

A. Berthele¹, O. Aktas², I. Ayzenberg³, H. Claus⁴, T.-T. Lâm⁴, W. N. Löscher⁵, J. D. Lünemann⁶, A. K. Pröbstel^{7,15}, H. Prüß^{8,16}, N. Rademacher⁹, M. Ringelstein^{2,10}, P. S. Rommer¹¹, U. Schara-Schmidt⁹, B. Schoser¹², J. R. Weber¹³, J. Zschüntzsch¹⁴, A. Meisel⁸

¹ Klinik und Poliklinik für Neurologie, TUM Universitätsklinikum, München, Deutschland; ² Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³ Neurologische Klinik der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Bochum, Deutschland; ⁴ Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und Haemophilus influenzae, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁵ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁶ Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁷ Zentrum für Neurologie & Klinik für Neuroimmunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁸ Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹ Abteilung für Kinderneurologie, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰ Klinik für Neurologie, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR Klinikum, Kliniken der Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹¹ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; ¹² Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ¹³ Abteilung für Neurologie, Klinikum Klagenfurt, Klagenfurt, Österreich; ¹⁴ Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁵ Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsspital Basel und Universität Basel, Basel, Schweiz; ¹⁶ Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland

Expertenkonsensus: Meningokokkenprophylaxe in der Therapie neurologischer Erkrankungen mit Komplementinhibitoren

Komplementinhibition in der Neurologie

Das Therapieprinzip, die Aktivierung des Komplementsystems zu hemmen, hat sich in den letzten Jahren mit sehr guten Wirksamkeitsdaten in der Neurologie klar etabliert und wird in der Behandlung der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis (AChR-Ak+ gMG) und der Aquaporin-4-Antikörper-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (AQP4-Ak+ NMOSD) erfolgreich angewendet. Die bisher zugelassenen Komplementinhibitoren hemmen die terminale Komplementkaskade (sog. C5-Inhibitoren). Substanzen, die die Komplementkaskade proximal hemmen (z. B. an C1), sind aber bereits in Entwicklung und werden zu einem weiteren Ausbau des Indikationsspektrums führen [2].

Für die Behandlung der NMOSD sind in der Region Deutschland, Österreich und Schweiz (DACH) die C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab zugelassen und werden inzwischen überwiegend als Monotherapie angewendet. Bei der AChR-Ak+ gMG sind Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan als Add-on-Therapie zugelassen (Zilucoplan nicht in der Schweiz) – Eculizumab dabei auch für Kinder ab dem 6. Lebensjahr.

So erfolgreich Komplementinhibitoren den Pathomechanismus diverser Autoimmunerkrankungen hemmen, bleibt zu beachten, dass ein intaktes Komplementsystem auch für Infek-

tabwehr und hier in erster Linie zur Bekämpfung bekapselter Bakterien wie der Meningokokken und Gonokokken notwendig ist. Die therapeutische Blockade bringt also immer ein erhöhtes Risiko mit sich, an systemischen Infektionen durch diese Erreger schwer zu erkranken – einschließlich der Gefahr, daran zu versterben. Bereits seit Zulassung des ersten Komplementinhibitors Eculizumab im Jahr 2007 ist bei allen Komplementinhibitoren eine Impfung gegen Meningokokken zwingend vorgeschrieben, wobei sich diesbezügliche Vorschriften von Land zu Land unterscheiden. So ist in Europa etwa eine Impfung gegen die Serogruppen A, C, W, Y und B vorgeschrieben – in Japan wegen des geografisch unterschiedlichen Vorkommens dieser Serogruppen nur gegen A, C, W und Y.

Über die eigentliche Impfpflicht hinaus sind wichtige Fragen zum Vorgehen und zum zeitlichen Ablauf aber noch offen und daher Gegenstand dieser Konsensusempfehlungen für die DACH-Region (zur Methodik siehe elektronisches Zusatzmaterial).

Epidemiologie invasiver Meningokokkeninfektionen

Invasive Infektionen mit Meningokokken, die sich v. a. als Meningitis und/oder Sepsis manifestieren, kommen weltweit vor. Die Epidemiologie variiert stark zwischen unterschiedlichen geografischen Regionen [17]. Höchste Inzidenzen finden sich in afrikanischen Ländern der Subsahara. Die jährliche Inzidenz von invasiven Meningokokkeninfektionen in Deutschland ist mit unter 0,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern deutlich niedriger, aber auch dies entspricht etwa 250 Fällen in Deutschland. In Österreich wurden im Jahr 2022 sieben Fälle beobachtet (Inzidenz: 0,08 pro 100.000 Einwohner). Die Inzidenz in der Schweiz betrug 2023 0,38 Fälle pro 100.000 Einwohner. Die Gesamtletalität liegt in allen 3 Ländern bei ca. 10%, wobei beim Vollbild eines Waterhouse-Friderichsen-Syndroms, der schwersten Form einer Meningokokkeninfektion, weiterhin Todesraten bis zu 30 % vorherrschen.

Von den 12 Meningokokkenserogruppen sind weltweit A, B, C, W, X und Y von klinischer Relevanz. In der Europäischen

Zusatzmaterial online

Zusätzliche Informationen sind in der Online-Version dieses Artikels (<https://doi.org/10.1007/s42451-025-00774-4>) enthalten.

