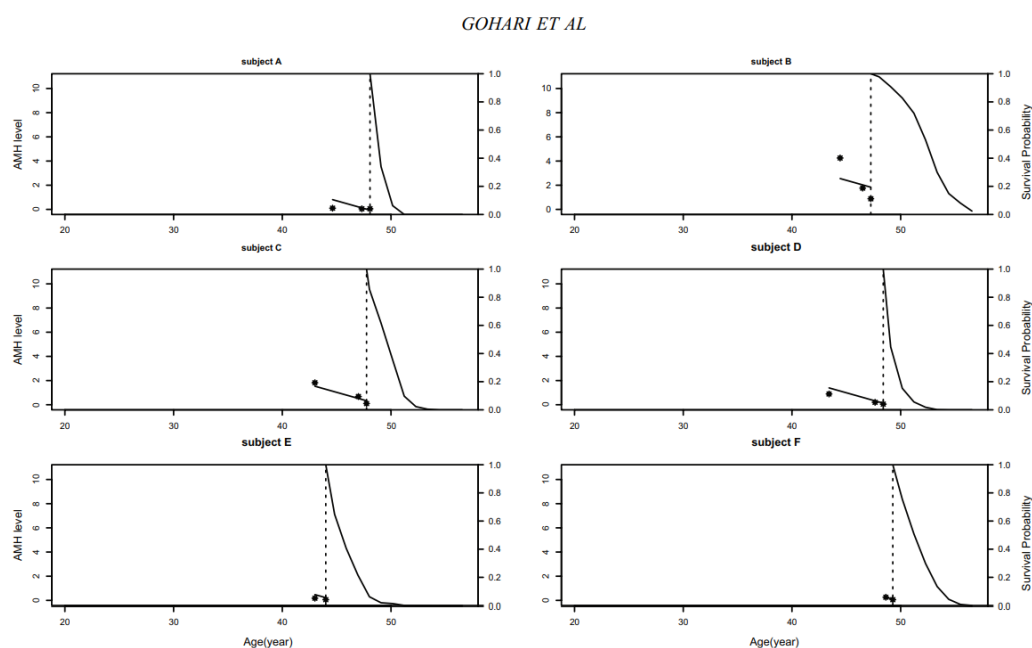


FIG. 4. Predicting regular menstruation by the shared random-effects joint model for six randomly selected women. The AMH profile of each woman is presented at the left. The left y axis of plots indicates the AMH level, and the right y axis of the respective indicates the probability of regular menstruation. AMH levels for the participant A are lower than those for the participant B (at the same age), translating to a lower probability of regular menstruation. The last observed AMH levels for the women C and D are approximately identical, but their likelihoods of menopause are different. AMH, antimüllerian hormone.

Diskussion

Kohortestudier

Alle vores studier er kohorte-studier. Kohorte-studier er et undersøgelsesdesign, hvor man følger en gruppe patienter med en given sygdom/tilstand over et givent tidsrum med hensyn til et givent effektmål. Det er vigtigt, at både sygdommen og effektmålene er klart definerede, og at patienterne bliver fulgt så længe, at de kan nå at udvikle effektmålet (9).

I vores tilfælde er vores kohorte alle kvinder med naturligt fald i AMH-niveau, og vores effektmål er menopause.

Kohortestudier kan være både prospektive og retrospektive. Retrospektive undersøgelser er generelt mindre tidskrævende og billigere end de prospektive, da alle oplysningerne foreligger ved undersøgelsens start. De retrospektive undersøgelser er dog ofte begrænsede af manglende oplysninger om relevante

faktorer fx tobaks- eller alkoholforbrug, da data oprindeligt ikke er blevet indsamlet med den specifikke undersøgelse for øje. En stor, veldesignet prospektiv kohorteundersøgelse med komplet opfølgning giver de mest troværdige oplysninger (9).

Af vores studier er Finkelstein et al samt Depmann et al prospektive studier. Dog er Depmann et al en pooling af 3 mindre kohorter. Kim et al, Tehrani et al, de Kat et al og Gohari et al er alle retrospektive studier baseret på eksisterende kohorter. Tehrani et al og Gohari et al benytter samme kohorte, men troværdigheden af de to studier er meget forskellig. Se senere for en nærmere uddybning af dette.

