

# Elecsys® $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II

## Immunoassay zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung von $\beta$ -Amyloid (1-42) in humanem Liquor (CSF)

### Indikation

Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, die mit kognitiven Funktionsstörungen und Verhaltensstörungen einhergeht. Sie stellt die häufigste Form der Demenz dar und macht 50 – 60 % der Fälle aus.<sup>1</sup>

Die Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid und Tau gilt als eines der frühesten Anzeichen der pathologischen Kaskade der Alzheimer-Krankheit und findet bereits Jahrzehnte vor dem Einsetzen der Symptome statt.<sup>2,3,4</sup>

Das Peptid  $\beta$ -Amyloid entsteht bei der Verarbeitung der extrazellulären Domäne des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), die durch die proteolytische Aktivität der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen vermittelt wird. In einem gesunden Gehirn wird  $\beta$ -Amyloid in den extrazellulären Raum freigesetzt und wirkt als negativer Modulator der synaptischen Stärke.<sup>5</sup> Bei der Alzheimer-Krankheit ist die Prozessierung des APP gestört, was zu einem Überschuss oder einer verringerten Clearance von  $\beta$ -Amyloid-Protein und schließlich zu einer Anhäufung von extrazellulären  $\beta$ -Amyloid-Plaques führt.<sup>3</sup>

Es gibt derzeit zwei Methoden zur Messung von  $\beta$ -Amyloid: die Messung von Biomarkern in Liquor (CSF) und die Bestimmung von Amyloid mittels Positronen-Emissions-Tomografie (PET).

In der Vergangenheit konnte die Diagnose der Alzheimer-Krankheit häufig erst nach dem Tod gestellt werden. Dies hat sich in den letzten Jahren zwar verbessert, jedoch werden viele Patienten nach wie vor erst dann diagnostiziert, wenn ihre Alzheimer-Krankheit ein fortgeschrittenes Stadium erreicht hat. In vielen Ländern gibt es noch keine klaren Empfehlungen für die Diagnose von Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) und Alzheimer, und die Diagnose basiert hauptsächlich auf den klinischen Folgen der Krankheit, die sich durch erste Anzeichen und Symptome äußern.<sup>6</sup>

Die im Jahr 2018 von der NIA-AA (National Institute of Aging – Alzheimer's Association) herausgegebenen Forschungsleitlinien stellen in Bezug auf die Definition und Diagnose der Alzheimer-Krankheit einen Paradigmenwechsel dar. Darin legte die NIA-AA fest, dass die mit der Alzheimer-Krankheit einhergehenden

neuropathologischen Veränderungen, die Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid Protein und Tau, die durch Biomarker nachgewiesen werden, eine klare Unterscheidung zu anderen dementiellen Erkrankungen zulässt.<sup>7</sup>

### Verwendungszweck

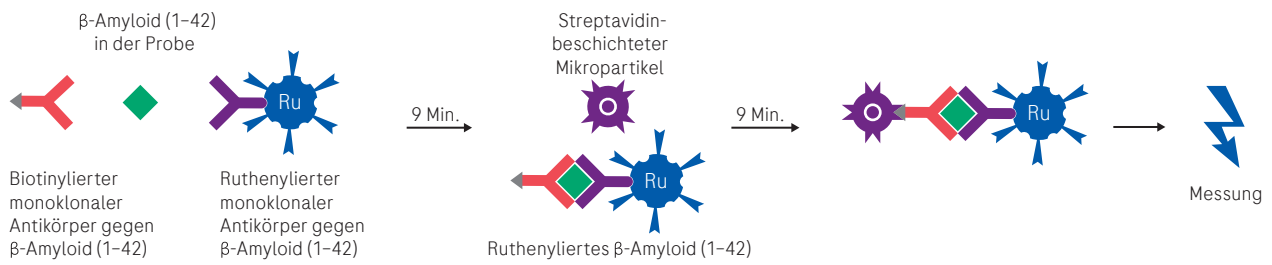
Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II (AB42 2) ist ein Electrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung des Proteins  $\beta$ -Amyloid (1-42) in humanem Liquor (CSF).<sup>8</sup>

