


Elecsys® Alzheimer CSF Biomarker zur frühen Diagnose der Alzheimer Krankheit

Zuverlässige und präzise Tests





Die Alzheimer-Krankheit (AK) stellt die öffentlichen Gesundheitssysteme auf eine harte Probe.¹ Es wird erwartet, dass sich die Gesamtzahl der Menschen mit Demenz in Deutschland bis zum Jahr 2050 auf 2,4 bis 2,8 Millionen erhöht, weltweit rechnet man mit einer Erhöhung auf 152 Millionen.^{28,1} Bei 62 % der Fälle liegt eine Alzheimer-Erkrankung zugrunde.²

Für über 50 % der Patienten mit Demenz gibt es keine formelle Diagnose.³⁻⁶ Die Hälfte der Betreuungspersonen gab an, dass sie eine frühere Diagnose der Alzheimer-Krankheit bevorzugt hätten.⁷

Der Wert einer frühen Diagnose

Die Patienten möchten wissen, ob ihre Symptome auf die Alzheimer-Krankheit zurückzuführen sind.⁸

Die Bestätigung der Diagnose ist wichtig: Sie kann Ängste abbauen und den Patienten und ihren Familien ein Gefühl der Gewissheit bringen, wenn ihre Symptome endlich einen Namen bekommen.⁹

Eine frühe Diagnose kann zu erheblichen Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem führen.¹⁰

Eine frühe Diagnose der Alzheimer-Krankheit bringt nicht nur Patienten und ihren Angehörigen Erleichterung, sondern kann auch der Gesellschaft insgesamt zugute kommen.¹⁰

Eine aktuelle Studie der Alzheimer's Association zeigt auf, dass frühe Diagnosen im MCI-Stadium allein in den USA Einsparungen von bis zu 7,9 Billionen USD ermöglichen könnten.¹⁰

Eine frühe Diagnose ermöglicht eine angemessene und rechtzeitige Intervention.¹¹

Etwa 35% der Risikofaktoren lassen sich durch frühzeitige Prävention so modifizieren, dass sich leichte kognitive Beeinträchtigungen (MCI) und die Alzheimer-Demenz hinauszögern oder verhindern lassen.¹² Wenn die Betroffenen eine frühzeitige Diagnose erhalten, können sie Vorkehrungen treffen.¹²



ihre finanzielle Absicherung und Pflege planen



sich um die Behandlung von Begleiterkrankungen (z. B. Hypertonie) kümmern



Symptome mit Medikamenten behandeln



gesünder leben, z. B. durch mehr Bewegung

Die Bedeutung von Biomarkern

In der Vergangenheit wurde die Diagnose der Alzheimer-Krankheit ausschließlich post-mortem mittels Obduktion des Gehirns bestätigt.¹³ Eine ausschließlich auf klinischen Kriterien basierende Diagnose ist nur begrenzt in der Lage die histopathologischen Ursachen der Demenz zu bestimmen.²³

Die Akkumulation von Amyloid und Tau sind die wichtigsten pathologischen Merkmale der Alzheimer-Krankheit, die bereits 15 Jahre vor dem Einsetzen der ersten Symptome beginnen.^{16,17}

Biomarker werden zur Diagnose der Alzheimer-Krankheit und zur Aufnahme von Patienten in klinische Studien empfohlen.^{18–20}

- Das National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA) hat empfohlen, zur Messung des Krankheitsverlaufs und zur Unterstützung der Diagnose Biomarker zu nutzen.¹⁸
- Die US-amerikanische Behörde FDA (Food and Drug Administration) und die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) erkennen nun Biomarker-Veränderungen als Endpunkt von klinischen Studien zur Alzheimer-Krankheit im Frühstadium an.^{19,20}

Biomarker erhöhen die Diagnosegenauigkeit und die Sicherheit für den Arzt.²¹

Die ersten im Jahr 2019 veröffentlichten Ergebnisse der IDEAS-Studie (Imaging Dementia Evidence for Amyloid Scanning) zeigten, dass die Ergänzung von Amyloid-Biomarkern wie Amyloid-PET die Diagnosegenauigkeit deutlich verbessern.²¹

Ergebnisse der IDEAS-Studie²¹



Amyloid-PET-Scans führten bei über 60 % der Patienten mit MCI und einer Alzheimer-Erkrankung (AK) innerhalb von 90 Tagen zu Änderungen im klinischen Management.

