

# Thuốc thử xét nghiệm định lượng protein Tau phosphoryl hoá

08846693500V1.0

## Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

cobas®

REF			SYSTEM
08846693190	08846693500	60	cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

### Tiếng Việt

#### Thông tin hệ thống

Cho máy phân tích **cobas e 411**: mã số xét nghiệm 1670  
Cho máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**: Mã số ứng dụng 179

#### Lưu ý

Giá trị đo được của Tau (181P) phosphoryl hóa (pTau) được xác định trong mẫu thử, được xác định bởi các xét nghiệm từ các nhà sản xuất khác nhau, có thể thay đổi do sự khác biệt trong phương pháp xét nghiệm và thuốc thử. Các giá trị được xác định trên các mẫu thử bằng các phương pháp xét nghiệm khác nhau và trên các hệ thống **cobas e** khác nhau không thể sử dụng hoán đổi cho nhau.

**Lưu ý rằng do đặc tính dính của protein  $\beta$ -Amyloid (1-42), ngưỡng của tỉ lệ pTau/Abeta42 được tính dựa vào các kết quả của xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF và Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II cung cấp trong tài liệu này chỉ có giá trị nếu quy trình xử lý tiền phân tích (được mô tả trong phần "Lấy và chuẩn bị mẫu" trong tờ hướng dẫn sử dụng của xét nghiệm Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II) được theo dõi nghiêm ngặt.**

Tất cả dữ liệu hiệu năng được thiết lập bằng cách sử dụng mẫu dịch não tủy (CSF) đông lạnh. Kết quả pTau toàn phần dương tính trong CSF không dùng để chẩn đoán bệnh Alzheimer (AD) và phải luôn được biện luận kết hợp với thông tin lâm sàng.

#### Mục đích sử dụng

Xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF là một xét nghiệm miễn dịch chẩn đoán in vitro dùng để định lượng protein Tau phosphoryl hoá trong dịch não tủy người.

- Xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF được dùng đơn lẻ hoặc kết hợp với xét nghiệm Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II theo tỷ lệ ở người trưởng thành mắc chứng suy giảm nhận thức nhẹ (MCI), để hỗ trợ xác định những bệnh nhân bị suy giảm nhận thức có nguy cơ cao so với bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn, được xác định bằng sự thay đổi chỉ số lâm sàng trong khoảng thời gian 2 năm.
- Xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF được dùng để kết hợp với xét nghiệm Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II theo tỷ lệ ở người trưởng thành mắc chứng suy giảm nhận thức đang được đánh giá AD và các nguyên nhân khác gây suy giảm nhận thức trong khi kết quả CSF dương tính hoặc âm tính phù hợp với kết quả chụp xạ hình cắt lớp positron (PET) amyloid dương tính và âm tính.

#### Giới hạn sử dụng

- Xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF sử dụng để hỗ trợ các đánh giá chẩn đoán lâm sàng khác.
- Kết quả xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF dương tính và/hoặc kết quả tỷ lệ Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF đối với Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II dương tính không dùng để chẩn đoán AD hoặc rối loạn nhận thức khác.
- Tính an toàn và hiệu quả của xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF không được thiết lập cho theo dõi đáp ứng điều trị.

Xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA") được dùng cho các máy xét nghiệm miễn dịch **cobas e**.

### Tóm tắt

Protein Tau (đơn vị liên kết tubulin) là một trong hai dấu hiệu phân biệt AD, bên cạnh  $\beta$ -Amyloid (1-42). Tau được tìm thấy có 6 đồng dạng phân tử trong não người. Các đồng dạng này được mã hoá bởi một gen đơn lẻ trên nhiễm sắc thể số 17 và được tạo ra bởi sự cắt nối luân phiên intron-exon của phân tử tiền mRNA của nó. Protein Tau từ tất cả những đồng dạng này được gọi là Tau toàn phần (tTau). Sự sửa đổi sau dịch mã phổ biến nhất của protein Tau là sự phosphoryl hóa. Phosphoryl hóa làm thay đổi hình dạng của phân tử Tau và điều hòa hoạt tính sinh học của nó. Trong quá trình phosphoryl hóa bất thường thoái hóa thần kinh dẫn đến sự hình thành các mạng lưới sợi thần kinh nội bào (NFTs) bao gồm protein Tau đã trải qua quá trình phosphoryl hóa quá mức, và làm lắng tích tụ các protein Tau phosphoryl hóa quá mức gọi là Phospho-Tau (pTau).<sup>1,2</sup>

Xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF được thiết kế để phát hiện protein hoặc phân mảnh của protein Tau phosphoryl hóa ở threonine 181 trong CSF người.

Liên quan về mặt lâm sàng của pTau

Trong AD, nhiều nghiên cứu cho thấy rằng trong khi nồng độ CSF  $\beta$ -Amyloid (1-42) giảm đến khoảng nửa nồng độ trong nhóm chứng, nồng độ CSF pTau 181 tăng khoảng 2-3 lần ở bệnh nhân AD nhẹ đến trung bình so với nhóm chứng được ghép theo độ tuổi.<sup>3,4</sup> Mức độ CSF pTau cao cũng liên quan đến sự tiến triển từ MCI đến AD nhanh hơn và suy giảm nhận thức nhanh hơn ở những bệnh nhân AD<sup>5</sup> và những trường hợp mắc chứng mất trí AD nhẹ.<sup>6</sup>

Dấu ấn sinh học CSF pTau có thể hữu ích trong việc phát hiện khả năng tiến triển từ MCI sang AD<sup>7</sup> và chính xác nhất khi sử dụng kết hợp với CSF  $\beta$ -Amyloid (1-42).