1. Der Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II-Test wurde für Erwachsene mit kognitiven Störungen entwickelt, die auf eine Alzheimer-Krankheit und andere Ursachen für kognitive Störungen getestet werden. Ein Ergebnis oberhalb des Cut-off-Werts entspricht einem negativen Amyloid-PET-Befund. Ein negativer  $\beta$ -Amyloid-PET-Befund zeigt keine oder nur wenige neuritische Plaques und ist mit einer neuropathologischen Diagnose der Alzheimer-Krankheit zum Zeitpunkt der Bildaufnahme nicht vereinbar. Bei einem negativen PET Befund ist die Wahrscheinlichkeit niedriger, dass die kognitive Störung eines Patienten auf der Alzheimer-Krankheit beruht.<sup>8</sup>

2. Der Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II-Test wird in Kombination mit dem Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF- oder dem Elecsys® Total-Tau CSF-Test zur Bestimmung des Quotienten bei erwachsenen Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung verwendet, die auf die Alzheimer-Krankheit und andere Ursachen kognitiver Beeinträchtigung untersucht werden sollen. Ein positives und negatives CSF-Ergebnis korrelieren mit einem positiven bzw. negativen Amyloid-PET-Befund.<sup>8</sup>

3. Der Elecsys®  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II-Test wird allein oder in Kombination mit dem Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF- oder dem Elecsys® Total-Tau CSF-Test zur Bestimmung des Quotienten bei erwachsenen Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung verwendet, um Patienten zu identifizieren, mit einem geringeren versus höheren Risiko für einen kognitiven Verfall. Die Veränderung eines klinischen Scores ist über einen Zeitraum von 2 Jahren definiert.<sup>8</sup>

Testprinzip: zweistufiger Sandwich-Assay; Gesamtdauer des Tests: 18 Minuten



### 1. Inkubation (9 Minuten):

30 µl\* oder 50 µl\*\* Probe wird mit einem biotinylierten monoklonalen für beta-Amyloid (1-42) spezifischen Antikörper (21F12) und einem ruthenylierten monoklonalen, für beta-Amyloid (1-42) spezifischen Antikörper (3D6) inkubiert und bilden einen Sandwich-Komplex.

### 2. Inkubation (9 Minuten):

Nach Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln werden die Immunkomplexe über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden.

### 3. Messung:

Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell/ProCell M entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mittels Photomultiplier gemessen. Die Signalstärke verhält sich proportional zur Analytkonzentration in der Probe.

\* Auf cobas® e 801 / cobas® e 402 Modul

\*\* Auf cobas® e 411 Analyzer, cobas® e 601 / cobas® e 602 Modul

## Elecsys® beta-Amyloid (1-42) CSF II-Test

	cobas® e 601 / cobas® e 602 Modul cobas® e 411 Analyzer	cobas® e 801 Modul cobas® e 402 Modul
Testdauer	18 Minuten	
Testprinzip	Sandwich-Assay	
Kalibration	2-Punkt	
Rückführbarkeit	Diese Methode wurde gegen die drei zertifizierten Referenzmaterialien (CRMs) ERM®-DA480/IFCC, ERM®-DA481/IFCC und ERM®-DA482/IFCC standardisiert.	
Probenmaterial	Liquor	
Probenvolumen	50 µl	30 µl
Haltbarkeit im Gerät	28 Tage	16 Wochen
Messbereich	150 – 2.500 pg/ml Definiert durch die Bestimmungsgrenze und das Maximum der Masterkurve. Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze werden als < 150 pg/ml angegeben. Werte oberhalb des Messbereichs werden als > 2.500 pg/ml angegeben.	
Unterer Messbereich <sup>a)</sup>	LoB: 50 pg/ml; LoD: 100 pg/ml; LoQ: 150 pg/ml	
Zwischenpräzision	cobas® e 601 / cobas® e 602 Modul 3,6 – 9,2% (186 – 2.083 pg/ml) cobas® e 411 Analyzer 4,1 – 7,0% (178 – 2.278 pg/ml)	cobas® e 801 Modul 1,2 – 5,9% (764 – 2.290 pg/ml) cobas® e 402 Modul 1,2 – 2,0% (757 – 2.132 pg/ml)

a) LoB = Erfassungsgrenze, LoD = Nachweisgrenze, LoQ = Bestimmungsgrenze (20% VK)