+ PET Scans



Ein positiver Amyloid-PET-Befund führte bei fast der Hälfte der Patienten, bei denen vorher keine Diagnose der Alzheimer-Krankheit vorlag, zu einer Alzheimer-Diagnose.

- PET Scans



Ein negativer Amyloid-PET-Befund führte dazu, dass Ärzte bei ungefähr einem Drittel der Patienten, bei denen zuvor eine Diagnose der Alzheimer-Krankheit gestellt wurde, die Alzheimer-Krankheit ausschließen konnten.

Automatisierte Tests unterstützen die Analyse von Liquor-Biomarkern in der Routine.²²

Liquor (CSF)-Biomarker wurden in der Vergangenheit mit Hilfe manueller ELISA-Tests gemessen. Aufgrund der Einschränkungen von ELISA-Tests kamen Liquor-Biomarker in der klinischen Praxis nur selten zum Einsatz.²²

Automatisierte Immunoassays bieten eine Alternative zu manuellen ELISA-Tests.²²

Automatisierte Tests

Hohe Reproduzierbarkeit und Präzision durch automatisierte Tests



Nur kurze Inkubation erforderlich. Durchlaufzeit bis zum Ergebnis beträgt 18–30 Minuten



Schnelles Ergebnis, da keine Batch-Testung erforderlich*



Manuelle Tests

Geringe Präzision und Zuverlässigkeit der Ergebnisse durch hohe Chargen- und Laborvariabilität auf Grund von Unterschieden bei den analytischen Verfahren und Techniken

Lange Inkubationszeiten führen zu langen Durchlaufzeiten bis zum Ergebnis (mehrere Wochen)

Bei den meisten manuellen Immunoassays handelt es sich um ELISA-Tests im 96 Well Format. Meistens wird eine Batch-Testung durchgeführt, was die Zeit bis zur Ergebnisbereitstellung verlängert

* Abhängig von der Anzahl der Tests im jeweiligen Labor.

Automatisierte Lösungen sind für den klinischen Einsatz von Liquor-Biomarkern in der Routine besser geeignet.

Die Vorteile von Elecsys® Alzheimer CSF Biomarkern

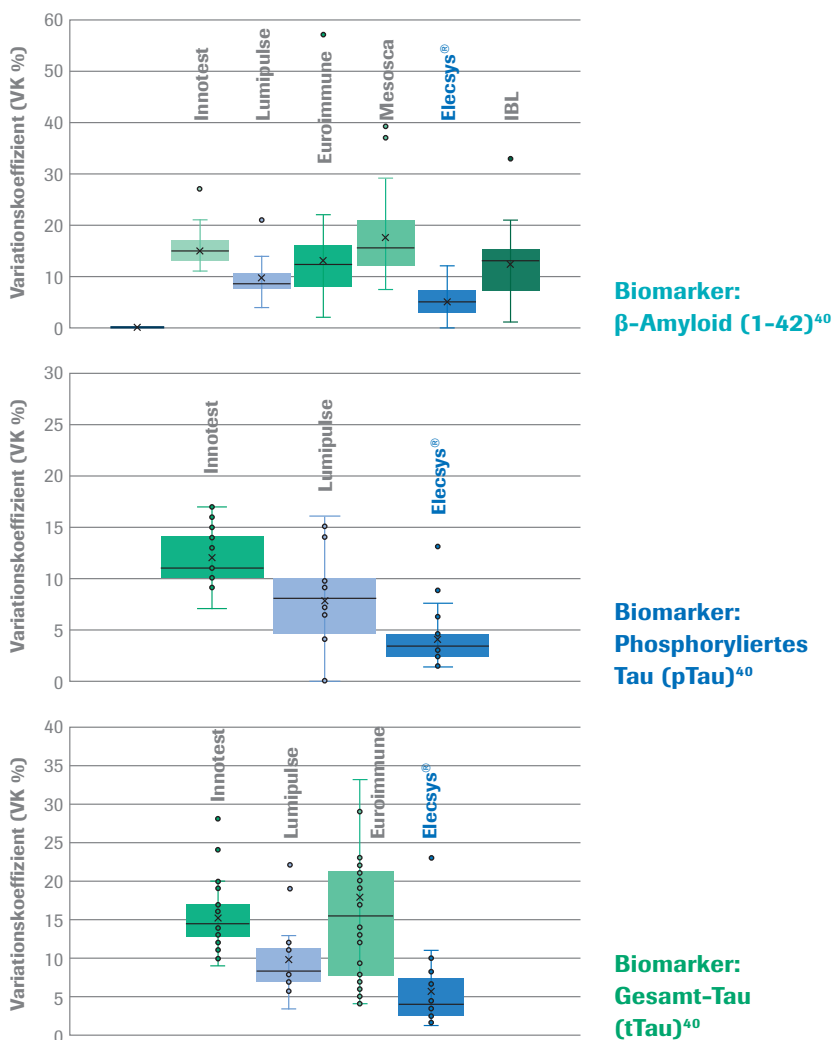
Zuverlässige Ergebnisse mit Elecsys® Alzheimer CSF Biomarkern.²³

