

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und Immunsuppression

# Dynamik der Aquaporin-4-Antikörper (k)ein Prädiktor einer effektiven Therapie?

**Fragestellung:** Ist der Verlauf des Titers von Antikörpern gegen den Wasserkanal Aquaporin 4 (AQP4-AK) unter Immunsuppression ein Prädiktor für das Auftreten weiterer Schübe?

**Hintergrund:** Der Nachweis von AQP4-AK erlaubt bei gut 80 % der Patienten mit einer Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) die definitive Diagnose. Ob und wie der AQP4-AK-Titer mit dem weiteren Krankheitsverlauf korreliert, ist bisher unklar.

Yin HX, Wang YJ, Liu MG et al. Aquaporin-4 antibody dynamics and relapse risk in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder treated with immunosuppressants. *Ann Neurol.* 2023; doi: 10.1002/ana.26623

**Patienten und Methodik:** In der monozentrischen Studie wurden die Veränderungen der AQP4-AK-Titer von Patienten mit NMOSD untersucht, die eine immunsup-

pressive Behandlung erhielten, und Daten zum klinischen Verlauf erhoben.

**Ergebnisse:** Von 400 Teilnehmenden waren 128 Patienten nach 76,4 Monaten unter immunsuppressiver Behandlung AQP4-AK-negativ, wobei das obere Limit des Konfidenzintervalls nicht bestimmbar war. Höheres Alter zu Krankheitsbeginn und eine frühe Behandlung waren unabhängige Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für eine AQP4-AK-Negativität begünstigten. Jüngeres Lebensalter, polysymptomatische Schübe und unveränderte oder steigende AQP4-Titer waren Risikofaktoren für Schübe.

**Schlussfolgerungen:** Die Autoren schlagen die Veränderungen des AQP4-AK-Titers, insbesondere die Zeit bis zur Negativität als Surrogatmarker der Therapieeffektivität vor.

– **Kommentar** von Achim Berthele, München

## Für klinische Entscheidungen taugt diese Einteilung nicht

Auf den ersten Blick ein schönes Ergebnis, scheint es doch zu zeigen, dass die Bestimmung der AQP4-AK-Titer im Verlauf als Prädiktor für das Auftreten von Schüben taugen könnte – zumindest bei „jüngeren“ NMOSD-Patienten ( $\leq 46,4$  Jahre bei Krankheitsbeginn); und erstaunlich, da es das Liquorkompartiment so ganz außer Acht lässt. Sieht man jedoch genauer hin, zeigt sich, dass die Analyse mit Vorsicht zu genießen ist: Zum einen ließen sich bei fast 50 % der an die Studie Teilnehmenden (198 von 400) AQP4-AK nur in der geringsten Titerstufe nachweisen (1 : 10, schwach positiv), sodass hier ein negativer Befund im Verlauf sowohl einer „echten“ Abnahme als auch einem in der Ersttestung falsch positiven Befund geschuldet sein kann. Zum anderen ist eine Kaplan-Maier-Analyse der Zeit, die es braucht, AQP4-AK-negativ zu werden, zwar statistisch möglich, inhaltlich aber ein Zirkelschluss: Denn es ist ja

eben gerade nicht klar, ob AQP4-AK-positive Patienten unter Therapie antikörpernegativ werden oder nur im AK-Titer schwanken. Gerade Letzteres wird wohl auch bei einem Teil der Teilnehmenden passiert sein, denn bei 43,5 % blieb der Titer unverändert oder stieg an.

Daher: Die Autoren versäumen zu zeigen, dass einmal AQP4-AK-negativ „gewordene“ Patienten es auch bleiben. Wenn also die Analyse der Risikofaktoren, einen Schub zu erleiden, im Regressionsmodell nur zwei Zustände des AQP4-AK-Verlaufs betrachtet (seronegativ/abnehmender Titer vs. gleichbleibender/ansteigender Titer), ist diese inkomplett. Es fehlen eben die Patienten, die im Verlauf wieder ansteigende Titer entwickeln, nachdem sie zuvor unter die Nachweisgrenze gefallen waren.

Für klinische Entscheidungen taugt die vorgenommene Einteilung nicht, und dass sich der AQP4-AK als Verlaufsparemeter und Schubprädiktor eignet, ist weiterhin nicht gezeigt.

SpringerMedizin.de

### Von der Neuromyelitis optica zur Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

Die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (neuro-myelitis optica spectrum disorder, NMOSD) – abgeleitet von NMO oder „Devic-Syndrom“ – wird seit Entdeckung des Anti-Aquaporin-4-Serumantikörpers (AQP4-IgG) als eigenständige Erkrankung angesehen und von der klassischen Multiplen Sklerose abgegrenzt. Den Beitrag über den Weg vom klinischen Syndrom zur Klassifikation finden Sie unter <https://go.sn.pub/DdpNV2>.



Prof. Dr. med. Achim Berthele, München

Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Klinikum rechts der Isar, Technische  
Universität München  
Achim.Berthele@tum.de