# Klinische Leistung des Elecsys® $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II-Tests

## Übereinstimmung mit visuellen Amyloid-PET-Befunden

Die Übereinstimmung der Testergebnisse der Liquor-Biomarker mit visuellen Amyloid-PET-Werten wurde mit Proben von 277 Patienten aus der BioFINDER Kohorte mit subjektiven kognitiven Defiziten (SCD) und leichten kognitiven Einschränkungen (MCI) untersucht.<sup>8,9</sup>

Die Cut-off-Werte für Abeta42 und die pTau/Abeta42 und Tau/Abeta42 Quotienten wurden anhand der visuellen Amyloid-PET-Werte bestimmt. Da in der Bio-FINDER-Studie ein anderes präanalytisches Vorbereitungsverfahren zur Anwendung kam als bei Roche, wurde ein Korrekturfaktor verwendet, um die Cut-offs zu übertragen.<sup>8,9</sup>

**Tabelle 1: Übereinstimmung der CSF-Biomarker-Cut-off-Werte im Vergleich zum visuellen Amyloid-PET-Befund<sup>8,9</sup>**

	Cut-off (+)	Cut-off (-)	PPA, <sup>a)</sup> %	PPA, <sup>b)</sup> %	PPA, <sup>c)</sup> %
Elecsys® AB42 2	≤ 1.030 pg/ml	> 1.030 pg/ml	90,9 (83,9; 95,6)	72,5 (65,0; 79,1)	79,8 (74,6; 84,4)
Elecsys® pTau/AB42 2	> 0,023	≤ 0,023	90,9 (83,9 – 95,6)	89,2 (83,5 – 93,5)	89,9 (85,7 – 93,2)
Elecsys® tTau/AB42 2	> 0,28	≤ 0,28	90,9 (83,9 – 95,6)	89,2 (83,5 – 93,5)	89,9 (85,7 – 93,2)

a) PPA: positive prozentuale Übereinstimmung, b) NPA: negative prozentuale Übereinstimmung, c) OPA: prozentuale Übereinstimmung, insgesamt  
Hinweis: Die Werte in Klammern geben die 95%-Konfidenzintervalle an.

## Erkennung von Patienten mit dem Risiko eines kognitiven Verfalls

Die Fähigkeit der Biomarker, Patienten mit einem geringeren bzw. einem höheren Risiko für kognitive Defizite zu unterscheiden, wurde anhand von 619 Liquorproben aus der ADNI 1/GO/2<sup>4</sup> Studie (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) Kohorte von Patienten mit früher (EMCI) und später leichter kognitiver Störung (LMCI) untersucht.<sup>8,9</sup> Die Progression wurde als Änderung klinischer Scores CDR-SB (Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes) oder MMS (Mini-Mental State Examination) innerhalb von 2 Jahren gemessen und mithilfe von linearen gemischten Modellen beurteilt.<sup>8,9</sup>

Im Rahmen der Analyse wurden zwei Effekte beurteilt:

- Effekt 1: keine wesentlichen Änderungen in den klinischen Scores (CDR-SB, MMSE) bei Biomarker-negativen Patienten von Baseline bis 24 Monate.
- Effekt 2: Die Änderung der CDR-SB- und MMSE Scores zwischen den Biomarker-positiven und Biomarker-negativen Gruppen unterschied sich innerhalb eines 2-Jahres-Zeitraums auf der Grundlage der Quotienten um mehr als 1 bzw. -2,5 Einheiten.<sup>8,9</sup>

Es wurden die gleichen Cut-off-Werte wie beim Vergleich mit dem visuellen Amyloid-PET-Befund angewendet.