Måling af AMH

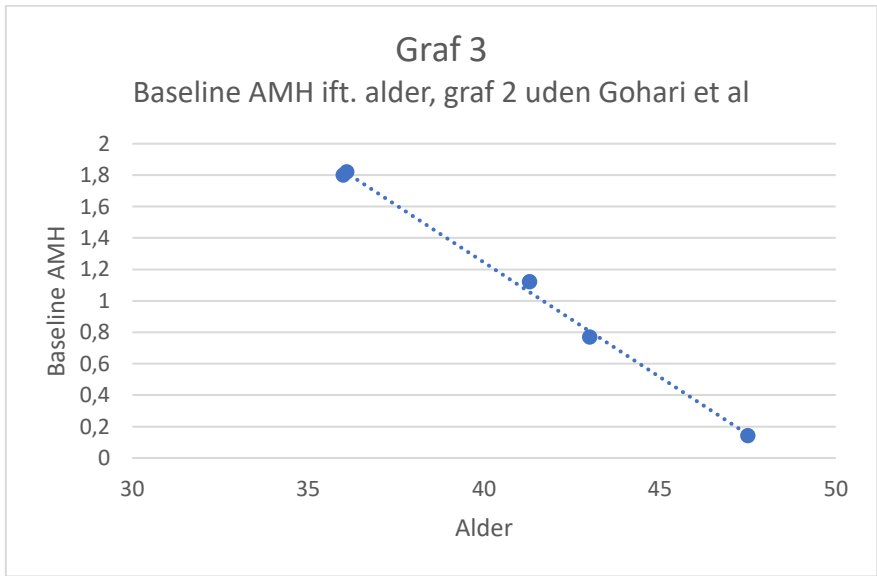
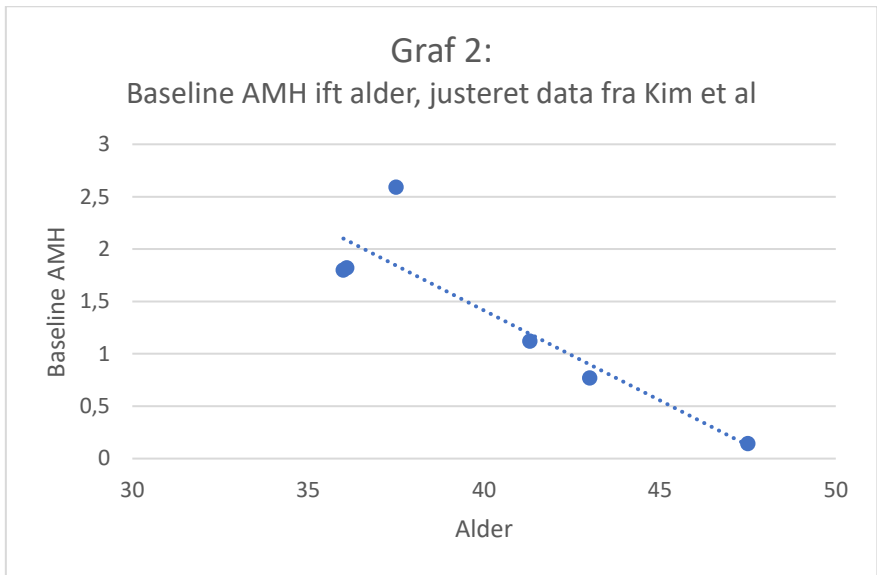
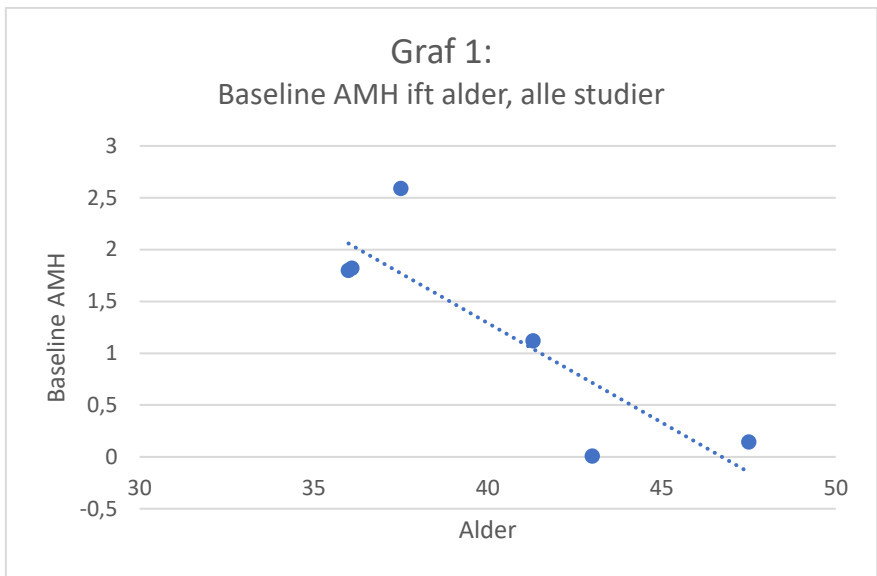
Med tiden er måleudstyret til detektion af AMH blevet bedre og mere præcist. I tidligere studier har apparater til AMH-måling nogle gange ikke været i stand til at måle AMH-koncentrationen selv hos regelmæssigt menstruerende kvinder, hvor man vil forvente en højere AMH-koncentration. Dette er også tilfældet i vores studier. Bl.a. hos Kim et al hvor AMH hos 57 ud af 369 kvinder er umålelig lav på trods af, at ikke alle disse kvinder er postmenopausale. Dette medfører større usikkerhed omkring resultaterne. Jo nyere studie, jo mere forbedres "limit of detection", hvorfor det må forventes med tiden, at kunne komme mere præcise målinger og dermed beregninger.

Kim et al skiller sig ud ved at anvende en anden enhed for AMH-koncentrationen. Både ved baseline-måling af AMH og ved "limit of detection" anvender studiet ng/dl. De resterende studier anvender picogram/ml til "limit of detection" samt ng/ml til baseline AMH-koncentration.

Ved vores egen omregning af enhederne ligger Kim et al en faktor 10 under, når det kommer til værdier for "limit of detection" sammenlignet med de øvrige studier, og ved baseline AMH-måling ligger Kim et al en faktor 100 under de øvrige studier. Dette har selvsagt undret os.