Redaktion

C. Franke, Berlin
L. Tönges, Bochum

DGNeurologie 2025 · 8 (5): 398–407

<https://doi.org/10.1007/s42451-025-00774-4>

Angenommen: 23. Juni 2025

Online publiziert: 7. August 2025

© The Author(s) 2025

Zusammenfassung · Abstract

A. Berthele · O. Aktas · I. Ayzenberg · H. Claus · T.-T. Lâm · W. N. Löscher · J. D. Lünemann · A. K. Pröbstel · H. Prüß · N. Rademacher · M. Ringelstein · P. S. Rommer · U. Schara-Schmidt · B. Schoser · J. R. Weber · J. Zschüntzsch · A. Meisel

Expertenkonsensus: Meningokokkenprophylaxe in der Therapie neurologischer Erkrankungen mit Komplementinhibitoren

Zusammenfassung

Die Hemmung des terminalen Komplementsystems ist ein Therapieprinzip, das bei der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis (AChR-Ak+ gMG) und der Aquaporin-4-Antikörper-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (AQP4-Ak+ NMOSD) sehr erfolgreich angewendet wird. Es besteht jedoch unter therapeutischer Komplementinhibition ein stark und spezifisch erhöhtes Risiko einer Infektion mit Meningokokken. PatientInnen unter komplementinhibierender Therapie mit Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan müssen daher ausnahmslos gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y (MenACWY) und der Serogruppe B (MenB) geimpft sein.

Für das Timing von Impfung und Therapiebeginn sind 3 Szenarien möglich: Impfung vor Therapiebeginn oder Therapiebeginn unter prophylaktischer Antibiose bis zum Eintritt der Impfantwort oder verzögerte Impfung unter fortgesetzter Antibiotikaprophylaxe. Welches Management bei der NMOSD und der gMG zu empfehlen ist, ist Gegenstand dieses Konsensus von NeuroimmunologInnen der Region Deutschland, Österreich und Schweiz (DACH).

Die NMOSD und die gMG unterscheiden sich meist hinsichtlich der Dringlichkeit des akuten therapeutischen Handlungsbedarfs. In der Regel ist bei NMOSD-PatientInnen unverzüglich eine Ein- oder Umstellung der komplementinhibierenden Therapie erforderlich,

insbesondere nach kürzlich erlittenem Schub. Die Impfung soll daher bei dieser Klientel zeitgleich mit der Ein- oder Umstellung unter antibiotischem Schutz durchgeführt werden. Bei PatientInnen mit gMG ist die Impfung vor Beginn der Komplementinhibitorthherapie in der Regel leichter zu realisieren und daher zu bevorzugen. Dies spart eine antibiotische Therapie ein, die die gMG ggf. verschlechtern kann. Für die Behandlung bzw. präemptive oder postexpositionelle Prophylaxe der Meningokokkeninfektion stehen verschiedene Antibiotika zur Verfügung. Bei der MG sind aus Sicht der ExpertInnengruppe Ceftriaxon für die Behandlung der manifesten Infektion, Rifampicin für die Antibiotikaprophylaxe und Rifampicin oder Ceftriaxon i.m. für die postexpositionelle Chemoprophylaxe die Mittel der ersten Wahl. Da die Meningokokkenimpfung PatientInnen, die mit einem Komplementinhibitor behandelt werden, keinen vollständigen Schutz bietet, muss im Verdachtsfall einer Meningokokkeninfektion dringend zur sofortigen Vorstellung in der Notfallaufnahme geraten werden. Zusätzlich ist zu empfehlen, diesen PatientInnen für den Notfall eine Stand-by-Medikation mit Ciprofloxacin zum unmittelbaren Einsatz auszuhändigen.

Keywords

Myasthenia gravis · NMOSD · Vaccination recommendation · Antibiotic prophylaxis · Standby medication

Meningococcal prophylaxis in neurological diseases treated with complement inhibitors: an expert consensus

Abstract

While inhibition of terminal complement activation is an effective therapeutic strategy in acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis (AChR-Ab⁺ gMG) and aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4-Ab⁺ NMOSD), it is associated with an increased risk for invasive meningococcal infection. As such, all patients receiving complement inhibitors—including eculizumab, ravulizumab, and zilucoplan—require vaccination against meningococcal serogroups A, C, W, Y (MenACWY) and B (MenB). An expert panel evaluated the available data and has provided recommendations for preventive strategies to reduce the risk of invasive meningococcal infection during complement inhibitor therapy in Germany, Austria and Switzerland (the DACH region). Three strategies are available for coordinating vaccination and the initiation of complement inhibitor therapy: (1) administer vaccination at least 2 weeks before starting therapy; (2) start therapy concurrently with vaccination, accompanied by antibiotic prophylaxis until an immune

response develops; (3) start therapy first and delay vaccination, continuing antibiotic prophylaxis until 14 days after the vaccine is administered. In the case of NMOSD, treatment must often begin urgently, particularly following a relapse. In such cases, vaccination should be administered concurrently with the initiation of or transition to complement inhibition, accompanied by antibiotic prophylaxis. In contrast, treatment urgency is generally lower in gMG, allowing vaccination to be completed beforehand and thus avoiding the need for antibiotics, which may exacerbate gMG symptoms. The expert group recommends ceftriaxone as the first-line treatment for active infection, rifampicin for prophylaxis, and either rifampicin or intramuscular ceftriaxone for post-exposure chemoprophylaxis. The expert group recommends that patients carry standby ciprofloxacin for emergency use, to be taken at the first sign of illness, followed by prompt clinical assessment.

Union und der Schweiz hat die Serogruppe B mit Abstand den größten Anteil an invasiven Infektionen [15].