Das Elecsys® Alzheimer CSF Portfolio umfasst drei Tests:²³

- **Elecsys® β-Amyloid (1-42) CSF II (AB42 2) Immunoassay**
- **Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF (pTau) Immunoassay**
- **Elecsys® Total-Tau CSF (tTau) Immunoassay**

Das Elecsys® Alzheimer-Portfolio liefert richtige und präzise Ergebnisse auf allen **cobas e** Plattformen.²³ Die Präzision von Elecsys® wurde auch im Alzheimer's Association Quality Control (AAQC)-Programm bestätigt.²⁴

VK % für manuelle und automatisierte CSF-Tests in AAQC-Serien (2014 – 2020)



AAQC-Ergebnisse (2014 – 2020). Der grüne Teil des Box-Whisker-Plots steht für manuelle Tests und der blaue Teil für automatisierte Tests.⁴⁰

Die Linearität über den gesamten Messbereich sowie die Stabilität der Reagenzien und Kalibratoren unterstützen die Richtigkeit der Ergebnisse.²³

*Die Alzheimer-Parameter können schnell und vollständig
in den Workflow des Zentrallabors integriert werden.²³*

Der Aufbau der Elecsys® Alzheimer CSF Tests ermöglicht eine zielgerichtete und schnelle Quantifizierung der Alzheimer-Parameter mit einer Durchlaufzeit von nur 18 Minuten.²³

Elecsys® CSF β -Amyloid (1-42), pTau und tTau stehen auf allen **cobas e** Analyzern und Modulen zur Verfügung und eröffnen damit Laboren jeder Größe die Möglichkeit des Testens auf die Alzheimer-Krankheit.²³

Mit der Elecsys® und **cobas**® Technologie verringert sich dank der Integration in die Laborautomation der manuelle Arbeitsaufwand.²³