Dog ses 3 grafer i artiklens appendix, hvor Kim et al også anvender den mere brugte enhed, ng/ml. De steder i artiklens tekst, hvor der refereres til disse grafer, anvendes dog den anden enhed, ng/dl, hvorfor vi må antage, at enheden anvendt i artiklens tekst er fejlagtig. Hvis dette er tilfældet, så elimineres de forskelle, vi ellers finder ved konvertering af enhederne.

Hvis man kigger på baseline AMH-målingerne fra alle artikler, så følger koncentrationen studiepopulationernes gennemsnitsalder i lineær sammenhæng (se graf 1). Kim et al følger også denne linje, hvis vi forudsætter, at der er lavet fejl i enheden (se graf 2). Dog falder baseline AMH-koncentration i Gohari et al udenfor linjen (se graf 3), men denne studiepopulation (the Tehran lipid-glucose study) er den samme som indgår i Tehrani et al, og som følger linjen flot. Tehrani et al har 959 deltagere, og Gohari et al har kun inddraget 266 kvinder grundet begrænsede økonomiske midler, hvorfor vi må forudsætte, at der er et selektionsbias.



Follow-up tid, effektmål og AMH-måling i forskellige aldersgrupper

For at kunne generalisere fra en undersøgelses resultater er det vigtigt, at gruppen er veldefineret og repræsentativ. Desuden at opfølgningen er så lang, at der er mulighed for, at et rimeligt antal tilfælde af de definerede effektmål opnås (9). Desuden må det forventes, at jo større studiepopulation desto mere signifikante resultater.

De forskellige studier inkluderer kvinder i forskellige aldersgrupper. De tre studier der sammenligner AMH med FSH har ældre deltager (+ 41 år) end de tre studier der laver "decline-rates". Dette giver god mening, da studierne der sammenligner AMH med FSH primært interesserer sig for værdier af AMH og FSH i perioden før menopausetidspunktet, og få kvinder går i menopause før de er 41 år. Dette betyder dog, at resultaterne ikke er ekstrapolerbare til kvinder, der går i menopause før 41-års alderen. Da menopausetidspunktet varierer meget fra kvinde til kvinde, vil et datagrundlag på kun 81 og 55 kvinder for hhv. Depmann et al og Kim et al give meget få kvinder der går tidligt og sent i menopause, hvilket gør de statistiske beregninger i disse grupper mere usikre. Kim et al har desuden ingen kvinder, der går i menopause efter 49-års alderen i deres kohorte, og da gennemsnitsalderen for menopausetidspunktet i USA er 51 år (3) er deres kohorte ikke repræsentativ

Studierne der undersøger "AMH decline-rates" har en yngre population med en gennemsnitsalder på ca. 36-37 år. Gohari et al inkluderer kvinder i et bredt aldersspektrum, fra 20-50 år, men følger dem kun i 6,5 år og opnår derfor også kun at 23,7 % går i menopause. Det må antages, at de 23,7% er kvinder der går relativt tidligt i menopause, og at der er meget begrænset data for kvinder der går sent i menopausen, hvilket er en svaghed for studiet.

Tehrani et al og de Kat et al har mange års opfølgning (14 år og 20 år), og oplever, at hhv. 71% og 53% af kvinderne går i menopause. Finkelstein et al har egentlig 3302 deltager, men vælger kun at lave statistiske beregninger på de kvinder (1537) der er gået i menopause.

Tehrani et al finder, at AMH "decline-rate" for kvinder under 40 år er hurtigere end for kvinder over 40 år. Dette resulterer i, at tilføjelsen af AMH "decline-rate" til modellen har mindre betydning hos kvinder over 40 år end for kvinder under 40 år. Der er dog fortsat en signifikant forbedret model også for kvinder over 40 år. I lighed med dette finder de Kat et al, at tilføjelse af AMH "decline-rate" kun bedrer modellen hos de 25-årige og ikke for kvinder over 25 år. Gohari et al, der ikke sammenligner med en model uden "decline-rate", finder, at deres model også er mest præcis blandt yngre kvinder, bl.a. fordi variabiliteten af AMH-målingerne aftager med alderen. Depmann et al finder også at AMH's prædiktive egenskaber bliver dårligere i takt med, at kvinden bliver ældre.

Recall Bias

Alle studierne benytter sig af spørgeskemaer, hvor kvinderne selv skal rapportere, hvornår de sidst havde menstruation, hvorefter forskerne så fastlægger menopausetidspunkt. Dog fastlægger studierne menopausetidspunktet forskelligt, se appendix 1.

Nogle kvinder vil dog registrere sidste blødning for tidligt, fx pga. blødningsophør, ikke som følge af menopause, men pga. sekundær amenoré forårsaget af fx stress, lav kropsvægt, hyperprolaktinæmi mm. Andre kvinder vil opleve det modsatte, og fejltolke en postmenopausal blødning grundet fx udiagnosticeret urogenital lidelse som en del af de uregelmæssige menstruationer i perimenopausen. Således risikeres det, at kvinden angiver en for sen dato for sidste menstruation. Op mod 10% af kvinder vil opleve

postmenopausal blødning, men for en stor dels vedkommende vil dette formentlig først ske i så god afstand til selve menopausen, at der ikke er fare for, at disse blødninger fejltolkes som en menstruation. (4) Begge scenarier giver dog en vis usikkerhed omkring resultaterne, som det ikke er muligt at tage højde for i beregningerne.