Risiko einer Meningokokkeninfektion bei Defekt oder Inhibition des Komplementsystems

Menschen mit genetisch determinierten Komplementdefekten stehen unter besonderem Risiko, eine invasive Meningokokkeninfektion zu erleiden [10]. So wurde bei Defekten der Komponenten C5–C8 ein 7000- bis 10.000fach, bei C9-Defekten ein 1400fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Komplementgesunden ermittelt [5]. Pathogene Mutationen des Komplementsystems sind in der europäischen Bevölkerung allerdings sehr selten [3].

PatientInnen unter Eculizumab – so zeigen Daten aus den USA – weisen ein 1000- bis 2000fach erhöhtes Risiko gegenüber der Normalbevölkerung auf, an einer invasiven Meningokokkeninfektion zu erkranken [12]. Zur Inzidenz von invasiven Meningokokkeninfektionen unter Therapie mit Komplementinhibitoren existieren bisher keine systematischen Erhebungen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. In der Pharmakovigilanzdatenbank des Herstellers Alexion sind indikationsübergreifend in klinischen Studien weltweit 7 Fälle in 2478 PatientInnenjahren unter Eculizumab und 6 Fälle in 3228 PatientInnenjahren unter Ravulizumab (davon 1 tödlich) dokumentiert. Im Post-Marketing-Setting wurden 214 Fälle in 88.478 PatientInnenjahren unter Eculizumab und 20 Fälle in 26.891 PatientInnenjahren unter Ravulizumab dokumentiert, davon waren 21 (Eculizumab) bzw. ein Fall (Ravulizumab) tödlich [4].

Zu beachten ist, dass bei PatientInnen mit Komplementdefekten oder unter Therapie mit Komplementinhibitoren immer wieder auch *ungewöhnliche* Meningokokkeninfektionen mit ansonsten seltenen Serogruppen (E, X, Z) und unbekapselten Meningokokkenstämmen, welche gewöhnlich keine invasiven Infektionen verursachen, gefunden wurden [21].

Therapie und Prophylaxe der Meningokokkeninfektion mit Antibiotika

Resistenzentwicklung gegen Antibiotika spielt bei Meningokokken eine untergeordnete Rolle; Infektionen können daher mit verschiedenen Antibiotika behandelt werden. Als Mittel der ersten Wahl zur *Therapie der invasiven Meningokokkeninfektionen* sind Cephalosporine der Gruppe 3b zu nennen (eTabelle 1, s. elektronisches Zusatzmaterial). Bei nachgewiesener Empfindlichkeit ist auch Penicillin G hochwirksam, führt jedoch nicht zu einer zuverlässigen Eradikation einer nasopharyngealen Besiedelung. Daher sollte nach Beendigung einer Therapie mit Penicillin eine möglicherweise weiterbestehende Besiedelung mit Rifampicin eradiziert werden.

Als *Antibiotikaphylaxe* eignen sich Rifampicin, Cefixim, Penicillin V oder Azithromycin. Rifampicin wird für 2 Tage alle 14 Tage gegeben (eTabelle 1).

Zur *postexpositionellen Chemoprophylaxe* werden in Deutschland neben Ciprofloxacin auch Rifampicin, Ceftriaxon i.m. sowie Azithromycin empfohlen (eTabelle 1).

Cephalosporine gelten als gut verträglich bei der MG. Bei Rifampicin sollten das Interaktionspotenzial mit anderen Arzneimitteln beachtet sowie Transaminasen und Blutbild kontrolliert werden. Insbesondere bei einer andauernden Therapie

sind bei MG Ciprofloxacin, aber auch Penicillin V in hohen Dosen als eher ungünstig anzusehen, da sie die MG verstärken können [13]. Die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat entsprechend eine Black-Box-Warnung für den Einsatz dieser Wirkstoffe bei MG ausgesprochen.

Daher sollen aus Sicht der ExpertInnengruppe bei der MG für die Behandlung der manifesten Infektion Ceftriaxon, für die Antibiotikaphylaxe Rifampicin und für die postexpositionelle Chemoprophylaxe Rifampicin oder alternativ Ceftriaxon i.m. Mittel der ersten Wahl sein (**starker Konsens**).

Meningokokkenimpfung

Bei der Meningokokkenimpfung ist in Deutschland zwischen der Standardimpfung und der Indikationsimpfung zu unterscheiden. Seit 2024 wird von der Ständigen Impfkommision (STIKO) für alle Säuglinge ab dem 2. Lebensmonat eine Impfung gegen die Serogruppe B und für alle Kleinkinder ab dem 2. Lebensjahr eine Impfung gegen die Serogruppe C empfohlen. Als sog. Indikationsimpfung werden zusätzlich gesundheitlich gefährdeten Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz Impfungen gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W und Y und der Serogruppe B empfohlen. Dazu zählen u. a. Personen mit Komplementdefekten und Personen unter Therapie mit Komplementinhibitoren [23].

Krankenversicherungen erstatten in Deutschland die Kosten für Meningokokken-C-, -B- sowie – bei Vorliegen eines erhöhten Risikos für Meningokokkenerkrankungen – die Kosten für die MenACWY-Impfung. In Österreich ist die Impfung mit einem tetravalenten Meningokokkenimpfstoff vom vollendeten 10. Lebensjahr bis zum vollendeten 13. Lebensjahr im kostenfreien Impfprogramm enthalten; die Kosten für die Impfung unter Komplementinhibition werden auf Antrag übernommen. In der Schweiz werden die Kosten der MenACWY- und MenB-Impfung im Rahmen der Grundversicherung übernommen, falls die Impfung für die Person empfohlen und der Impfstoff zugelassen ist.