Việc sử dụng các dấu ấn sinh học của bệnh AD đã được đưa vào nghiên cứu thống nhất mới về tiêu chuẩn chẩn đoán cho bệnh AD, MCI, và AD tiến lâm sàng, do Viện nghiên cứu quốc gia về lão hóa (NIA) và Hiệp hội Alzheimer đề xuất. Những tiêu chuẩn mới này xem bệnh sa sút trí tuệ AD là một phần của hiện tượng lâm sàng và sinh học liên tục.<sup>8,9</sup> Tiêu chuẩn mới của Nhóm công tác quốc tế 2 (IWG 2) để xuất sử dụng dấu ấn sinh học CSF hoặc chẩn đoán hình ảnh PET để đánh giá bệnh nhân AD.<sup>10</sup> Ở Châu Âu, Ủy ban các sản phẩm thuốc sử dụng cho người (CHMP) công bố một số quan điểm tích cực về việc sử dụng các dấu ấn sinh học trong bối cảnh của bệnh AD để bổ sung thêm cho các thử nghiệm lâm sàng trong giai đoạn sa sút trí tuệ tiến lâm sàng và bệnh AD từ nhẹ đến trung bình.<sup>11,12</sup>

#### Nguyên lý xét nghiệm

Nguyên lý bắt cặp. Tổng thời gian xét nghiệm: 18 phút.

- Thời kỳ ủ đầu tiên: 50  $\mu$ L mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho sự phosphoryl hóa ở threonine 181 (11H5V1) và một kháng thể đơn dòng đặc hiệu Tau (PC1C6) đánh dấu phức hợp ruthenium<sup>0</sup> phản ứng với nhau tạo thành phức hợp bắt cặp.
- Thời kỳ ủ thứ hai: Sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.
- Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch ProCell/ProCell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng bộ khuếch đại quang tử.
- Các kết quả được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử hoặc mã vạch điện tử.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)<sub>3</sub>)<sup>+</sup>

#### Thuốc thử - dung dịch tham gia xét nghiệm

Bộ thuốc thử được dán nhãn pTau.

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

- M Vi hạt phủ streptavidin (nắp trong), 1 chai, 6.5 mL:  
Vi hạt phủ streptavidin 0.72 mg/mL; chất bảo quản.
- R1 Anti-pTau-Ab~biotin (nắp xám), 1 chai, 6.5 mL:  
Kháng thể đơn dòng kháng Tau (thỏ/chuột) đánh dấu biotin 2.5 mg/L; Tris<sup>b)</sup> đệm > 14 mmol/L, pH 7.2; chất bảo quản.
- R2 Anti-Tau-Ab~Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> (nắp đen), 1 chai, 6.5 mL:  
Kháng thể đơn dòng kháng Tau (chuột) đánh dấu phức hợp ruthenium 2.0 mg/L; Đệm Tris > 14 mmol/L, pH 7.2; chất bảo quản.

b) Tris(hydroxymethyl)aminomethane

## Thận trọng và cảnh báo

Sử dụng bởi chuyên viên y tế trong chẩn đoán in vitro. Áp dụng các cảnh báo thông thường cần thiết cho việc xử lý các loại thuốc thử phòng thí nghiệm.

Chất thải lây nhiễm hoặc nhiễm khuẩn:

Cảnh báo: xử lý chất thải như vật liệu có tiềm năng nguy hiểm về mặt sinh học. Loại bỏ chất thải tuân theo hướng dẫn và quy trình đã được chấp thuận của phòng xét nghiệm.

Tác hại môi trường:

Áp dụng tất cả quy định xử lý phù hợp của địa phương để xác định cách loại bỏ an toàn.

Bảng dữ liệu an toàn hóa chất có sẵn để cung cấp cho chuyên viên sử dụng khi có yêu cầu.

Hộp này chứa các thành phần được xếp loại theo Quy định (EC) Số 1272/2008:



Cảnh báo

H317 Có thể gây phản ứng dị ứng da.

## Phòng tránh:

P261 Tránh hít bụi/hơi khói/khí/sương mù/hơi/bụi phun.

P272 Quần áo làm việc bị nhiễm không được phép mang ra khỏi nơi làm việc.

P280 Đeo găng tay bảo vệ.

## Xử trí:

P333 + P313 Nếu bị kích ứng da hoặc phát ban: Tìm tư vấn y tế/chăm sóc y tế.

P362 + P364 Cởi bỏ trang phục bị nhiễm và giặt rửa trước khi sử dụng lại.

## Xử lý:

P501 Xử lý các thành phần/dụng cụ chứa ở một nhà máy xử lý chất thải đã được chấp thuận.

Nhãn an toàn sản phẩm theo hướng dẫn của GHS Châu Âu.

Số điện thoại liên lạc: tất cả quốc gia: +49-621-7590

Tránh để các dung dịch thuốc thử và các mẫu (mẫu xét nghiệm, mẫu chuẩn và mẫu chứng) bị tạo bọt.

## Sử dụng thuốc thử

Các thuốc thử trong hộp được đựng trong một bộ các chai sẵn sàng để sử dụng và không thể tách riêng.

Máy phân tích tự động đọc mã vạch trên nhãn thuốc thử và ghi nhận tất cả thông tin cần thiết cho việc chạy thuốc thử.

## Bảo quản và độ ổn định

Bảo quản ở 2-8 °C. Tuổi thọ theo nghiên cứu độ ổn định: 15 tháng. Không trữ đông. Hạn dùng của từng lô: xem trên nhãn gốc.

Đặt hộp thuốc thử Elecsys theo **hướng thẳng đứng** nhằm đảm bảo tính hữu dụng của toàn bộ các vi hạt trong khi trộn tự động trước khi sử dụng.