Studiernes design stiller således store krav til kvindernes evne til at huske og gengive dato for sidste blødning korrekt. Således er der stor risiko for recall bias, og intervallet mellem spørgeskemaerne spiller en stor rolle. I Tehrani et al, Kim et al, de Kat et al og Gohari et al kan der gå op til 5 år siden sidste menstruation og næste spørgeskema, og i Depmann et al, hvor kvinderne er blevet inkluderet 1992-2001, men først har svaret på spørgeskema i 2008-10 og igen 2012-13, giver det helt op til 18 års interval. Dog taler gennemsnitsalderen ved inklusion i studiet imod, at dette skulle gælde for en stor del af populationen. Finkelstein et al har benyttet sig af årlige kontroller, hvilket må antages at mindske recall bias.

Frafald

Antallet af personer, der er forsvundet fra studiet, skal sættes i relation til studiets størrelse. Hvis under 5 % af deltagerne er forsvundet, så er risikoen for bias minimal. Men er over 20 % af deltagerne forsvundet, så er der stor risiko for, at resultaterne ikke er troværdige (9).

I alle studierne ses frafald, men forfatterne har i varierende grad gjort rede for karakteristika af de forsvundne kvinder.

Kim et al finder, at der er en overvægt at sorte blandt de ekskluderede kvinder, men de havde lignende alder, AMH-koncentration, BMI samt andel af rygere og peroral antikonceptiva-brugere.

Depmann et al finder, at 18,5 % af de inkluderbare kvinder gik tabt ved follow-up. De var statistisk signifikant yngre end studiepopulationen. Derudover blev 28% af de tilbageværende 216 kvinder ekskluderet grundet brug af hormoner, eller fordi de var opereret i underlivet.

Gohari et al finder 1265 mulige kvinder ud fra deres kohorte, men grundet begrænsede ressourcer medtages kun 266. De skriver, at baselinekarakteristika var sammenlignelige for hele gruppe og i den udvalgte kohorte. Som beskrevet tidligere kan vi dog se, at baseline AMH falder uden for kurven (se graf 1-3) sammenlignet med de andre studier i denne opgave inklusiv Tehrani et al, der bruger samme kohorte, hvilket må forårsage undren og overvejelser om, at der alligevel er et selektionsbias.

De Kat et al har >75% deltagelse i hver follow-up runde, men angiver ikke data for de deltager, der gik tabt ved follow-up. De refererer blot til et andet studie. Finkelstein et al beskriver heller ikke karakteristika for de kvinder der faldt fra.

Tehrani et al angiver karakteristika for studiepopulationen ved baseline samt ved 3. og 6. follow-up. Ved 3. follow-up er alle studiedeltagerne fortsat medvirkende, men ved 6. follow-up er der et frafald på 226 kvinder. Data for kvinder der er tabt ved follow-up er ikke beskrevet i artiklen, og det er således uvist om nogen af disse kvinder er faldet fra fordi de er gået i menopause, eller det skyldes reelt frafald.

Regelmæssig/uregelmæssig menstruation og naturlig fertilitet

Gohari et al, Depmann et al og Tehrani et al inkluderer kun kvinder med regelmæssig menstruation, og som har bevist naturlig fertilitet.

Finkelstein et al og Kim et al inkluderer også kvinder med uregelmæssig menstruation, og de Kat et al nævner ikke uregelmæssig menstruation som et eksklusionskriterie. Det må derfor antages, at de også er inkluderet.

Kim et al sammenholder fundene i studiet med beregninger lavet kun for kvinder, der var regelmæssigt menstruerende. De finder, at antallet af kvinder med en umålelig lav AMH i aldersgruppen 45-49 år, der gik i menopause inden for 5 år, ikke ændres, hvis der kun kigges på kvinder med regelmæssig menstruation. Men den logaritmiske model for sammenhængen mellem AMH-koncentration og sandsynligheden for at gå i menopause indenfor 5 år ændres signifikant, hvis der kun kigges på kvinder med regelmæssig menstruation.

Da vi kan se, at uregelmæssig menstruation ændrer på resultaterne, og at mange af studierne ikke inkluderer denne gruppe, kan vi på baggrund af studierne i denne opgave ikke konkludere noget i forhold til kvinder med uregelmæssig menstruation.

Genetiske og miljømæssige faktorer af betydning for menopause

Studier viser, at en kombination af genetiske og miljømæssige faktorer er ansvarlig for individuelle variationer i menopausealder. Data viser dog modsatte fund i forhold til nogle miljøfaktorer, inklusiv effekten af livsstilsfaktorer og hormonel antikonception på den reproduktive levealder og alder for naturlig menopause. Dog ses en klar sammenhæng med rygning, hvor aktuel rygning i høj grad er relateret til tidligere menopause (6). Derudover finder et studie af Nelson et al (10), som sammenligner europæiske og kinesiske kvinder, en signifikant forskel i AMH-niveau blandt disse forskellige etniciteter.

Skemaet herunder viser, hvordan studierne i denne opgave forholder sig til rygning, etnicitet, brug af peroral antikonceptiva samt BMI.

