

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

**Klinik und Poliklinik für
Neurologie**
Direktor:
Prof. Dr. Markus Otto

Begleitschreiben:

Phospho-Tau 217: Quantitative Bestimmung im EDTA-Plasma

Hausanschrift:
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)

Neurologisches Labor:
Funktionsgebäude 05/Ebene 02
Neurochemie@uk-halle.de
Tel.: 0345 - 557 3629
Fax: 0345 – 557 3505

Einführung

Neben den etablierten Biomarkern für die Alzheimer-Pathologie im Liquor (Beta-Amyloid, Phospho-Tau 181 und Gesamt-Tau) ist durch die Entwicklung sensitiverer Assays nunmehr die Messung potenzieller Biomarker im Blut möglich. Hier stellte sich insbesondere Phospho-Tau 217 als vielversprechender Analyt heraus, der in einzelnen Studien eine bessere Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Alzheimer-Pathologie ermöglichte als die Bestimmung von p-Tau 181 und des Beta-Amyloid-Verhältnisses im Blut (Therriault, Servaes, et al., 2023; Arranz et al., 2024).

Die 2024 veröffentlichten revidierten Forschungskriterien für die Diagnosestellung der Alzheimer-Demenz der Alzheimer's Association Workgroup zählen p-Tau 217 als Biomarker früher Alzheimer-Pathologie-typischer neuropathologischer Veränderungen (Kategorie Core 1 T1) (Jack et al., 2024), da der Analyt im Blut schon vor einem pathologischen Tau-PET erhöhte Werte aufweisen kann (Therriault, Vermeiren, et al., 2023). Die geringere Invasivität und die höhere Verfügbarkeit einer Blutentnahme im Vergleich zu einer Liquorpunktion sowie die Etablierung kommerziell erhältlicher Assays erklären das große Interesse an blutbasierten Biomarkern als potenzielles Screening Tool bei Verdacht auf das Vorliegen einer Alzheimerpathologie, insbesondere im Zusammenhang mit aufkommenden Therapiemöglichkeiten. Noch ist allerdings unklar, ob dieses Konzept im klinischen Alltag funktionieren wird, da insbesondere in der Frühphase der Erkrankung der Überlappungsbereich zwischen Kontrollen und Patienten, die eine Demenz entwickeln sehr hoch ist. Um Patienten in diesem Grenzbereich zu identifizieren, die weitere Diagnostik benötigen, empfiehlt die Arbeitsgruppe für blutbasierte Biomarker der „Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease“ die Nutzung zweier Grenzwerte, die Patienten mit hoher, intermediärer und niedriger p-Tau 217-Konzentration unterscheiden. Dieser intermediäre Bereich soll dabei maximal 5 - 20 % der getesteten Patienten beinhalten (Schindler et al., 2024). Ein mit bis zu 20 % durchaus relevanter Anteil an Patienten wäre damit aber großer Unsicherheit ausgesetzt, bis weitere Diagnostik durchgeführt wird. Für die dann benötigte fachärztliche Weiterbetreuung fehlen zudem aktuell Kapazitäten. Wir halten daher, bis weitere Daten vorliegen, an einem einzelnen Grenzwert fest und geben die dazugehörige Sensitivität und Spezifität bezogen auf die Testpopulation an.

Einschränkungen und aktuelle Evidenz

Trotz vielversprechender Ergebnisse ist der klinische Nutzen von p-Tau 217 noch nicht abschließend geklärt. Unterschiede zwischen den Verfahren und den in den Studien verglichenen Kohorten erschweren die Festlegung eines einheitlichen diagnostischen Grenzwerts. In bisherigen Studien zur Evaluation der Verfahren wurden häufig Liquorbefunde (Palmqvist et al., 2025; Arranz et al., 2024) oder Amyloid-PET (Figdore et al., 2024) als Referenzstandards genutzt, die selbst im Vergleich mit post-



mortem Untersuchungen keine 100-prozentige Genauigkeit erreichen (VandeVrede et al., 2025). Zudem scheint p-Tau 217 nicht spezifisch für die Alzheimer-Pathologie zu sein. So wurden erhöhte Konzentrationen des Biomarkers im Blut u.a. auch bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) (Abu-Rumeileh et al., 2025) oder der Creutzfeldt-Jakob Krankheit (Emeršič et al., 2024, Bentivenga et al. 2024) festgestellt. Bei der ALS vermuten wir, dass das p-Tau 217 neu im Muskelgewebe gebildet wird (Abu-Rumeileh et al. 2025). Aufgrund der aktuellen Studienlage empfiehlt die S3-Leitlinie „Demenzen“ derzeit keine alleinige Nutzung blutbasierter Biomarker zur Diagnostik der Amyloidpathologie.