Độ ổn định:	
chưa mở nắp ở 2-8 °C	đến ngày hết hạn sử dụng
sau khi mở và để ở 2-8 °C	8 tuần
trên máy phân tích	28 ngày

## Lấy và chuẩn bị mẫu

Chỉ sử dụng ống chuẩn lấy mẫu CSF bằng vật liệu Polypropylene (PP). Không sử dụng ống lấy mẫu bằng thủy tinh, Polystyrol (PS) hoặc bất kỳ vật liệu nào khác.

**Trong trường hợp tỷ lệ pTau/Abeta42 được sử dụng với ngưỡng được cung cấp, vui lòng làm theo quy trình xử lý tiền phân tích để đo và lấy mẫu CSF, được mô tả trong phần "Lấy và chuẩn bị mẫu" trong tờ hướng dẫn sử dụng của xét nghiệm Elecsys β-Amyloid (1-42) CSF II (REF 08821909190), nếu không sẽ không áp dụng ngưỡng được cung cấp cho tỷ lệ pTau/Abeta42.**

**Các hạn chế này không áp dụng cho pTau được sử dụng như một dấu ấn đơn lẻ.**

Độ ổn định của mẫu CSF: 14 ngày ở 2-8 °C; 5 ngày ở 20-25 °C.

Không sử dụng các mẫu CSF tán huyết có màu đỏ rõ ràng.

Ly tâm các mẫu có kết tủa trước khi thực hiện xét nghiệm.

Không sử dụng các mẫu bị bất hoạt bởi nhiệt.

Không sử dụng mẫu thử và mẫu chứng được ổn định bằng azide.

Đảm bảo nhiệt độ của các mẫu bệnh phẩm, mẫu chuẩn và mẫu chứng ở 20-25 °C trước khi tiến hành đo.

Do có khả năng xảy ra các hiệu ứng bay hơi, các mẫu bệnh phẩm, mẫu chuẩn và mẫu chứng trên các thiết bị phân tích phải được đo trong vòng 2 giờ.

Vui lòng đậy nắp nếu không sử dụng.

## Vật liệu cung cấp

Xem phần "Thuốc thử – dung dịch tham gia xét nghiệm" mục thuốc thử.

## Vật liệu cần thiết (không cung cấp sẵn)

- [REF] 07357044190, CalSet Phospho-Tau (181P), 4 x 1.0 mL
  - [REF] 07357052190, PreciControl Phospho-Tau (181P), 6 x 1.0 mL
  - [REF] 63.614.625, ống Low bind False bottom 2.5 mL, Sarstedt (để lấy mẫu CSF)
  - Trang thiết bị thông thường của phòng thí nghiệm
  - Máy phân tích **cobas e**
- Các phụ kiện cho máy phân tích **cobas e 411**:
- [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL dung dịch đệm
  - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL dung dịch rửa buồng đo
  - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL hóa chất rửa pha với nước
  - [REF] 11933159001, Adapter cho SysClean
  - [REF] 11706802001, AssayCup, 60 x 60 cốc phản ứng
  - [REF] 11706799001, AssayTip, 30 x 120 đầu pipette
  - [REF] 11800507001, Clean-Liner

Các phụ kiện yêu cầu cho máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**:

- [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L dung dịch đệm
- [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L dung dịch rửa buồng đo
- [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 cốc để làm ấm ProCell M và CleanCell M trước khi sử dụng
- [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL dung dịch rửa dùng sau khi chạy mẫu xong và khi thay đổi thuốc thử

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF



- [REF] 03004899190, PreClean M, 5 x 600 mL dung dịch rửa hỗn hợp phản ứng
- [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup, 48 khay x 84 cốc phản ứng hay đầu pipette, túi đựng rác
- [REF] 03023150001, WasteLiner, túi đựng rác
- [REF] 03027651001, SysClean Adapter M

Các vật liệu yêu cầu cho tất cả các máy phân tích:

- [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL dung dịch rửa hệ thống

## Xét nghiệm

Để tối ưu hiệu năng xét nghiệm, nên tuân theo hướng dẫn trong tài liệu này cho các máy tương ứng. Tham khảo hướng dẫn vận hành cho từng xét nghiệm đặc hiệu tương ứng.

Thiết bị tự động trộn các vi hạt trước khi sử dụng. Máy đọc thông số đặc hiệu của xét nghiệm trên mã vạch của thuốc thử. Trong trường hợp ngoại lệ nếu máy không đọc được mã vạch, hãy nhập chuỗi 15 con số vào.

Máy phân tích **cobas e 601** và **cobas e 602**: Cần có dung dịch PreClean M.

Đưa thuốc thử đang lạnh về khoảng 20 °C và đặt vào khay chứa thuốc thử (20 °C) trên máy phân tích. Tránh tạo bọt. Hệ thống sẽ tự động điều hòa nhiệt độ của thuốc thử và đóng/mở nắp chai.

## Chuẩn

Thông tin ghi nhận dữ liệu: Phương pháp này đã được chuẩn hóa bằng nguyên liệu tinh khiết Tau(172-205)[pThr181]amide, hoàn toàn được định lượng qua phân tích amino acid (AAA). Giá trị chuẩn định dựa trên cân vật liệu tinh khiết của pTau tham chiếu, truy nguyên theo chuẩn tham chiếu acid amin NIST.

Nhãn của từng hộp thuốc thử Elecsys có mã vạch chứa các thông tin đặc hiệu để chuẩn cho từng lô thuốc thử riêng biệt. Đường chuẩn chính đã được xác định trước sẽ được tải lên trên máy phân tích bằng cách dùng chất chuẩn CalSet có liên quan.

Tần suất chuẩn định: Cần thực hiện chuẩn mỗi lô thuốc thử với hộp thuốc thử mới (nghĩa là không quá 24 giờ từ khi hộp thuốc thử được đăng ký trên máy phân tích).