	Ryging	Etnicitet	Peroral antikonceptiva (OC)	BMI
Finkelstein et al	Inddrages i de første modeller, og finder ikke, at rygning bidrager individuelt til forudsigelse af menopause. Medtages derfor ikke i den endelige multivariable model	Inddrages i de første modeller, og finder ikke at etnicitet bidrager individuelt til forudsigelse af menopause. Medtages derfor ikke i den endelige multivariable model	Ekskluderer brugere af OC	Justerer for BMI, idet de finder, at BMI har en lille signifikant betydning for menopause-tidspunktet
Depmann et al	Justerer for rygning	Forholder sig ikke til dette	Ekskluderer brugere af OC	Måler på BMI, men justerer ikke for dette
Kim et al	Finder, at 20 % er rygere, men der justeres ikke for dette i modellerne	Har ca. 50% hvide og 50% sorte deltagere, justerer ikke for etnicitet i beregningerne. Overvægt af sorte blandt de ekskluderede kvinder	Inkluderet i studiet. Resultaterne for alle kvinder var sammenlignelige med kvinder, der ikke brugte OC	Flertallet af studiedeltagerne var overvægtige, men der justeres ikke for dette i modellerne
Tehrani et al	Justerer for rygning	Forholder sig ikke til dette	Ekskluderer brugere af OC	Måler på BMI, men justerer ikke for det
De Kat et al	33% af deltagerne var rygere. Justerer for rygning i modellerne	Forholder sig ikke til dette	33% af deltagerne brugte OC. Justerer for dette i modellerne	Forholder sig ikke til dette
Gohari et al	Forholder sig ikke til dette	Forholder sig ikke til dette	Ekskluderer brugere af OC	Finder ikke, at BMI er associeret med AMH eller tid til menopause

Sammenfatning af diskussionen.

Studier der sammenligner måling af AMH med måling af FSH og AFC

De 3 studier (Finkelstein et al, Kim et al og Depmann et al), der sammenligner AMH's evne til at forudsige menopause sammenlignet med FSH og AFC, er alle enige. AMH er en signifikant bedre prædikator for menopause sammenlignet med FSH og AFC.

FSH svinger i løbet af en kvindes cyklus, og derfor er det vigtigt, at denne prøve tages på fast tidspunkt i kvindens cyklus, hvilket alle studier gør på relevant vis. Så dette er ikke en forklaring på, hvorfor AMH er overlegen. Kim et al finder, at der er en U-formet sammenhæng mellem menopause og FSH, hvor både høje og lave niveauer af FSH var associeret med menopause, hvilket kan være en forklaring på, hvorfor FSH er svær at bruge som målestok.

Studier der undersøger om "decline-rate" forbedrer AMH's evne til at forudsige menopause

2 studier (Tehrani et al og de Kat et al) undersøger, om konsekutive målinger af AMH bedrer den prognostiske værdi sammenlignet med tidligere studier, hvor der kun anvendtes en baseline AMH. Men studierne konkluderer forskelligt. Tehrani et al finder, at tilføjelsen af en AMH "decline-rate" bedrer modellen, mens de Kat et al ikke finder, at dette er tilfældet.

Tehrani et al har en mindre population (959 mod 2434) end de Kat et al, og selvom Tehrani et al finder, at modellen forbedres vha. flere AMH-målinger, er deres p-værdi på 0,035 således kun lige signifikant. Studierne har begge en lang follow up tid med henholdsvis 14 og 20 år. Og for begge studier er gældende, at en stor andel af kvinderne undergår menopause i løbet af follow-up-tiden (henholdsvis 71% og 53%).

Som mulig årsag til forskellen i konklusionen kan bl.a. nævnes, at Tehrani et al har taget blodprøver med AMH-måling hvert 3. år mod de Kat et al, der kun måler hvert 5. år. Måske det således er muligt at individualisere "decline-rate" mere præcist, og derved opnå et positivt resultat. Dog skal Tehrani et al's positive fund valideres yderligere ved flere studier, især den høje p-værdi taget i betragtning.

Gohari et al laver også en model, hvor flere AMH-målinger danner basis for beregning af en decline-rate, og laver herved en model for forudsigelse af menopausetidspunkt. Men de sammenligner ikke denne model med en model beregnet ud fra baseline, hvorfor dette studie ikke kan anvendes til at konkludere på, hvorvidt "decline-rates" forbedrer den prognostiske værdi.

Kliniske implikationer

Ovenstående gennemgang viser, at AMH *kan* bruges som indikator for menopause, men giver det så mening, at bruge denne undersøgelse i almen praksis i det danske samfund?

Vores udgangspunkt for opgaven var, at vi ofte sidder overfor kvinder som ønsker et her-og-nu svar på om de er gået i overgangsalderen, så hvad siger studierne om brugen af AMH på denne måde?

Ingen af studierne finder, at vi kan tage en enkelt måling af AMH og derved med sikkerhed sige, om en kvinde er i overgangsalderen. Den artikel der kommer tættest på svaret er Finkelstein et al, der med deres model på baggrund af en enkelt AMH-måling samt alder estimerer risikoen for menopause inden for hhv. 12, 24 og 36 måneder.

Resultaterne for modellen lavet af Tehrani et al er opstillet i tabel 3 (Appendix 2) i artiklen, men her ses, at referenceintervallet for menopausealderen varierer 9-12 år når man nærmer sig menopausetidspunktet.

Gohari et al finder, at deres model er bedst til at forudsige menopause inden for hhv. 3, 4 og 5 år, og Kim et al kigger også på risikoen for menopause inden for 5 år.