Impfstoffe

Neben den Impfstoffen gegen die Serogruppe C stehen zur Impfung tetravalente Impfstoffe gegen die 4 Serogruppen A, C, W und Y (Menveo®, Nimenrix®, MenQuadfi®) und monovalente Impfstoffe gegen die Serogruppe B zur Verfügung (Bexsero®, Trumenba®; eTabelle 2, s. elektronisches Zusatzmaterial).

Die Grundimmunisierung gegen die Serogruppen A, C, W und Y benötigt eine Impfung; gegen die Serogruppe B sind 3 unterschiedliche Impfschemata möglich (Bexsero®: 2 Dosen mit einem Abstand von 1 Monat bzw. Trumenba®: 2 Dosen in 6 Monaten oder 3 Dosen in minimal 5 Monaten). Die Impfstoffe gegen die unterschiedlichen Serogruppen können gleichzeitig verabreicht werden.

Ein Fünffach-Impfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W, Y und B (Penbraya®) wurde im November 2024 in Europa zugelassen, steht jedoch derzeit für die Anwendung nicht zur Verfügung.

Impftiterbestimmung

Zur Bestimmung von Impftitern nach Meningokokkenimpfung werden bakterizide Antikörper im Serum mittels SBA („serum bactericidal antibody“-Test nachgewiesen. Für die Serogrup-

Hier steht eine Anzeige.



pen A, C, W und Y gilt bei gesunden Erwachsenen ein Titer ≥ 8 als protektiv, für die Serogruppe B ein Titer ≥ 4 . Die Untersuchung erfolgt unter Verwendung exogener Komplementquellen. Für die Serogruppen A, C, W und Y wird Komplement vom Kaninchen verwendet; für die Serogruppe B wird aber humanes Komplement benötigt. Eine Testung auf Antikörper gegen die Serogruppe B ist daher in Seren von PatientInnen unter Komplementinhibitortherapie nicht möglich, da der Komplementinhibitor das Testsystem hemmt. Die Impftiterbestimmung wird in Deutschland am NRZMHi am Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durchgeführt.¹

Der Nachweis bakterizider Antikörper mittels SBA ist in der Bewertung von Meningokokkenimpfstoffen als „correlate of protection“ akzeptiert und entsprechend standardisiert. Er erlaubt aber keine zuverlässige Vorhersage über die tatsächlich vorhandene Immunität unter Therapie mit Komplementinhibitoren, ist also nicht klinisch korreliert.

Die ebenfalls verfügbare Bestimmung von Meningokokkenantikörpern mittels ELISA ergibt nur einen quantitativen Befund der Antikörperkonzentration und ist daher (noch) weniger aussagekräftig als der SBA.

Die routinemäßige Bestimmung von Impftitern ist also weder technisch trivial noch klinisch vollständig aussagekräftig. Die ExpertInnengruppe stimmt überein, dass die Titerbestimmung aufgrund der limitierten Datenlage für den klinischen Alltag nicht empfohlen wird.

Infektionsrisiko trotz Impfung

Die Meningokokkenimpfung schützt nicht vollständig. Im Fall von PatientInnen, die mit Komplementinhibitoren behandelt werden, ist dies nicht nur der Tatsache geschuldet, dass keine Impfung zu 100 % vor einer Infektion schützt. Vielmehr kann die Blockade des Komplementsystems dazu führen, dass trotz ausreichend vorhandener Antikörper die bakterizide Wirkung insuffizient ist [9].

Unter Komplementblockade auftretende Infektionen mit kapselten Bakterien trotz vorheriger Impfung wurden entsprechend für verschiedene Indikationen berichtet [12]. Fälle von *Neisseria*-Infektionen unter Therapie sind bei PatientInnen mit MG oder NMOSD also zu erwarten. Bei der NMOSD beschrieben sind eine Patientin, die in der Eculizumab-Pilotstudie etwa 2 Monate nach der ersten Infusion eine Meningokokkensepsis entwickelte [20], ein Patient aus der PREVENT-Extensionsstudie [19] mit einer Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* und 2 Patienten aus der CHAMPION-NMOSD-Studie, die nach 21 bzw. 483 Tagen Ravulizumabtherapie eine Meningokokkeninfektion entwickelten [18]. Alle Infektionen heilten komplikationslos aus. Eine pädiatrische Patientin, die unter Eculizumab trotz vollständiger Impfung eine Meningokokkensepsis erlitt und im Verlauf in einem fulminanten NMOSD-Schub verstarb, wurde kürzlich in einer retrospektiven Real-World-Beobachtungsstudie von insgesamt 52 AQP4-IgG+ NMOSD-PatientInnen beschrieben [22]. In einer japanischen 2-Jahres-Post-Marketing-Überwachung von NMOSD-PatientInnen un-

ter Eculizumab wurden dagegen unter den ausnahmslos geimpften PatientInnen keine Infektionen beobachtet [14].

Impfung und Impfeffektivität unter Immuntherapie

Ob eine laufende Komplementinhibitortherapie die Ausbildung einer Impfantwort auf Meningokokken beeinträchtigt, ist nicht untersucht – bei nichtadjuvantierten Vakzinen aber nicht zu erwarten. Es ist ebenfalls unklar, inwieweit andere Immuntherapien, die insbesondere bei der gMG eine wichtige Rolle spielen, die Impfantwort auf eine Meningokokkenimpfung spezifisch beeinflussen. Hier muss von Untersuchungen anderer Impfungen extrapoliert werden [26].

Grundsätzlich ist sowohl bei fortgesetzter Immuntherapie als auch bei nachwirkenden Effekten einer vorausgegangenen Immuntherapie nicht auszuschließen, dass die Impfantwort auf die Meningokokkenimpfung bei der NMOSD oder MG suboptimal sein kann. Dies trifft insbesondere auf PatientInnen zu, die mit MMF oder Anti-CD19-/CD20-Antikörpern (vor)behandelt sind (s. hierzu auch elektronisches Zusatzmaterial).