Tần suất chuẩn định có thể kéo dài dựa trên việc thẩm định quy trình chuẩn đã được chấp thuận bởi phòng thí nghiệm.

Thực hiện chuẩn lại khi:

- sau 4 tuần nếu sử dụng các hộp thuốc thử cùng lô
- sau 7 ngày (nếu sử dụng cùng hộp thuốc thử đó)
- khi cần thiết: ví dụ: khi kết quả mẫu chứng nằm ngoài thang

## Kiểm tra chất lượng

Để kiểm tra chất lượng, sử dụng PreciControl Phospho-Tau (181P).

Chạy các mẫu chứng với nồng độ khác nhau tối thiểu là một lần cho mỗi 24 giờ khi xét nghiệm vẫn đang sử dụng, một lần với mỗi hộp thuốc thử và sau mỗi lần chuẩn.

Cần thận trọng đặc biệt để đảm bảo độ đúng và độ chính xác của xét nghiệm nằm trong các giới hạn có thể chấp nhận. Bên cạnh việc đáp ứng các khoảng giới hạn đích của PreciControl Phospho-Tau (181P) được cung cấp, người dùng cần phải đảm bảo rằng bias hệ thống tương ứng với các giá trị đích được chỉ định nằm trong khoảng  $\pm 10\%$ , độ chính xác trung gian CV  $\leq 10\%$  và sai số tổng cộng tối đa nằm trong khoảng  $\pm 26,5\%$  (TE = |bias| + 1.65\*CV). Nên sử dụng phần mềm quy định kiểm tra chất lượng.

Đối với người sử dụng không quen với thiết lập và ứng dụng QC đặc biệt, có thể tìm thông tin chi tiết trong tài liệu hướng dẫn "**Hướng dẫn: Thực hiện Quy tắc Kiểm tra chất lượng theo thống kê**" bằng tiếng Anh, có thể được tìm thấy tại [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com). Tài liệu này giải thích ví dụ: cách kiểm tra tổng sai số tối đa có nằm trong phạm vi cho phép hay không dựa trên kết quả QC nội bộ, bên cạnh các thông tin hữu ích khác.

Khoảng cách giữa các lần chạy mẫu chứng và giá trị giới hạn nên tùy thuộc vào yêu cầu riêng của từng phòng thí nghiệm. Kết quả mẫu chứng phải nằm trong thang. Mỗi phòng xét nghiệm nên thiết lập các biện pháp hiệu chỉnh nếu các giá trị mẫu chứng nằm ngoài thang đo.

Tuân thủ các quy định chính phủ và hướng dẫn của địa phương về kiểm tra chất lượng.

Nếu cần, tiến hành đo lại các mẫu có liên quan.

## Tính toán

Máy phân tích tự động tính toán nồng độ chất phân tích trong mỗi mẫu đo dưới dạng pg/mL.

## Yếu tố hạn chế - ảnh hưởng

Sự ảnh hưởng của các chất nội sinh và hợp chất được phẩm sau đây lên hiệu năng xét nghiệm đã được thử nghiệm. Nhiều đã được thử nghiệm lên đến nồng độ được liệt kê và quan sát thấy không có ảnh hưởng nào đến kết quả.

Các chất nội sinh

Hợp chất	Nồng độ thử nghiệm
Bilirubin	$\leq 0.51 \mu\text{mol/L}$ hoặc $\leq 0.03 \text{ mg/dL}$
Hemoglobin	$\leq 0.0031 \text{ mmol/L}$ hoặc $\leq 5 \text{ mg/dL}$
Intralipid	$\leq 10 \text{ mg/dL}$
Biotin	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ hoặc $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
Các yếu tố thấp khớp	$\leq 4 \text{ IU/mL}$
IgG	$\leq 0.02 \text{ g/dL}$
IgA	$\leq 0.002 \text{ g/dL}$
IgM	$\leq 0.0005 \text{ g/dL}$
Albumin	$\leq 0.05 \text{ g/dL}$

Độ phục hồi khoảng  $\pm 3 \text{ pg/mL}$  giá trị ban đầu  $\leq 25 \text{ pg/mL}$  và trong khoảng  $\pm 10\%$  giá trị ban đầu  $> 25 \text{ pg/mL}$ .

Hiệu ứng mẫu phẩm có nồng độ cao không ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm với nồng độ pTau lên đến 300 pg/mL.

Hợp chất được phẩm

Thử nghiệm in vitro được tiến hành trên 17 loại được phẩm thường sử dụng. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Các được phẩm thường sử dụng

Dược phẩm	Nồng độ thử nghiệm mg/L
Acetaminophen	156
Acetylcysteine	150
Acid acetylsalicylic	30
Ampicillin-Na	75
Acid ascorbic	52.5
Cefoxitin	750
Cyclosporine	1.8
Doxycycline	18
Heparin	1100 IU/L
Ibuprofen	219
Itraconazole	0.06
Levodopa	7.5
Methyldopa + 1.5	22.5
Metronidazole	123
Phenylbutazone	107
Rifampicin	48
Theophylline	60

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi khoảng  $\pm 3$  pg/mL giá trị ban đầu  $\leq 25$  pg/mL và trong khoảng  $\pm 10\%$  giá trị ban đầu  $> 25$  pg/mL.

Ngoài ra còn thử nghiệm 15 loại thuốc đặc biệt sau. Không có hiện tượng nhiễu tới xét nghiệm.

Thuốc đặc biệt

Thuốc	Nồng độ thử nghiệm mg/L
Atorvastatin	0.75
Clopidogrel	0.3
Digoxin	0.039
Donepezil	30
Escitalopram	0.192
Esomeprazole	6.9
Furosemide	15.9
Galantamine	250
Hydrochlorothiazide	1.13
Lisinopril	0.246
Memantine	0.117
Mefformin	12
Metoprolol	1.5
Rivastigmine	45
Simvastatin	1.68

Tiêu chuẩn: Độ phục hồi khoảng  $\pm 3$  pg/mL giá trị ban đầu  $\leq 25$  pg/mL và trong khoảng  $\pm 10\%$  giá trị ban đầu  $> 25$  pg/mL.