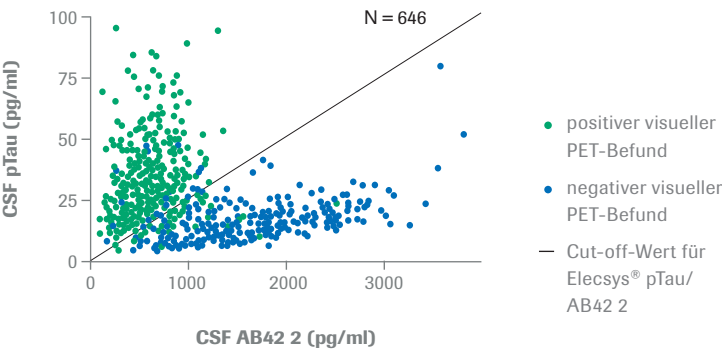
	Elecsys® AB42 CSF II Test	Elecsys® pTau CSF Test	Elecsys® tTau CSF Test
Testdauer	18 Minuten		
Testprinzip	Sandwich-Assay		
Kalibration	2-Punkt		
Rückführbarkeit	Diese Methode wurde gegen die drei zertifizierten Referenzmaterialien (CRMs) ERMT-DA480/IFCC, ERMT-DA481/IFCC und ERMT-DA482/IFCC standardisiert.	Diese Methode wurde gegen ein aufgereinigtes Referenzmaterial, Tau(172-205)-[pThr181]-Amid, standardisiert, das mittels Aminosäureanalyse (AAA) absolut quantifiziert wurde.	Diese Methode wurde gegen eine Referenzmethode standardisiert. Die Kalibratorwerte basieren auf gewichtetem aufgereinigtem tTau-Referenzmaterial, das auf NIST-Aminosäuren-Referenzkalibratoren rückführbar ist.
Probenmaterial	Humaner Liquor cerebrospinalis		
Probenvolumen		cobas e 411, e 601, e 602: 50 μ l cobas e 402, e 801: 30 μ l	
Haltbarkeit im Gerät		cobas e 411, e 601, e 602: 28 Tage cobas e 402, e 801: 16 Wochen	
Messbereich	150 – 2500 pg/ml	8 – 120 pg/ml	80 – 1300 pg/ml
Erfassungsgrenze (LoB)	50 pg/ml	4 pg/ml	30 pg/ml
Nachweisgrenze (LoD)	100 pg/ml	8 pg/ml	60 pg/ml
Bestimmungsgrenze (LoQ)	150 pg/ml	8 pg/ml	80 pg/ml
Zwischenpräzision	cobas e 601, cobas e 602: 3,6 – 9,2 % (186 – 2083 pg/ml) cobas e 411: 4,1 – 7,0 % (178 – 2278 pg/ml) cobas e 801: 1,2 – 5,9 % (764 – 2290 pg/ml) cobas e 402: 1,2 – 2,0 % (757 – 2132 pg/ml)	cobas e 601, cobas e 602: 1,6 – 2,5 % (16,4 – 107 pg/ml) cobas e 411: 1,5 – 3,2 % (15,6 – 104 pg/ml) cobas e 801: 1,3 – 2,6 % (15,5 – 111 pg/ml) cobas e 402: 1,2 – 2,1 % (26,9 – 106 pg/ml)	cobas e 601, cobas e 602: 4,4 – 5,6 % (103 – 1070 pg/ml) cobas e 411: 5,9 – 7,2 % (101 – 1043 pg/ml) cobas e 801: 1,0 – 1,3 % (296 – 1271 pg/ml) cobas e 402: 1,7 – 1,9 % (291 – 1246 pg/ml)



Elecsys® Alzheimer CSF Tests ermöglichen den Nachweis der Amyloid-Positivität, was die Diagnosegenauigkeit und die Sicherheit für den Arzt erhöht.^{21,25}

Die Elecsys® Alzheimer CSF Tests weisen eine hohe Übereinstimmung mit Amyloid-PET auf und stellen somit eine Alternative für den Nachweis von Amyloid-Positivität dar.^{24,25}

Verteilung der CSF-Biomarker pTau und β-Amyloid (1-42) mit farbiger Kennzeichnung nach visuellem PET-Befund^{24,25}



Die Elecsys® Quotienten (pTau/AB42 2, tTau/AB42 2) weisen eine Übereinstimmung von 90 % mit Amyloid-PET auf. Ein Ergebnis über dem Cut-off-Wert entspricht einem positiven visuellen PET-Befund.^{24,25}

Vergleich der CSF-Biomarker-Cut-off-Werte mit den visuellen Amyloid-PET-Befunden^{24,25}

	Cut-off (+)	Cut-off (-)	PPA, %	NPA, %	OPA, %
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)