Analyse in unserem Labor

Wir verwenden zur Messung von p-Tau 217 im Plasma ein Chemilumineszenz-Enzym-Immunoverfahren. Die Messungen unterliegen der fortlaufenden Evaluation des Blutbiomarkers sowie eines möglichen Grenzwertes zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Alzheimer-Pathologie und ersetzt nicht die Liquoruntersuchung.

Erste Studienergebnisse

Interne Analysen zeigten eine gute Trennschärfe zwischen liquorchemisch ATN-positiven Patienten (mit Alzheimer-Pathologie) und ATN-negativen Kontrollen (ohne Alzheimer-Pathologie) mit einer AUC von 0,94 (95% CI: 0,86 - 1,0). Bei einem Grenzwert von >0,30 pg/ml betrugen Sensitivität und Spezifität 90,9% bzw. 91,3%, basierend auf einer noch begrenzten Stichprobengröße. Diese Werte stimmen mit einer größeren Studie (Pilotto et al., 2025) überein, die für das gleiche Verfahren einen ähnlichen Grenzwert von >0,291 pg/ml mit einer Sensitivität von 88,2% und einer Spezifität von 89,3% ermittelte (AUC: 0,938). In einer in mehreren europäischen Kohorten, die Patienten aus Gedächtnissprechstunden rekrutiert hatten, kreuzvalidierten Untersuchung (Palmqvist et al., 2025) lag der Grenzwert für eine Spezifität von ca. 90% bei >0,27 pg/ml.

Bekannte Einflussfaktoren

Zu den bislang untersuchten relevanten Einflussfaktoren, die mit einer erhöhten Konzentration von p-Tau 217 einhergehen, zählen das männliche Geschlecht und eine verschlechterte Nierenfunktion. Der ApoE4-Genotyp scheint dagegen keinen signifikanten Einfluss darauf zu haben, während die Datenlage bezüglich des Einflusses eines höheren Patientenalters keinen eindeutigen Schluss zulässt. (Arranz et al., 2024; Palmqvist et al., 2025).

Anforderungen an die Probengewinnung

Um eine verlässliche Analyse der p-Tau217-Konzentration zu gewährleisten, bitten wir Sie, folgende Anforderungen zu beachten:

- *Probenmaterial:* EDTA-Plasma
- *Mindestvolumen:* 500 µL
- *Probengewinnung:* Vollblut in EDTA-Röhrchen entnehmen, sofort sanft mischen und innerhalb von 60 Minuten bei 4°C zentrifugieren (2000 x g, 10 Minuten). Plasma vorsichtig abpipettieren.
- *Versandmedium:* Trockeneis oder Kühlakkus (bei Kurzstrecken)
- *Probenlagerung:* Sollte ein schneller Versand nicht möglich sein, kann das zentrifugierte und abpipettierte Plasma bei -80 °C gelagert und später auf Trockeneis versandt werden.

Literatur

Abu-Rumeileh, S., Scholle, L., Mensch, A., Großkopf, H., Ratti, A., Kölsch, A., Stoltenburg-Didinger, G., Conrad, J., De Gobbi, A., Barba, L., Steinacker, P., Klafki, H.-W., Oeckl, P., Halbgebauer, S., Stafp, C., Posa, A., Kendzierski, T., Silani, V., Hausner, L., ... Otto, M. (2025). Phosphorylated tau 181 and 217 are elevated in serum and muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Communications*, 16(1), 2019.

Arranz, J., Zhu, N., Rubio-Guerra, S., Rodríguez-Baz, I., Ferrer, R., Carmona-Iragui, M., Barroeta, I., Illán-Gala, I., Santos-Santos, M., Fortea, J., Lleó, A., Tondo, M., & Alcolea, D. (2024). Diagnostic performance of plasma pTau217, pTau181, Aβ1-42 and Aβ1-40 in the LUMIPULSE automated platform for the detection of Alzheimer disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1), 139.

Bentivenga, G. M., Gonzalez-Ortiz, F., Baiardi, S., Kirsebom, B., Mastrangelo, A., Mammana, A., Capellari, S., Fladby, T., Zetterberg, H., Blennow, K., & Parchi, P. (2024). Clinical value of novel blood-based tau biomarkers in Creutzfeldt–Jakob disease. *Alzheimer's & Dementia*, 21(2), e14422.