Modellen lavet af Depmann et al er ikke klinisk anvendelig på den måde den er beskrevet i artiklen, og desuden skriver de, at usikkerheden bliver større i takt med at menopausetidspunktet nærmer sig. De Kat et al beskriver ikke deres models evne til at forudsige menopause, blot at modellen ikke bedres af tilføjelse af AMH "decline-rate".

Så selvom studierne ser sig i stand til at forudsige menopausetidspunktet, er det svært at skulle bruge disse tal i rådgivningen af en specifik kvinde. Vi mangler klare cut-off-værdier, og det virker ikke til, at disse findes. Således vil det ikke aktuelt være muligt at tage en blodprøve på en kvinde, og konkludere om, hvorvidt de symptomer hun oplever er menopauserelaterede. I bedste tilfælde kan man måske udelukke det, hvis AMH er tilpas høj – men hvor høj?

Derudover tager flere af studierne ikke hensyn til de forskellige livsstilsfaktorer, der formodes at kunne påvirke menopausetidspunktet. Samtidig har studierne kun få kvinder der går hhv. sent og tidligt i menopause inkluderet, hvilket generelt gør resultaterne svære at overføre til hele befolkningen.

Studierne tager også kun i varierende grad højde for uregelmæssig menstruation. En tilstand der ses hyppigt hos danske kvinder, hvor op til 20% af kvinder i den fertile alder, især de helt unge samt de perimenopausale kvinder, oplever perioder med uregelmæssige blødninger (11). Kun halvdelen af studierne inkluderede kvinder med uregelmæssig menstruation, herunder Kim et al der sammenligner hele studiepopulationen med kun de kvinder, der er regelmæssigt menstruerende, og finder signifikant forskellige resultater. På baggrund af dette må det antages, at resultaterne for de studier der kun medtager kvinder med regelmæssig menstruation ikke kan ekstrapoleres til kvinder med uregelmæssig menstruation, hvilket igen gør resultaterne mindre generaliserbare.

Konklusion

At der er en sammenhæng mellem menopausetidspunkt og AMH, synes forskerne at kunne blive enige om. Men hvor god AMH er til præcist at forudsige menopausetidspunkt er mere diskutabelt. I de studier vi har inddraget, står det klart, at AMH er FSH overlegen mht. at kunne forudsige menopausetidspunkt. Det er mindre klart om modellerne forbedres ved at tilføje en AMH "decline-rate", da studierne har modsatrettede resultater.

Der er flere faktorer, som gør brugen af AMH problematisk. I forhold til vores formål, er det især den manglende præcision og her-og-nu anvendelse af en AMH-måling, der er utilstrækkelig, og vi kan derfor på den foranliggende data ikke anbefale brugen af AMH i almen praksis i Danmark for nuværende.

Dog har AMH fortsat en rolle i forhold til fertilitetsspørgsmål, men dette går ud over denne opgaves formål.

Der er behov for yderligere studier, hvor mere præcist måleudstyr og større populationer forhåbentlig kan føre til mere præcise forudsigelser af menopausetidspunktet, og mere specifik vejledning for den individuelle kvinde.

Referencer

1. Lægehåndbogen. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/>. [Online]
2. Gohari, Reza, et al. Individualized predictions of time to menopause using multiple measurements of antimüllerian hormone. *The Journal of The North American Menopause Society*. No. 8. Vol. 23 2016, s. 839-845.
3. Kim, Catherine, et al. Anti-Müllerian hormone, follicle stimulating hormone, antral follicle count, and the risk of menopause within 5 years. *Maturitas*. August 2017, s. 18-25.
4. Finkelstein, Joel S., et al. Antimüllerian Hormone and Impending Menopause in Late Reproductive Age: The Study of Women's Health Across the Nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. April 2020, 105 (4), s. 1862-1871.
5. Depmann, M., et al. Does Anti-müllerian hormone predict menopause in the general population? Results of a prospective ongoing cohort. *Human Reproduction*. 31, 13. Maj 2016, 7, s. 1579-1587.
6. Tehrani, Fahimeh Ramezani, et al. Improving Prediction of Age at Menopause Using Multiple Anti-Müllerian Hormone Measurements: the Tehran Lipid-Glucose Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Maj 2020, 105(5), s. 1589-1598.
7. de Kat, Annelien C., et al. Can Menopause Predictions Be Improved With Multiple AMH Measurements? Results From the Prospective Doetinchem Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. November 2019, 104(11), s. 5024-5031.
8. Statistics How To. <https://www.statisticshowto.com/c-statistic/>. [Online]
9. Andersen, Inger Bak og Matzen, Peter. *Evidensbaseret Medicin*. 4. s.l. : Gads Forlag, 2014. s. 63-64, 175-181.
10. Nelson, Scott M, et al. Ethnic discordance in serum anti-Müllerian hormone in healthy women: a population study from China and Europe. *Reproductive Biomedicine Online*. Marts 2020, 40 (3), s. 461-467.
11. gyncph. <https://www.gyncph.dk/pros.htm>. [Online]