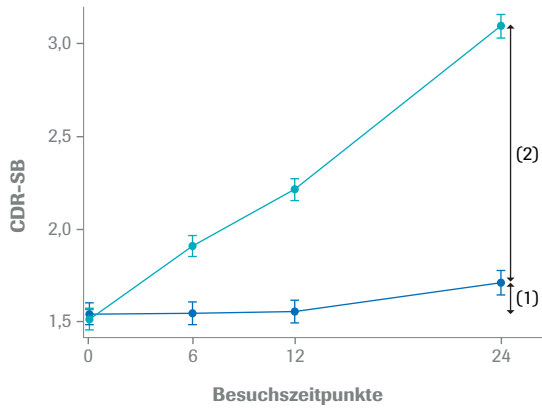
Hinweis: PPA: positive prozentuale Übereinstimmung, NPA: negative prozentuale Übereinstimmung, OPA: prozentuale Gesamtübereinstimmung. Die Werte in Klammern geben die 95-%-Konfidenzintervalle an.

Elecsys® Alzheimer CSF Tests ermöglichen eine frühzeitige Diagnose und Intervention bei Patienten mit MCI, bei denen das Risiko einer Progression zur Alzheimer-Krankheit besteht.²⁵

Klinisch validierte Cut-off-Werte sorgen für eine reibungslose Implementierung von Elecsys® Alzheimer CSF Tests in Ihr Labor.^{22,25}

Die Erkennung der Progression der Alzheimer-Krankheit ist für die Planung der Behandlung und Versorgung des Patienten von zentraler Bedeutung.²⁶ Die Elecsys® Quotienten (pTau/AB42, tTau/AB42) unterstützen bei der Erkennung des höheren bzw. niedrigeren Risikos eines kognitiven Abbaus von erwachsenen Personen mit MCI. Der kognitive Abbau ist definiert durch die Veränderung der klinischen Werte (CDR-SB, MMSE) über einen Zeitraum von zwei Jahren^{24,25}

Modellabgeleiteter CDR-SB-Durchschnitt ± Standardfehler der pTau/AB42-positiven Gruppe (türkis) und in der negativen Gruppe (blau) während der Verlaufskontrolle (x-Achse: Besuchszeitpunkte in Monaten). Die vorstehend beschriebenen Effekte (1) und (2) sind durch Pfeile symbolisiert.^{24,25} Ein höherer CDR-SB-Score steht für eine Verschlechterung der kognitiven Funktion des Patienten.



In der klinischen Praxis kommen bereits universelle Cut-off-Konzentrationen für zahlreiche Biomarker zum Einsatz (z. B. HbA1c bei Diabetes mellitus).²² Der nächste Schritt besteht darin, dieses Konzept auf Alzheimer-Biomarker zu übertragen, um eine universelle Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen.²²

Elecsys® Alzheimer CSF Tests verfügen über klinisch validierte Cut-off-Werte – zur leichteren Integration in das Labor und zum einfacheren Vergleich zwischen Laboren.^{22,25}