In der ExpertInnengruppe herrscht jedoch Konsens, dass die nicht auszuschließende Möglichkeit einer suboptimalen Impfantwort unter oder nach Immuntherapie die Einleitung einer Therapie mit Komplementinhibitoren nicht verzögern soll. Eine etwaig suboptimale Impfantwort kann durch Impftiterbestimmungen nicht sicher beurteilt werden und stellt somit keine Indikation für eine zusätzliche antibiotische Dauerprophylaxe dar. Es liegen keine Daten vor, die eine Verbesserung der Impfantwort durch zusätzliche Impfdosen belegen.

Sie ist aber ein Argument dafür,

1. Haushaltskontakten der mit einem Komplementinhibitor behandelten PatientInnen eine Meningokokkenimpfung zu empfehlen.
2. zu erwägen, PatientInnen mit gMG vor Beginn einer Immuntherapie mit MMF oder Anti-CD20-Antikörpern *prä-emptiv* gegen Meningokokken zu impfen. Bei PatientInnen mit NMOSD ist dies dagegen nicht zu empfehlen, da nicht auszuschließen ist, dass die Meningokokkenimpfung Schübe verursachen kann (s. unten).

Wer gilt als ungeimpft? Wann sind Auffrischimpfungen notwendig?

Nachdem die Empfehlung der STIKO zur MenB-Standard-Meningokokkenimpfung noch neu ist, werden die meisten neurologischen PatientInnen, die eine Komplementinhibitortherapie erhalten sollen, impfnaiv sein und müssen einen vollständigen Impfzyklus erhalten (Serogruppen A, C, W, Y: eine Dosis; Serogruppe B: 2 bzw. 3 Dosen).

Für alle zugelassenen Impfstoffe wurde gezeigt, dass bei immunkompetenten Impfungen ein suffizienter Impftiter über mehrere Jahre anhält. Intervalle, wann eine Auffrischung der Impfstoffe regelhaft erfolgen soll, sind in Europa nicht verbindlich festgelegt. Für PatientInnen unter einer immunsuppressiven Therapie empfiehlt die STIKO, eine Auffrischimpfung alle 5 Jahre zu erwägen [26]. Die US-amerikanischen *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) empfehlen eine Auffrischung für die Serogruppen A, C, W und Y nach 5 Jahren und für die Serogruppe B nach 2–3 Jahren [12].

¹ Da das Institut keine Krankenkassenzulassung hat, wird eine Privatrechnung erstellt. Die Erstattung der Kosten muss mit den Krankenversicherungen der PatientInnen geklärt werden.

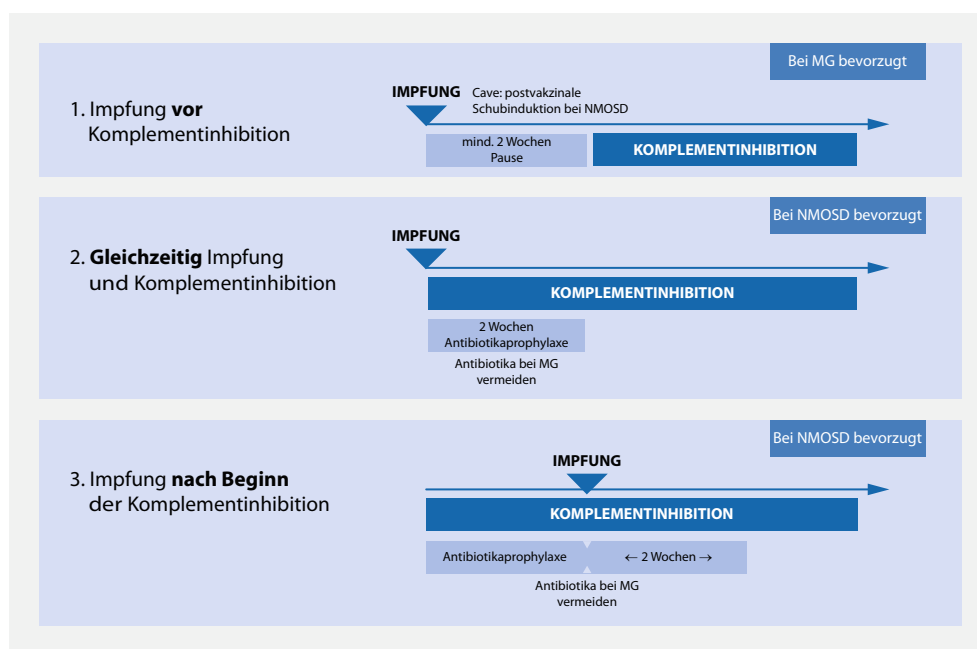


Abb. 1 Meningokokkenimpfstrategien unter (geplanter) Komplementinhibition je nach Beginn bzw. Durchführung der Komplementinhibitortherapie im Verhältnis zum Zeitpunkt der Impfung. In der Regel werden Impfstrategie 1 bei MG und Impfstrategien 2 oder 3 bei NMOSD bevorzugt. Nach der Grundimmunisierung sind Impfauffrischungen alle 3 Jahre für alle Serogruppen erforderlich

Unter Berücksichtigung der Gepflogenheiten bei anderen Indikationen (z.B. Auffrischimpfungen alle 2 Jahre bei der PNH) und im Sinne der Praktikabilität (gleiches Intervall für die Impfungen beider Serogruppen) empfiehlt die ExpertInnengruppe, eine Auffrischimpfung sowohl gegen die Serogruppen A, C, W und Y als auch gegen die Serogruppe B alle 3 Jahre durchzuführen.