Nhiều do thuốc đo được dựa trên các khuyến nghị được đưa ra trong hướng dẫn của CLSI EP07 và EP37 và các tài liệu đã xuất bản khác. Ảnh hưởng của những nồng độ vượt quá các khuyến cáo này chưa được xác định.

Trong một số hiếm trường hợp, nhiễu có thể xảy ra do nồng độ kháng thể kháng kháng thể đặc hiệu kháng chất phân tích, kháng streptavidin hay ruthenium quá cao của mẫu phẩm phân tích. Xét nghiệm đã được thiết kế phù hợp để giảm thiểu các hiệu ứng này.

Với mục tiêu chẩn đoán, kết quả xét nghiệm cần được đánh giá kèm theo bệnh sử, thăm khám lâm sàng và các phát hiện khác.

## Giới hạn đo và khoảng đo

### Khoảng đo

8-120 pg/mL (được xác định bằng giới hạn định lượng và mức tối đa của đường chuẩn). Giá trị dưới Giới hạn định lượng được ghi nhận là  $< 8$  pg/mL. Giá trị trên khoảng đo được ghi nhận là  $> 120$  pg/mL.

### Giới hạn dưới của phương pháp đo

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng

Giới hạn mẫu trắng = 4 pg/mL

Giới hạn phát hiện = 8 pg/mL

Giới hạn định lượng = 8 pg/mL

Giới hạn mẫu trắng, Giới hạn phát hiện và Giới hạn định lượng được xác định theo quy định EP17-A2 của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute: Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm).

Giới hạn mẫu trắng là giá trị ở phân vị thứ 95 thu được từ việc đo số mẫu  $n \geq 60$  mẫu không chứa chất phân tích, được xác định qua một số loạt chạy độc lập. Giới hạn mẫu trắng tương ứng với nồng độ mà dưới khoảng đó mẫu không chứa chất phân tích được phát hiện với xác suất 95%.

Giới hạn phát hiện được xác định dựa trên giới hạn mẫu trắng và độ lệch chuẩn của những mẫu thử có nồng độ thấp. Giới hạn phát hiện tương ứng với nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể phát hiện được (giá trị lớn hơn giới hạn mẫu trắng với xác suất 95%).

Giới hạn định lượng là nồng độ chất phân tích thấp nhất có thể đo được cho độ lặp lại với hệ số biến thiên độ chính xác trung gian  $\leq 20\%$ .

## Dữ liệu đặc hiệu về hiệu năng

Dữ liệu hiệu năng trên các máy phân tích được trình bày dưới đây. Kết quả thực hiện ở các phòng thí nghiệm khác nhau có thể khác nhau.

### Độ chính xác

Độ chính xác được xác định với việc sử dụng thuốc thử Elecsys, các mẫu và mẫu chứng theo đề cương (EP05-A3) của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute - Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm): 2 xét nghiệm cho mỗi mẫu trong một lần chạy, 2 lần chạy mỗi ngày, trong 21 ngày ( $n = 84$ ). Kết quả thu được trình bày dưới đây:

Máy phân tích <b>cobas e 411</b>					
Mẫu	Trung bình pg/mL	Độ lặp lại		Độ chính xác trung gian	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Dịch não tủy người 1	15.6	0.262	1.7	0.400	2.6
Dịch não tủy người 2	20.5	0.371	1.8	0.662	3.2
Dịch não tủy người 3	26.8	0.294	1.1	0.410	1.5
Dịch não tủy người 4	31.1	0.322	1.0	0.479	1.5
Dịch não tủy người 5	57.8	0.851	1.5	1.61	2.8
Dịch não tủy người 6	92.2	0.954	1.0	1.83	2.0
Dịch não tủy người 7	104	0.982	0.9	2.07	2.0
PC <sup>c)</sup> pTau 1	12.9	0.143	1.1	0.215	1.7
PC pTau 2	45.9	0.517	1.1	0.777	1.7

c) PC = PreciControl

Máy phân tích <b>cobas e 601</b> và <b>cobas e 602</b>					
Mẫu	Trung bình pg/mL	Độ lặp lại		Độ chính xác trung gian	
		SD pg/mL	CV %	SD pg/mL	CV %
Dịch não tủy người 1	16.4	0.258	1.6	0.327	2.0
Dịch não tủy người 2	21.9	0.359	1.6	0.539	2.5
Dịch não tủy người 3	27.9	0.306	1.1	0.478	1.7
Dịch não tủy người 4	32.1	0.358	1.1	0.502	1.6
Dịch não tủy người 5	59.0	0.626	1.1	1.35	2.3
Dịch não tủy người 6	95.1	0.931	1.0	2.09	2.2
Dịch não tủy người 7	107	1.27	1.2	2.38	2.2
PC pTau 1	14.6	0.171	1.2	0.249	1.7
PC pTau 2	49.7	0.372	0.7	0.945	1.9

### Độ đặc hiệu phân tích

Xét nghiệm đặc hiệu cao dành cho Phospho-Tau (181P) người. Phản ứng chéo tiềm ẩn xảy ra với các chất sau:

Tác nhân phản ứng chéo	Nồng độ thử nghiệm pg/mL	% Phản ứng chéo
Tau(172-205)amide	1300	0.9

### Hiệu năng lâm sàng

Mỗi phòng xét nghiệm nên nghiên cứu tính chuyển đổi của các giá trị sinh học theo quần thể bệnh nhân của mình.