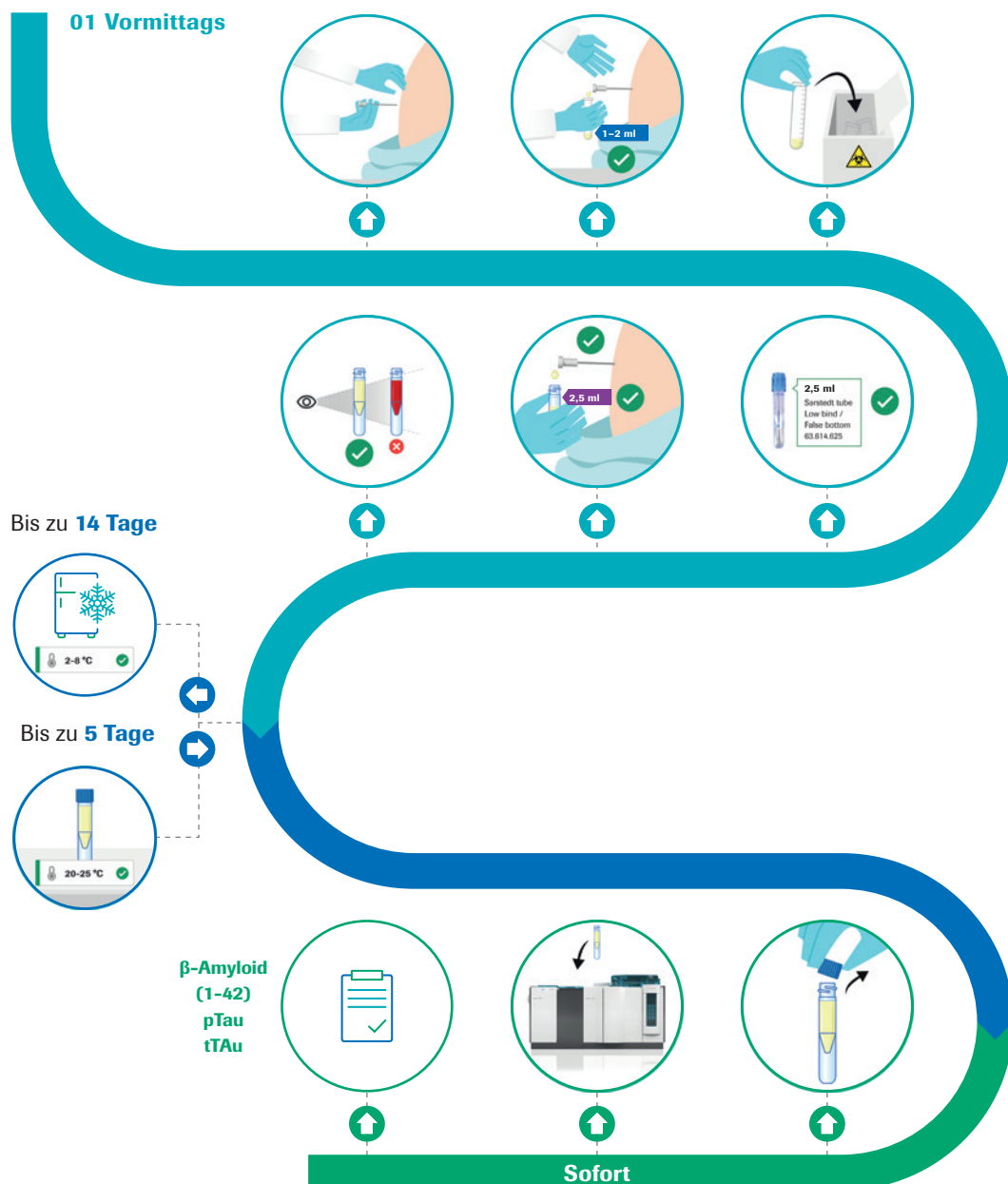
	Cut-off (+)	Cut-off (-)
AB42 2	≤ 1030 pg/ml	> 1030 pg/ml
pTau	> 27 pg/ml	≤ 27 pg/ml
tTau	> 300 pg/ml	≤ 300 pg/ml
pTau/AB42 2	> 0,023	≤ 0,023
tTau/AB42 2	> 0,28	≤ 0,28

Die hohe Reproduzierbarkeit von Elecsys® erleichtert die Festlegung von stabilen Cut-off-Werten, die weltweit Gültigkeit haben.^{22,25}

Das validierte präanalytische Protokoll für die Elecsys® Alzheimer CSF Tests garantiert eine niedrige Variabilität und eine sehr gute Vergleichbarkeit der Biomarker zwischen Laboren.^{23,27}

Liquor-Biomarker und insbesondere β -Amyloid (1-42) werden in hohem Maße durch die präanalytische Handhabung beeinflusst, so z. B. durch den Röhrchentyp, das Entnahmevolumen und die Transportbedingungen.²⁷

Die Elecsys® Alzheimer CSF Tests verfügen über ein validiertes Protokoll, mit dem präanalytische Variationen auf ein Minimum reduziert werden können.^{23,27}