Konsensusaussagen zur Meningokokkenimpfung bei PatientInnen unter (geplanter) Komplementinhibition allgemein

1. Die Meningokokkenimpfung ist bei einer komplementhemmenden Therapie ausnahmslos durchzuführen. In der DACH-Region soll immer sowohl gegen die Serogruppen ACWY als auch gegen B geimpft werden (**starker Konsens**).
2. Es ist nicht auszuschließen, dass unter fortgesetzter Immuntherapie oder nachwirkenden Effekten einer vorausgegangenen Immuntherapie die Impfantwort auf eine Meningokokkenimpfung suboptimal sein kann. Dies trifft insbesondere auf PatientInnen zu, die mit MMF oder Anti-CD19-/20-Antikörpern (vor)behandelt sind. Dies kann jedoch weder durch Impftiterbestimmungen sicher ausgeschlossen werden, noch sollen deswegen der Beginn der Therapie mit Komplementinhibitoren verschoben oder zusätzliche Impfdosen gegeben werden oder eine zusätzliche antibiotische Prophylaxe erfolgen (**Konsens**).
3. Obwohl eine vollständige Impfung das Risiko einer Meningokokkeninfektion reduziert, bleibt ein Restrisiko bestehen. Daher sind eine kontinuierliche klinische Wachsamkeit und die Ausgabe von Patienteninformationen zu Symptomen sowie Therapieausweise unerlässlich. Bei Verdacht auf eine Meningokokkeninfektion ist eine frühzeitige Therapie gemäß eines vorab definierten Notfallplans essenziell (**starker Konsens**).
4. Personen des Haushalts von PatientInnen unter Komplementinhibition sollten ebenfalls geimpft werden. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn der/die PatientIn unter einer

laufenden begleitenden immunsuppressiven Therapie steht (**Konsens**).

5. Impftiterkontrollen unter Therapie mit Komplementinhibitoren sind nicht zu empfehlen. Werden Impftiterkontrollen durchgeführt und erneute Impfungen erwogen, sollten diese bei der NMOSD und MG nicht zur Verzögerung der Komplementtherapie führen (**starker Konsens**).
6. Impfauffrischungen sollen für alle Serogruppen aus pragmatischen Gründen alle 3 Jahre erfolgen. Dies gilt auch und gerade für PatientInnen, die unter zusätzlicher immunsuppressiver oder immunmodulatorischer Dauerbehandlung stehen (**starker Konsens**).
7. Die Behandlung mit Immunsuppressiva ist bei Einhaltung der Impfeempfehlungen per se keine Indikation zur Durchführung einer dauerhaften antibiotischen Prophylaxe unter Therapie mit Komplementinhibitoren (**starker Konsens**).
8. Bei splenektomierten PatientInnen sollte zusätzlich zur Impfung eine dauerhafte antibiotische Prophylaxe erfolgen (**Konsens**).
9. Nach Beendigung der Komplementinhibition besteht für einige Monate ein erhöhtes Risiko für eine Meningokokkeninfektion fort. PatientInnen sind über das erhöhte Risiko aufzuklären (**starker Konsens**).

Meningokokkenimpfstrategie unter (geplanter) Komplementinhibition

Zulassungsgemäß² sind bei der Anwendung von Eculizumab, Ravulizumab oder Zilucoplan die 3 folgenden Impfstrategien erlaubt (**Abb. 1**):

1. Die Meningokokkenimpfung ist mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn erfolgt.

² Siehe Fachinformationen: Eculizumab (Stand 12/2024); Ravulizumab (Stand 9/2024); Zilucoplan (Stand 5/2024)

2. Impfung und Komplementinhibitorthherapie werden gleichzeitig durchgeführt bzw. begonnen: zusätzliche Antibiotikaphrophylaxe bis 14 Tage nach erfolgter Impfung.

3. Komplementinhibitorthherapie wird begonnen, Impfung erfolgt zu einem späteren Zeitpunkt: zusätzliche Antibiotikaphrophylaxe bis 14 Tage nach erfolgter Impfung.

Ob die Impfung dann als erfolgt gilt, wenn die (einmalige) MenACWY-Impfung und die erste Impfung gegen die Sero-Gruppe B verabreicht wurden, oder erst, wenn auch die letzte (zweite oder dritte, je nach Impfschema) MenB-Impfung gegeben wurde, ist nicht explizit beschrieben. Konsens der Gruppe ist, dass der Zeitpunkt der ersten Gaben hinreichend für den Start der Komplementtherapie ist, jedoch in jedem Fall das Impfschema vervollständigt werden muss (**starker Konsens**).

Auch wenn diese 3 Impfstrategien hinsichtlich des Ziels, eine Therapie mit einem Komplementinhibitor unter Adressierung möglicher Sicherheitsbedenken bestmöglich beginnen zu können, gleichwertig sind, sind sie hinsichtlich der neurologischen Krankheitsbilder, die mit der Komplementinhibition behandelt werden sollen, aus Sicht der ExpertInnengruppe differenziert zu betrachten (s. unten).

Effekte der Impfung auf die Grunderkrankung

Impfungen können banale Impfreaktionen (Fieber) hervorrufen und Symptome neuroimmunologischer Erkrankungen passager verstärken. Darüber hinaus stellt sich aber die noch relevantere Frage, ob Impfungen die jeweiligen Grunderkrankungen per se auslösen oder spezifisch verschlechtern können.