**Lưu ý:** Dữ liệu hiệu năng lâm sàng được tạo ra khi sử dụng xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF 07357036190) V1 có mối tương quan cao với V2 của xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF (REF 08846693190). Trong một nghiên cứu so sánh phương

pháp nội kiểm (N = 129) hệ số tương quan Pearson quan sát được là 0.999.

## Nhận diện bệnh nhân có nguy cơ suy giảm nhận thức

Khả năng xác định bệnh nhân bị suy giảm nhận thức có nguy cơ cao so với bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn của dấu ấn sinh học pTau đơn lẻ cũng như tỷ lệ dấu ấn sinh học pTau/Abeta42 được xác định bằng sự thay đổi chỉ số lâm sàng trong khoảng thời gian 2 năm được đánh giá trong một nghiên cứu hồi cứu (nghiên cứu của Roche số RD002530) dựa trên các mẫu từ nghiên cứu ADNI1/GO/2 được đo với xét nghiệm Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

(REF 07357036190).<sup>13</sup> Dân số chính được phân tích bao gồm tổng cộng 619 bệnh nhân từ nhóm suy giảm nhận thức nhẹ giai đoạn sớm (EMCI, 277) và giai đoạn muộn (LMCL, 342), với xét nghiệm định lượng Elecsys CSF chuẩn có sẵn. Cho mỗi bệnh nhân trong số này cũng có các đánh giá cơ sở của điểm số lâm sàng Clinical Dementia Rating – sum of boxes (CDR-SB) và MiniMental State Examination (MMSE). Độ tuổi trung bình của 619 bệnh nhân là 72 tuổi (trong khoảng từ 54-91 tuổi), tỷ lệ nữ/nam là 41%/59%, thời gian giáo dục trung bình là 16 tuổi (trong khoảng từ 6-20 năm) và tỷ lệ mang allele ApoE4 0/1/2 là 51%/39%/11%. Chỉ số lâm sàng trung bình (độ lệch chuẩn, SD) như sau: CDR-SB, 1.5 (0.9) ở đường chuẩn, 2.3 (2.1) ở 2 năm tiếp theo; MMSE, 27.7 (1.8) ở đường chuẩn, 26.6 (3.3) ở 2 năm tiếp theo. Trung vị (1.48\*Trung vị độ lệch chuẩn tuyệt đối) của nồng độ dấu ấn Elecsys CSF tại đường chuẩn như sau: pTau, 24.0 (12.0) pg/mL; Abeta42, 837.7 (410.2) pg/mL.

Khả năng phân biệt các bệnh nhân bị suy giảm nhận thức có nguy cơ cao so với bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn (được đo bằng sự thay đổi chỉ số CDR-SB hoặc MMSE) trong vòng 2 năm được đánh giá sử dụng các mô hình ảnh hưởng hỗn hợp dạng tuyến tính. Các mô hình được điều chỉnh theo độ tuổi, giới tính, thời gian giáo dục và giá trị đường chuẩn của chỉ số lâm sàng tương ứng. Các giá trị ngưỡng cho pTau và pTau/Abeta42 được xác định trong nghiên cứu RD002145.

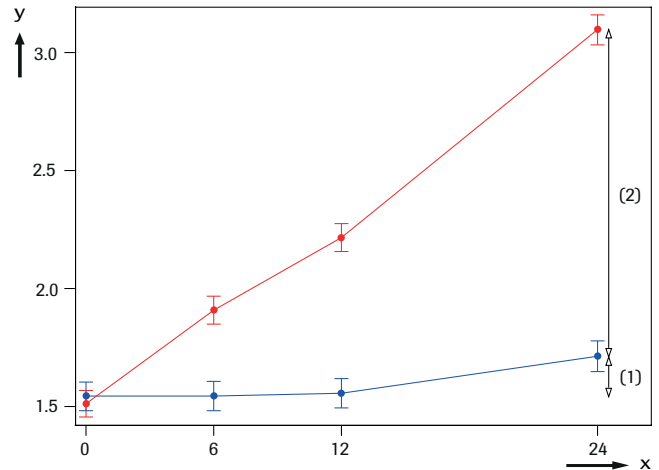
Do các quy trình tiền phân tích khác nhau giữa BIOFINDER và ADNI, một nghiên cứu bậc cấu số RD002475 được sử dụng để điều chỉnh ngưỡng từ Biofinder thành ADNI dựa trên việc tối ưu hóa sự phù hợp với amyloid PET. Sử dụng ngưỡng được chỉ định (xem phần bên dưới), sự thay đổi trung bình dựa trên mô hình về chỉ số lâm sàng (CDR-SB; MMSE) giữa đường chuẩn và giá trị 2 năm trong nhóm âm tính (ảnh hưởng (1)) và khác biệt trong sự thay đổi về chỉ số lâm sàng giữa nhóm có dấu ấn sinh học dương tính và âm tính (ảnh hưởng (2)) như sau:

Chỉ số lâm sàng	Dấu ấn sinh học	Ảnh hưởng (1)	Ảnh hưởng (2)
		Ước tính (95% CI) <sup>d)</sup>	Ước tính (95% CI)
CDR-SB	pTau	0.48 (0.34, 0.62)	1.00 (0.78, 1.21)
	pTau/Abeta42	0.17 (0.02, 0.32)	1.42 (1.21, 1.62)
MMSE	pTau	-0.43 (-0.69, -0.18)	-1.80 (-2.20, -1.40)
	pTau/Abeta42	-0.08 (-0.36, 0.20)	-2.17 (-2.56, -1.77)

d) Giới hạn tin cậy

Cả hai dấu ấn đơn lẻ pTau và tỷ lệ pTau/Abeta42 phân biệt bệnh nhân bị suy giảm nhận thức có nguy cơ cao so với bệnh nhân có nguy cơ thấp hơn trong vòng 2 năm. Tỷ lệ pTau/Abeta42 cho thấy hiệu năng cao hơn. Ví dụ như, thay đổi điểm số CDR-SB và MMSE trong hơn 2 năm giữa các nhóm có dấu ấn sinh học dương tính và âm tính theo tỷ lệ pTau/Abeta42 khác biệt lần lượt là hơn 1 và -2.5 đơn vị (giới hạn tin cậy dưới của ảnh hưởng (2)). Những bệnh nhân có dấu ấn sinh học âm tính không cho thấy sự thay đổi trong CDR-SB và MMSE lần lượt là hơn 0.5 và -0.5 trong hơn 2 năm (giới hạn tin cậy trên của ảnh hưởng (1)). Các kết quả này không thay đổi sau khi điều chỉnh bổ sung cho kiểu gen ApoE4 (số lượng allele E4).

Biểu đồ diễn tiến thời gian dựa trên mô hình về thay đổi CDR-SB trong hơn 2 năm cho phân loại dựa trên tỷ lệ pTau/Abeta42 (không điều chỉnh kiểu gen ApoE4):



Hình: Sai số tiêu chuẩn và trung bình của tỷ lệ CDR-SB bắt nguồn từ mô hình trong nhóm dấu ấn sinh học dương tính (đỏ) và âm tính (xanh) trong thời gian theo dõi (trục x; thời điểm thăm khám trong các tháng). Ảnh hưởng (1) và (2) như mô tả ở trên được ký hiệu bằng mũi tên.

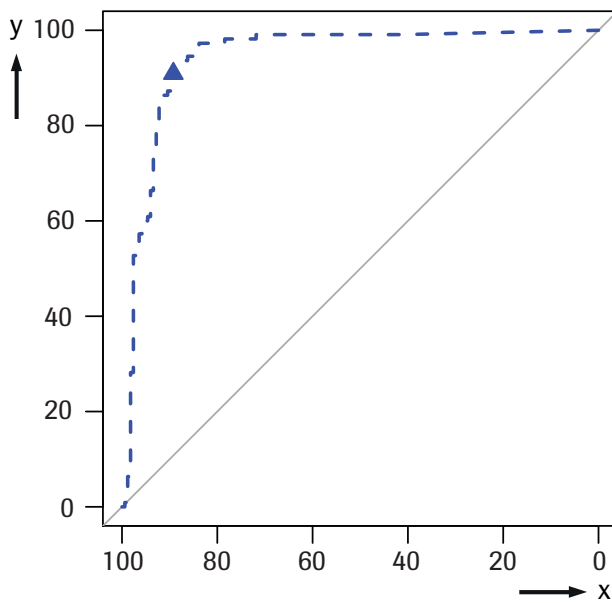
x: Lần thăm khám

y: CDR-SB

## Tính phù hợp với đọc kết quả hình ảnh PET amyloid

Sự phù hợp với đọc kết quả hình ảnh PET được đánh giá trong một nghiên cứu hồi cứu (nghiên cứu của Roche số RD002145) dựa trên các mẫu từ đoàn hệ BioFINDER.<sup>14</sup> Phân tích quần thể chủ yếu bao gồm 277 bệnh nhân với triệu chứng nhận thức nhẹ (MCS) đã được lưu mẫu CSF và kết quả scan PET đã có sẵn (đánh dấu phóng xạ PE: [18F] Flutemetamol). 120 trong 277 bệnh nhân mắc phải chứng suy giảm nhận thức chủ quan (SCD), 153 mắc chứng MCI và 4 bệnh nhân không có dấu hiệu. Tuổi trung bình là 70 (từ 59-80 tuổi), 42%/58% bệnh nhân là nữ/nam và 45%/54% bệnh nhân mang hoặc không mang ApoE4. Trung vị (1.48\*Trung vị độ lệch chuẩn tuyệt đối) của các dấu ấn Elecsys ở đường chuẩn như sau: pTau, 20.0 (9.4) pg/mL; Abeta42, 1048 (593) pg/mL. Kết quả chụp PET amyloid được đọc bởi ba kỹ thuật viên độc lập đã được đào tạo và đa số bình chọn được dùng để xác định hình ảnh dương tính hoặc âm tính, kết quả đọc PET là 110 (40%) dương tính, và 167 (60%) âm tính. Ngưỡng Abeta42 và tỷ lệ pTau/Abeta42 và tTau/Abeta42 được thiết lập dựa trên đọc kết quả hình ảnh PET. Tỷ lệ tương đồng của dấu ấn Elecsys CSF với kết quả đọc hình ảnh PET amyloid như sau:

	Tỷ lệ tương đồng (%) (95% CI)
Tỷ lệ phần trăm tương đồng dương (PPA, "độ nhạy")	90.9 (83.9, 95.6)
Tỷ lệ phần trăm tương đồng âm (NPA, "độ đặc hiệu")	89.2 (83.5, 93.5)
Tỷ lệ phần trăm tương đồng tổng thể	89.9 (85.7, 93.2)



Hình: Đường cong ROC (Receiver-operating characteristic) của chỉ số pTau/Abeta42 với kết quả amyloid PET. Dấu hình tam giác biểu thị PPA và NPA tại ngưỡng; AUC: 94.4 % (91.5 %, 97.3 %).

x: NPA (độ đặc hiệu) (%)

y: PPA (độ nhạy) (%)

### Ngưỡng phù hợp PET và suy giảm nhận thức

Tác động của xử lý tiền phân tích và các phiên bản xét nghiệm lên các nồng độ pTau và Abeta42 đã đo được điều tra trong nghiên cứu RD002842. Các giá trị pTau không bị ảnh hưởng bởi quy trình tiền phân tích và phiên bản xét nghiệm. Đối với Abeta42, quan sát thấy có sự chênh lệch hệ thống giữa quy trình tiền phân tích và các phiên bản xét nghiệm.