Appendix 1

Forfatter	Årstal	Studie design	Land	Deltager antal	Alder v. start	Follow-up	Blpr. Interval	AMH Limit of detection (pg/mL)	Definition af menopause	Mean age of menopause	Antal deltagere der "opnåede" menopause	AMH ved baseline (ng/mL)
Studier der sammenligner måling af AMH med måling af FSH og AFC												
Finkelstein et al.	2020	Prospektiv longitudinelt kohorte studie (SWAN)	USA	1537 (3302)	42-52 (47,5 +/- 2,6)	Til alle kvinder nåede menopause	Årlig	1,85	FMP	57 +/- 38 mdr efter studie start	Alle	0,142
Depmann et al	2015	Prospektivt kohorte studie (3 kohorter)	Holland	155	41,63 +/- 3,39	14	Kun ved baseline	26	12 mdr efter FMP	50,0 (35,5-56,5)	37,5 % (81)	1,12 +/- 1,31
Kim et al.	2017	Kohorte studie (CARDIA)	USA	426	43 (39-45)	10 år	5 år	0,2	Selvrapporeret (inden for 12 mdr efter FMP)	?	13 % (55)	0,0077 ?
Studier der undersøger om "decline-rate" forbedre AMH's evne til at forudsige menopause												
Tehrani et al.	2020	Kohorte studie (Tehran Lipid-Glucose study)	Iran	959	36	14	6 år	?	FMP	51	71 % (529)	1,8
de Kat et al.	2019	Kohorte studie (Doetinchem Cohort Studie)	Holland	2434	36,1 +/- 8,1	20 år	5 år	1,8	FMP	51 (49-53)	53 % (1298)	1,82
Gohari et al.	2016	Kohorte studie (Tehran Lipid and Glucose study)	Iran	266	20-50 (37,55)	6,5 år	3 år	6	12 mdr efter FMP	50 (41-56)	23,7 % (63)	2,59

Table 3. Predicted median of age at menopause according to arbitrary amounts of AMH and percentiles of annual AMH decline rate