In den europäischen Fachinformationen für Eculizumab und Ravulizumab – nicht jedoch der von Zilucoplan – wird vor einer möglichen Verschlechterung der Grunderkrankung aufgrund einer Komplementaktivierung nach Meningokokkenimpfungen gewarnt³. Entsprechend wird bei der PNH in der Regel erst geimpft, nachdem die Komplementinhibition begonnen wurde.

Meningokokkenimpfung und Komplementinhibition bei NMOSD

Komplementinhibierende Therapie und postvakzinale Schubinduktion

Bei der NMOSD werden Komplementinhibitoren in der Regel als Monotherapie angewendet, entweder nach dem ersten Schub oder als Ersatz einer bisherigen Immuntherapie. Bei der Einstellung auf eine komplementinhibierende Therapie müssen bei der NMOSD folgende Aspekte berücksichtigt werden:

Schubclustering: Der natürliche Verlauf der NMOSD ist oft durch das Auftreten mehrerer zeitlich eng zusammenliegender Schübe charakterisiert, sodass eine Einleitung bzw. Umstellung der Langzeitimmuntherapie unmittelbar nach der abgeschlossenen Schubbehandlung essenziell sind [1]. In der Mehrheit der Fälle wird laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und den Empfehlungen der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) zudem nach der Schubtherapie eine überlappende Therapie mit oralen Kortikosteroiden empfohlen

[8], die einer Impfantwort bei sofortiger Impfung abträglich sein kann.

Außerdem ist bei der NMOSD ein *potenzielles Risiko einer postvakzinalen Schubinduktion* nicht auszuschließen: In der Literatur liegen mehrere Fallberichte von mit einer Immunisierung zeitlich assoziierten Schüben vor. In einer systematischen retrospektiven Auswertung der NMOSD NEMOS-Kohorte erlitten 7 von 52 PatientInnen (13,5%) einen Schub in enger zeitlicher Assoziation mit einer Meningokokkenimpfung vor der Einstellung auf Eculizumab [22]. Es konnten dabei weder weitere Risikofaktoren für das Auftreten eines postvakzinalen Schubs noch eine bestimmte schubauslösende Impfung (Serogruppe) identifiziert werden. Eine effektive Immuntherapie zum Zeitpunkt der Immunisierung war mit einer deutlichen Reduktion des Schubrisikos assoziiert; so hatte keine/r von 25 PatientInnen, die unter Eculizumab vakziniert wurden, einen Schub entwickelt [22].

Nachdem bei der NMOSD meist mit dem Beginn der Komplementinhibitorthherapie nicht gewartet werden kann und nicht auszuschließen ist, dass die Impfung bei PatientInnen, die sich nicht mehr unter einer anderen immunsuppressiven Therapie befinden, einen Schub auslösen kann, empfiehlt die ExpertInnengruppe, bei der NMOSD die Therapie mit dem Komplementinhibitor direkt zu beginnen und die Impfung unter einer antibiotischen Prophylaxe zu ergänzen.

Konsensusaussagen zur Meningokokkenimpfung bei NMOSD

1. Bei PatientInnen, die kürzlich einen NMOSD-Schub erlitten haben, muss die Einleitung/Umstellung der langfristigen Immuntherapie zeitnah erfolgen, am besten unmittelbar nach Abschluss der Schubtherapie. Aufgrund des erhöhten Risikos für erneute Schübe sollte keine Pause für eine Immunisierung geplant werden (**starker Konsens**).
2. Bei PatientInnen ohne eine effektive fortlaufende Immuntherapie sollte ein erhöhtes Schubrisiko nach der Immunisierung gegen Meningokokken berücksichtigt werden. Die Einstellung auf eine komplementinhibierende Therapie sollte daher vor der Vakzinierung unter antibiotischem Schutz durchgeführt werden, da eine solche spätere Immunisierung nach aktuellen Daten mit keinem erhöhten Schubrisiko assoziiert ist (Impfstrategien 2 oder 3 in **Abb. 1**, **starker Konsens**).

Meningokokkenimpfung und Komplementinhibition bei generalisierter MG

Bei der AChR-Ak+ gMG werden Komplementinhibitoren als Add-on-Therapie zu einer bereits bestehenden Immuntherapie angewendet. Die MG ist keine im eigentlichen Sinne schubförmig verlaufende Erkrankung, und selbst bei myasthenischen Krisen werden Komplementinhibitoren bisher eher selten akut angewendet. Vielmehr ist es in der Regel das Behandlungsziel, die unter der bisherigen Therapie noch bestehenden Symptome weiter zu verbessern, also die Immuntherapie perspektivisch zu optimieren. Dabei kann ein durch eine vorausgehende Impfung bedingter verzögerter Start der Komplementinhibition bei der gMG meist in Kauf genommen werden. Außerdem ist zu beachten, dass einige Antibiotika die MG verstärken können, eine überbrückende Antibiotikaphrophylaxe also vorzugsweise vermieden wird. Daher empfiehlt die ExpertInnengruppe, bei der

³ Siehe Fachinformationen: Eculizumab (Stand 12/2024); Ravulizumab (Stand 9/2024); Zilucoplan (Stand 5/2024)

gMG die Therapie mit Komplementinhibitoren erst nach erfolgter Impfung und ohne überbrückende Antibiotikaprophylaxe zu beginnen, sofern dies die Krankheitsschwere zulässt.