Emersić, A., Ashton, N. J., Vrillon, A., Lantero-Rodriguez, J., Mlakar, J., Gregorić Kramberger, M., Gonzalez-Ortiz, F., Kac, P. R., Dulewicz, M., Hanrieder, J., Vanmechelen, E., Rot, U., Zetterberg, H., Karikari, T. K., Čučnik, S., & Blennow, K. (2024). Cerebrospinal fluid p-tau181, 217, and 231 in definite Creutzfeldt–Jakob disease with and without concomitant pathologies. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5324–5337.

Figdore, D. J., Griswold, M., Bornhorst, J. A., Graff-Radford, J., Ramanan, V. K., Vemuri, P., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Jack, C. R., Petersen, R. C., & Algeciras-Schimmler, A. (2024). Optimizing cutpoints for clinical interpretation of brain amyloid status using plasma p-tau217 immunoassays. *Alzheimer's & Dementia*, 20(9), 6506–6516.

Jack, C. R., Andrews, J. S., Beach, T. G., Buracchio, T., Dunn, B., Graf, A., Hansson, O., Ho, C., Jagust, W., McDade, E., Molinuevo, J. L., Okonkwo, O. C., Pani, L., Rafil, M. S., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., Sperling, R., Teunissen, C. E., & Carrillo, M. C. (2024). Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's & Dementia*, 20(8), 5143–5169.

Palmqvist, S., Warmenhoven, N., Anastasi, F., Pilotto, A., Janelidze, S., Tideman, P., Stomrud, E., Mattsson-Carlgren, N., Smith, R., Ossenkoppele, R., Tan, K., Dittrich, A., Skoog, I., Zetterberg, H., Quaresima, V., Tolassi, C., Höglund, K., Brugnoni, D., Puig-Pijoan, A., ... Hansson, O. (2025). Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform. *Nature Medicine*, 1–8.

Pilotto, A., Quaresima, V., Trasciatti, C., Tolassi, C., Bertoli, D., Mordenti, C., Galli, A., Rizzardi, A., Caratozzolo, S., Zancanaro, A., Contador, J., Hansson, O., Palmqvist, S., De Santis, G., Zetterberg, H., Blennow, K., Brugnoni, D., Suárez-Calvet, M., Ashton, N. J., & Padovani, A. (2025). Plasma p-tau217 in Alzheimer's disease: Lumipulse and ALZpath SIMOA head-to-head comparison. *Brain*, 148(2), 408–415.

Schindler, S. E., Galasko, D., Pereira, A. C., Rabinovici, G. D., Salloway, S., Suárez-Calvet, M., Khachaturian, A. S., Mielke, M. M., Udeh-Momoh, C., Weiss, J., Batrla, R., Bozeat, S., Dwyer, J. R., Holzapfel, D., Jones, D. R., Murray, J. F., Partrick, K. A., Scholler, E., Vradenburg, G., ... Hansson, O. (2024). Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology—Recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer's Disease. *Nature Reviews Neurology*, 20(7), 426–439.

Therriault, J., Servaes, S., Tissot, C., Rahmouni, N., Ashton, N. J., Benedet, A. L., Karikari, T. K., Macedo, A. C., Lussier, F. Z., Stevenson, J., Wang, Y.-T., Fernandez-Arias, J., Stevenson, A., Socualaya, K. Q., Haeger, A., Nazneen, T., Aumont, É., Hosseini, A., Rej, S., ... Rosa-Neto, P. (2023). Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 19(11), 4967–4977.

Therriault, J., Vermeiren, M., Servaes, S., Tissot, C., Ashton, N. J., Benedet, A. L., Karikari, T. K., Lantero-Rodriguez, J., Brum, W. S., Lussier, F. Z., Bezgin, G., Stevenson, J., Rahmouni, N., Kunach, P., Wang, Y.-T., Fernandez-Arias, J., Socualaya, K. Q., Macedo, A. C., Ferrari-Souza, J. P., ... Rosa-Neto, P. (2023). Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography. *JAMA Neurology*, 80(2), 188–199.

VandeVrede, L., Cho, H., Sanderson-Cimino, M., Wekselman, F., Cobigo, Y., Gorno-Tempini, M. L., Heuer, H. W., Kramer, J. H., Lario Lago, A., Leichter, D., Ljubenkov, P., Miller, B. L., Perry, D. C., Rabinovici, G. D., Rojas, J. C., Rosen, H. J., Saloner, R., Staffaroni, A., Triana-Baltzer, G., ... Boxer, A. L. (2025). Detection of Alzheimer Neuropathology in Alzheimer and Non-Alzheimer Clinical Syndromes With Blood-Based Biomarkers. *JAMA Neurology*.