**Tabelle 2: Schätzwerte der Biomarker-Effekte<sup>8,9</sup>**

Klinischer Score	Biomarker	Effekt (1) Schätzwert (95 % CI <sup>a)</sup> )	Effekt (2) Schätzwert (95 % CI <sup>a)</sup> )
CDR-SB <sup>b)</sup>	Abeta42	0,31 (0,16; 0,46)	1,10 (0,89; 1,31)
	pTau/Abeta42	0,17 (0,02; 0,32)	1,42 (1,21; 1,62)
	tTau/Abeta42	0,21 (0,07; 0,35)	1,41 (1,20; 1,62)
MMSE <sup>c)</sup>	Abeta42	-0,25 (-0,53; 0,04)	-1,79 (-2,19; -1,40)
	pTau/Abeta42	-0,08 (-0,36; 0,20)	-2,17 (-2,56; -1,77)
	tTau/Abeta42	-0,13 (-0,40; 0,14)	-2,19 (-2,58; -1,79)

a) Konfidenzintervall, b) CDR-SB: Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes, c) MMSE: Mini-Mental State Examination

## Präanalytisches Protokoll

Aufgrund der klebrigen Eigenschaften des Proteins  $\beta$ -Amyloid (1-42) wird die in einer CSF-Probe gemessene Abeta42-Konzentration durch die präanalytische Handhabung beeinflusst.<sup>10</sup>

Roche ist Mitglied des CSF Pre-analytics Consortium, das von der Alzheimer's Association geleitet wird. Es ist das Ziel des Konsortiums ein einfaches, leicht umsetzbares und auf

Daten und Konsens basierendes präanalytisches Protokoll für den klinischen Routineeinsatz zu entwickeln.<sup>10</sup>

Das präanalytische Protokoll, (im Methodenblatt unter Abschnitt: Probenentnahme und -vorbereitung beschrieben), ist das Ergebnis des im Rahmen des CSF Pre-analytics Consortium erzielten Konsenses und deren Empfehlung.

## Bestellinformationen

	Inhalt	Bestellnummer
Elecsys® $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II <sup>a)</sup>	60 Tests	08 821 909 190
Elecsys® $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II <sup>b)</sup>	100 Tests	08 821 941 190
Calset $\beta$ -Amyloid (1-42) II	4 × 1,0 ml	08 821 976 190
PreciControl $\beta$ -Amyloid (1-42) II	6 × 1,0 ml	08 821 968 190

a) Auf **cobas**® e 411 Analyzer, **cobas**® e 601 / **cobas**® e 602 Modul

b) Auf **cobas**® e 402 / **cobas**® e 801 Modul

## Literatur

1. Weltgesundheitsorganisation (WHO). Dementia Fact Sheet. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Letzter Zugriff: Januar 2021.
2. Agamanolis, D. (2020). Alzheimer's Disease (in Neuropathology). Verfügbar unter: <https://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9bAD.html>. Letzter Zugriff: Juni 2020.
3. Jack, C.R., et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **Lancet Neurol.** **9**(1), 119-28.
4. Bateman, R.H., et al. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. **NEJM.** **367**, 795-804.
5. Lazarevic, V. et al. (2017). Physiological Concentrations of Amyloid Beta Regulate Recycling of Synaptic Vesicles via Alpha7 Acetylcholine Receptor and CDK5/Calcineurin Signaling. **Front. Mol. Neurosci.** **10**, 221.
6. NICE. (2018). 2018 Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. In NICE guideline NG97. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>. Letzter Zugriff: Januar 2021.
7. Jack, C.R. Jr. et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement.** **14**(4): 535-562.
8. Elecsys® Methodenblatt: ms\_08821941190, ms\_08821909190. 9 Hansson, O., et al. (2018). CSF biomarkers of Alzheimer's disease concord with amyloid- $\beta$  PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. **Alzheimers Dement.** **14**(11), 1470-1481.
10. Hansson, O., et al (2020). Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF. **Alzheimers Dement.** **18**, 12(1)

Roche Diagnostics Deutschland GmbH  
Sandhofer Straße 116  
68305 Mannheim

COBAS, ELECSYS und PRECICONTROL  
sind Marken von Roche.

© 2023 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

[www.roche.de](http://www.roche.de)