Các giá trị ngưỡng đối với Abeta42 như một dấu ấn sinh học đơn lẻ và đối với pTau/Abeta42 được điều chỉnh theo các điểm khác biệt quan sát được (xem bên dưới và tờ hướng dẫn sử dụng của xét nghiệm Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821909190). Lưu ý, giá trị ngưỡng cung cấp cho tỷ lệ tTau/Abeta42 chỉ có giá trị nếu sử dụng quy trình xử lý tiền phân tích được mô tả trong mục "Lấy và chuẩn bị mẫu" của tờ hướng dẫn sử dụng xét nghiệm Elecsys  $\beta$ -Amyloid (1-42) CSF II [REF] 08821909190).

Các ngưỡng phát sinh mới đối với suy giảm nhận thức được thể hiện dưới đây:

Nếu pTau > 27 pg/mL  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm dương tính.

Nếu pTau  $\leq$  27 pg/mL  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm âm tính.

Nếu tỷ lệ\* pTau/Abeta42 > 0.023  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm dương tính.

Nếu tỷ lệ\* pTau/Abeta42  $\leq$  0.023  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm âm tính.

\*Chỉ số phải được làm tròn 4 số thập phân trước khi so sánh với 0.023. Nếu nồng độ của một trong các chất phân tích nằm ngoài khoảng đo, áp dụng theo quy tắc sau:

Trong các trường hợp Abeta42 < 150 pg/mL, Abeta42 > 2500 pg/mL, pTau > 120 pg/mL, pTau < 8 pg/mL  $\Rightarrow$  giá trị phải được cài đặt đến giới hạn tương ứng của khoảng đo và tính tỷ lệ.

Các ngưỡng phát sinh mới đối với sự phù hợp PET được thể hiện dưới đây:

Nếu tỷ lệ\* pTau/Abeta42 > 0.023  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm dương tính.

Nếu tỷ lệ\* pTau/Abeta42  $\leq$  0.023  $\Rightarrow$  kết quả xét nghiệm âm tính.

\*Chỉ số phải được làm tròn 4 số thập phân trước khi so sánh với 0.023. Nếu nồng độ của một trong các chất phân tích nằm ngoài khoảng đo, áp dụng theo quy tắc sau:

Trong các trường hợp Abeta42 < 150 pg/mL, Abeta42 > 2500 pg/mL, pTau > 120 pg/mL, pTau < 8 pg/mL  $\Rightarrow$  giá trị phải được cài đặt đến giới hạn tương ứng của khoảng đo và tính tỷ lệ.

### Tài liệu tham khảo

- 1 Iqbal K, Liu F, Gong CX. Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:15-27.
- 2 Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17:22-35.
- 3 Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA*. 2009;302(4):385-393.
- 4 Hampel H, Blennow K. CSF tau and  $\beta$ -amyloid as biomarkers for mild cognitive impairment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2004;6(4):379-390.
- 5 Blom ES, Giedraitis V, Zetterberg H, et al. Rapid progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in subjects with elevated levels of tau in cerebrospinal fluid and the APOE epsilon4/epsilon4 genotype. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(5):458-464.
- 6 Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009;66(5):638-645.
- 7 Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, et al. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51.
- 8 Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):257-262.
- 9 Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-279.
- 10 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614-629.
- 11 EMA/CHMP/SAWP/893622/2011; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 17 November 2011; Qualification opinion of Alzheimer's disease novel methodologies/biomarkers for the use of CSF AB 1-42 and t-tau signature and/or PET-amyloid imaging (positive/negative) as a biomarkers for enrichment, for use in regulatory clinical trials – in mild and moderate of Alzheimer's.
- 12 EMA/CHMP/539931/2014 2; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); 28 January 2016; Draft guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias.
- 13 <http://www.adni-info.org/>.
- 14 [http://biofinder.se/the\\_biofinder\\_study\\_group/](http://biofinder.se/the_biofinder_study_group/).

Để biết thêm thông tin, xin xem thêm hướng dẫn vận hành máy phân tích, tài liệu hướng dẫn sử dụng tương ứng, thông tin sản phẩm và tờ hướng dẫn về các thành phần cần thiết (nếu có ở nước của bạn).

Luôn sử dụng một dấu chấm (dấu chấm câu/dấu chấm hết) trong tờ hướng dẫn sử dụng để ngăn cách phần nguyên và phần thập phân của một số thập phân. Không sử dụng dấu phân cách cho hàng nghìn.

# Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF

Bất kỳ sự cố nghiêm trọng nào xảy ra có liên quan đến thiết bị phải được báo cáo cho nhà sản xuất và cơ quan có thẩm quyền tại địa phương mà người sử dụng và/hoặc bệnh nhân đặt trụ sở hoặc cư trú.

## Ký hiệu

Roche Diagnostics sử dụng các ký hiệu và dấu hiệu sau cùng với các ký hiệu đã liệt kê trong tiêu chuẩn ISO 15223-1 (cho Mỹ: xem [dialog.roche.com](http://dialog.roche.com) để biết định nghĩa của các ký hiệu được sử dụng):

	Thành phần hộp thuốc thử
	Thuốc thử có thể được sử dụng trên các máy phân tích/thiết bị
	Thuốc thử
	Mẫu chuẩn
	Thẻ tích hoàn nguyên
	Mã thương phẩm toàn cầu

Những bổ sung, xóa hoặc thay đổi được thể hiện bằng vạch thay đổi ở phần lề.

© 2021, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305  
Mannheim  
[www.roche.com](http://www.roche.com)  
 +800 5505 6606