Percentiles of Annual AMH Decline Rate	Age, y						
	20	25	30	35	40	45	50
AMH, ng/dL							
0.1							
P5%	37.08 (32.25-39.78)	40.01 (34.81-42.93)	43.18 (37.56-46.33)	46.59 (40.53-49.99)	50.28 (43.74-53.95)	54.26 (47.20-58.22)	58.55 (50.94-62.82)
P25%	36.24 (31.52-38.88)	39.11 (34.02-41.96)	42.20 (36.71-45.28)	45.54 (39.62-48.86)	49.14 (42.75-52.73)	53.03 (46.13-56.90)	57.23 (49.78-61.40)
P50%	34.77 (30.25-37.31)	37.52 (32.64-40.26)	40.49 (35.22-43.44)	43.69 (38.01-46.88)	47.15 (41.02-50.59)	50.88 (44.26-54.59)	54.91 (47.77-58.91)
P75%	32.95 (28.67-35.36)	35.56 (30.93-38.15)	38.37 (33.38-41.17)	41.41 (36.02-44.43)	44.69 (38.87-47.95)	48.22 (41.95-51.74)	52.04 (45.27-55.84)
P95%	28.88 (25.12-30.99)	31.16 (27.11-33.44)	33.63 (29.25-36.08)	36.29 (31.57-38.94)	< 40	< 45	< 50
0.5							
P5%	38.48 (33.47-41.29)	41.52 (36.12-44.55)	44.81 (38.98-48.08)	48.35 (42.06-51.88)	52.18 (45.39-55.99)	56.31 (48.98-60.42)	60.76 (52.86-65.20)
P25%	37.61 (32.72-40.35)	40.58 (35.30-43.54)	43.79 (38.10-46.99)	47.26 (41.11-50.71)	51.00 (44.37-54.72)	55.03 (47.88-59.05)	59.39 (51.66-63.72)
P50%	36.08 (31.39-38.72)	38.94 (33.87-41.78)	42.02 (36.55-45.09)	45.34 (39.45-48.65)	48.93 (42.57-52.50)	52.80 (45.94-56.66)	56.98 (49.57-61.14)
P75%	34.20 (29.75-36.69)	36.90 (32.10-39.60)	39.82 (34.64-42.73)	42.97 (37.38-46.11)	46.38 (40.34-49.76)	50.04 (43.54-53.70)	54.00 (46.98-57.94)
P95%	29.97 (26.07-32.16)	32.34 (28.13-34.70)	34.90 (30.36-37.45)	37.66 (32.76-40.41)	40.64 (35.35-43.61)	< 45	< 50
1.0							
P5%	40.30 (35.06-43.24)	43.49 (37.84-46.67)	46.93 (40.83-50.36)	50.65 (44.06-54.34)	54.65 (47.55-58.64)	58.98 (51.31-63.28)	63.65 (55.37-68.29)
P25%	39.39 (34.27-42.27)	42.51 (36.98-45.61)	45.87 (39.91-49.22)	49.50 (43.06-53.11)	53.42 (46.47-57.32)	57.65 (50.15-61.85)	62.21 (54.11-66.74)
P50%	37.80 (32.88-40.55)	40.79 (35.48-43.76)	44.01 (38.29-47.22)	47.50 (41.32-50.96)	51.25 (44.59-54.99)	55.31 (48.12-59.34)	59.69 (51.92-64.04)
P75%	35.82 (31.16-38.43)	38.65 (33.63-41.47)	41.71 (36.29-44.76)	45.01 (39.16-48.30)	48.58 (42.26-52.12)	52.42 (45.60-56.24)	56.57(49.21-60.69)
P95%	31.39 (27.31-33.68)	33.87 (29.47-36.35)	36.55 (31.80-39.22)	39.45 (34.32-42.33)	42.57 (37.03-45.67)	45.94 (39.96-49.29)	< 50
1.5							
P5%	42.22 (36.72-45.30)	45.56 (39.63-48.88)	49.16 (42.77-52.75)	53.05 (46.15-56.92)	57.25 (49.80-61.42)	61.78 (53.74-66.28)	66.67 (57.99-71.53)
P25%	41.26 (35.89-44.27)	44.53 (38.73-47.77)	48.05 (41.80-51.55)	51.85 (45.11-55.63)	55.95 (48.67-60.03)	60.38 (52.53-64.79)	65.16 (56.68-69.91)
P50%	39.59 (34.44-42.48)	42.72 (37.16-45.84)	46.10 (40.10-49.47)	49.75 (43.28-53.38)	53.69 (46.70-57.60)	57.93 (50.40-62.16)	62.52 (54.39-67.08)
P75%	37.52 (32.64-40.26)	40.49 (35.22-43.44)	43.69 (38.01-46.88)	47.15 (41.02-50.59)	50.88 (44.26-54.59)	54.91 (47.76-58.91)	59.25 (51.54-63.57)
P95%	32.88 (28.60-35.28)	35.48 (30.87-38.07)	38.29 (33.31-41.08)	41.32 (35.94-44.33)	44.59 (38.79-47.84)	48.12 (41.86-51.63)	51.92 (45.17-55.71)
2.0							
P5%	44.22 (38.47-47.44)	47.72 (41.51-51.20)	51.49 (44.79-55.25)	55.57 (48.34-59.62)	59.96 (52.16-64.34)	64.71 (56.29-69.43)	> 65
P25%	43.22 (37.60-46.37)	46.64 (40.57-50.04)	50.33 (43.78-54.00)	54.31 (47.25-58.27)	58.61 (50.98-62.88)	63.24 (55.02-67.86)	> 65
P50%	41.47 (36.07-44.49)	44.75 (38.93-48.01)	48.29 (42.01-51.81)	52.11 (45.33-55.91)	56.23 (48.92-60.34)	60.68 (52.79-65.11)	> 65
P75%	39.30 (34.19-42.17)	42.41 (36.89-45.50)	45.76 (39.81-49.10)	49.39 (42.96-52.99)	53.29 (46.36-57.18)	57.51 (50.03-61.71)	62.06 (53.99-66.59)
P95%	34.44 (29.96-36.95)	37.16 (32.33-39.88)	40.11 (34.89-43.03)	43.28 (37.65-46.44)	46.70 (40.63-50.11)	50.40 (43.84-54.08)	54.39 (47.31-58.35)
2.5							
P5%	46.32 (40.29-49.70)	49.98 (43.48-53.63)	53.94 (46.92-57.87)	58.20 (50.63-62.45)	62.81 (54.64-67.39)	> 65	> 65
P25%	45.27 (39.38-48.57)	48.85 (42.50-52.41)	52.72 (45.86-56.56)	56.89 (49.49-61.04)	61.39 (53.40-65.87)	> 65	> 65
P50%	43.43 (37.78-46.60)	46.87 (40.77-50.29)	50.58 (44.0054.27)	54.58 (47.48-58.56)	58.90 (51.24-63.20)	63.56 (55.29-68.20)	> 65
P75%	41.16 (35.81-44.17)	44.42 (38.64-47.66)	47.94 (41.70-51.43)	51.73 (45.00-55.50)	55.82 (48.56-59.89)	60.24 (52.40-64.63)	> 65
P95%	36.07 (31.38-38.71)	38.93 (33.86-41.77)	42.01 (36.54-45.07)	45.33 (39.44-48.64)	48.92 (42.56-52.49)	52.79 (45.92-56.64)	56.97 (49.56-61.12)
3.0							
P5%	48.51 (42.20-52.05)	52.35 (45.54-56.17)	56.49 (49.15-60.62)	60.96 (53.03-65.41)	65.79 (57.23-70.59)	> 65	> 65
P25%	47.42 (41.25-50.88)	51.17 (44.51-54.90)	55.22 (48.03-59.24)	59.59 (51.83-63.93)	64.30 (55.94-68.99)	> 65	> 65
P50%	45.49 (39.58-48.81)	49.09 (42.71-52.68)	52.98 (46.09-56.84)	57.17 (49.73-61.34)	61.69 (53.67-66.20)	> 65	> 65
P75%	43.12 (37.51-46.26)	46.53 (40.48-49.92)	50.21 (43.68-53.87)	54.18 (47.14-58.14)	58.47 (50.86-62.74)	63.10 (54.89-67.70)	> 65
P95%	37.79 (32.87-40.54)	40.77 (35.47-43.75)	44.00 (38.28-47.21)	47.48 (41.31-50.95)	51.24 (44.57-54.98)	55.29 (48.10-59.33)	59.67 (51.91-64.02)
3.5							
P5%	50.81 (44.20-54.52)	54.84 (47.70-58.84)	59.17 (51.48-63.49)	63.86 (55.55-68.52)	> 65	> 65	> 65
P25%	49.67 (43.21-53.29)	53.59 (46.62-57.51)	57.84 (50.31-62.06)	62.41 (54.29-66.97)	> 65	> 65	> 65
P50%	47.65 (41.45-51.13)	51.42 (44.73-55.18)	55.49 (48.27-59.54)	59.88 (52.09-64.25)	64.62 (56.22-69.34)	> 65	> 65