Bestellinformationen

Produkt	Inhalt	Bestellnummer
cobas e pack Elecsys® β-Amyloid (1-42) CSF II ^{a)}	60 Tests	08 821 909 190
cobas e pack green Elecsys® β-Amyloid (1-42) CSF II ^{b)}	100 Tests	08 821 941 190
Calset β-Amyloid (1-42) CSF II	4 × 1,0 ml	08 821 976 190
PreciControl β-Amyloid (1-42) II	6 × 1,0 ml	08 821 968 190
cobas e pack Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF ^{a)}	60 Tests	08 846 693 190
cobas e pack green Elecsys® Phospho-Tau (181P) CSF ^{b)}	100 Tests	08 846 715 190
Calset Phospho-Tau (181P)	4 × 1,0 ml	07 357 044 190
PreciControl Phospho-Tau (181P)	6 × 1,0 ml	07 357 052 190
cobas e pack Elecsys® Total-Tau CSF ^{a)}	60 Tests	08 846 685 190
cobas e pack green Elecsys® Total-Tau CSF ^{b)}	100 Tests	08 846 685 190
Calset Total-Tau	4 × 1,0 ml	07 357 010 190
PreciControl Total-Tau (181P)	6 × 1,0 ml	07 357 028 190

a) zur Verwendung auf dem **cobas e** 411 Analyzer und dem **cobas e** 601/602 Modul

b) zur Verwendung auf dem **cobas e** 801 Modul und dem **cobas e** 402 Modul

Literaturverweise

- Alzheimers Disease International. (2018). Verfügbar unter: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf> Letzter Zugriff: Juni 2020.
- Knapp et al. (2014). © Alzheimer's Society 2014.
- Lopponen, M. et al. (2003). Age Ageing 32(6), 606-12.
- Boustani M, et al. (2003) Preventive Services Task Force 2003;138(11):927-37.
- Valcour VG, et al. (2000) Arch Intern Med. 2000;160(19):2964-8.
- Lang L, et al.(2017) BMJ Open.
- Alzheimer Europe. Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/E-Shop/Carers-report/European-Carers-Report-2018>.
- Alzheimer Europe. Verfügbar unter: <https://www.alzheimer-europe.org/Research/Value-of-Knowing> Letzter Zugriff: Juni 2020.
- Carpenter, B.D. et al. (2008). J Am Geriatr Soc 56(3), 405-12.
- Alzheimer's Association. (2018). Alzheimer's Dement. 14(3), 367-429.
- Alzheimer's Association. (2020). Verfügbar unter: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/alz.12068>. Letzter Zugriff: September 2020.
- National Institute on Aging. (2017). Verfügbar unter: <https://www.nia.nih.gov/health/what-dementiasymptoms-types-and-diagnosis> Letzter Zugriff: Juni 2020.
- McKhann, GM, et al. (2011). 7(3): 263-269.
- Rik Ossenkoppele, PhD, et al (2015). JAMA. 313(19):1939-1950.
- Jack, C.R. et al. (2010). Lancet Neurol. 9(1), 119-28.
- Agamanolis, D. (2020). Verfügbar unter: <https://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9bAD.html> Letzter Zugriff: Juni 2020.
- Bateman, R.H. et al. (2012). NEJM. 367, 795-804.
- Jack, CR, Jr., et al. (2018). Alzheimers Dement 14(4): 535-562.
- FDA (2018). Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf>.
- EMA (2018). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-Alzheimers-disease-revision-2_en.pdf.
- Rabinovici, G.D. et al. (2019). JAMA 321(13), 1286-1294.
- Bittner, T, et al. (2016). Alzheimers Dement 12(5): 517-526.
- Elecsys® Method Sheet: ms_08821941500V1.0, ms_08821909500V1.0, ms_08846715500V1.0, ms_08846693500V1.0, ms_08846634500V1.0, ms_08846685500V1.0.
- Alzheimer's Association Quality Control: 2014 (Round 14) to 2020 (Round 34).
- Hansson, O. et al. (2018). Alzheimers Dement 14(11), 1470-1481.
- Blennow, K., Shaw, L.M., Stomrud, E. et al. Sci Rep 9, 19024 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54204-z>.
- Hansson O, et al. (2020). Alzheimer's & Dementia DADM. 12(1).
- Bickel H, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2020). Informationsblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen, https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf.

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim

COBAS, COBAS E und ELECSYS
sind Marken von Roche.

© 2021 Roche Diagnostics.
Alle Rechte vorbehalten.

www.roche.de
cobas.com