Konsensusaussagen zur Meningokokkenimpfung bei gMG

1. Bei PatientInnen mit seropositiver gMG sollte vor der Einleitung einer Therapie mit MMF oder Anti-CD20-Antikörpern eine *präemptive* Meningokokkenimpfung erwogen werden (**Konsens**).
2. Mindestens 2 Wochen vor Beginn der komplementinhibierenden Therapie sollen die Impfung mit einem tetravalenten Impfstoff gegen die Serogruppen A, C, W, Y und mindestens eine Impfung gegen die Serogruppe B erfolgt sein (Impfstrategie 1 in **Abb. 1**). Die weitere/n Gabe/n zur Komplettierung der Impfung gegen die Serogruppe B kann/können unter der Komplementinhibitorthherapie erfolgen (**starker Konsens**).
3. Wenn wegen der Krankheitsschwere die Impfung nicht rechtzeitig vor Einleitung der Therapie mit einem Komplementinhibitor erfolgen kann, muss eine antibiotische Prophylaxe durchgeführt werden (**starker Konsens**).

PatientInnenedukation, ärztliche Dokumentation und Stand-by-Medikation

Besonders wichtig ist, dass PatientInnen und möglichst auch die nächsten Angehörigen ausführlich über das Risiko und die (Früh-)Symptome einer Meningokokkeninfektion informiert sind. Dies trifft auch auf andere *Neisseria*-Infektionen zu, z. B. durch Gonokokken. PatientInnen sollten immer eine PatientInnenkarte bei sich tragen, die über die laufende Therapie mit Komplementinhibitoren Auskunft gibt. Die Zeitpunkte der durchgeführten Impfungen sind in Behandlungsberichten eindeutig und konsequent zu dokumentieren, um Mit- und Weiterbehandelnde lückenlos zu informieren.

Die ExpertInnengruppe empfiehlt außerdem, dass alle PatientInnen unter Komplementinhibition ein Antibiotikum als Stand-by-Medikation zur Verfügung haben sollten (**Konsens**). Im Falle eines plötzlichen Auftretens von Fieber und Unwohlsein kann dieses eingenommen werden. Dazu eignet sich in erster Linie Ciprofloxacin in einer Dosis von 500 mg. Nach Einnahme des Medikaments ist eine sofortige ärztliche Vorstellung zur weiterführenden Diagnostik und ggf. Therapie erforderlich.

Anders als Ciprofloxacin wird Rifampicin aufgrund seiner pharmakokinetischen Eigenschaften nicht als Stand-by-Medikation empfohlen. Ciprofloxacin kann zwar MG-Symptome verstärken, dieses Risiko erscheint der ExpertInnengruppe jedoch in dieser Situation vertretbar (**starker Konsens**).

Sollte im Umfeld eines/einer mit einem Komplementinhibitor behandelten PatientIn eine Meningokokkeninfektion auftreten, gilt wie für Nichtbehandelte die Empfehlung zur Post-expositionsprophylaxe.

Literatur

1. Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T et al (2020) Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000640>
2. Dalakas MC, Alexopoulos H, Spaeth PJ (2020) Complement in neurological disorders and emerging complement-targeted therapeutics. *Nat Rev Neurol* 16:601–617
3. Degn SE, Jensenius JC, Thiel S (2011) Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet* 88:689–705
4. Fam S, Parks B, Mashhoon Y et al (2024) Meningococcal infections in eculizumab- or ravulizumab-treated patients: a clinical and real-world pharmacovigilance update across indications, including neuromyelitis optica spectrum disorder. In: Poster presented at the 40th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS).
5. Figueroa JE, Densen P (1991) Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359–395
6. Guptill JT, Sleasman JW, Steeland S et al (2022) Effect of FcRn antagonism on protective antibodies and to vaccines in IgG-mediated autoimmune diseases pemphigus and generalised myasthenia gravis. *Autoimmunity* 55:620–631
7. Hellwig K, Mäurer M, Thiel S et al (2025) MS Spezialsituationen. *Qualitätshandbuch für MS, NMOSD und MOGAD* (Stand 04/2025). <https://ms-qualitaetshandbuch.de/wirkstoff/spezialsituationen/>
8. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O et al (2024) Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)—revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. *J Neurol* 271:141–176
9. Langereis JD, Van Den Broek B, Franssen S et al (2020) Eculizumab impairs *Neisseria meningitidis* serogroup B killing in whole blood despite 4CMenB vaccination of PNH patients. *Blood Adv* 4:3615–3620
10. Lewis LA, Ram S (2020) Complement interactions with the pathogenic *Neisseriae*: clinical features, deficiency states, and evasion mechanisms. *Febs Lett* 594:2670–2694
11. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J et al (2020) Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 69:1–41
12. Mcnamara LA, Topaz N, Wang X et al (2017) High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 66:734–737
13. Myasthenia Gravis Foundation of America. Cautionary drugs for MG patients. <https://myasthenia.org/living-with-mg/mg-emergency-preparedness/cautionary-drugs/>
14. Nakashima I, Nakahara J, Yokote H et al (2023) Long-term safety and effectiveness of eculizumab in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a 2-year interim analysis of post-marketing surveillance in Japan. *Ther Adv Neurol Disord* 16:
15. Nationales Referenzzentrum für Meningokokken und *Haemophilus Influenzae* (NRZMHI) (Eigene Daten)
16. Pambrun E, Loubet P, Fourneron T et al (2024) Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccines in patients treated with chronic double filtration plasmapheresis. *J Clin Apher* 39:e22136
17. Pardo De Santayana C, Tin Tin Htar M, Findlow J et al (2023) Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010–2019: a literature review. *Epidemiol Infect* 151:e57
18. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL et al (2023) Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 93:1053–1068
19. Pittock SJ, Fujihara K, Palace J et al (2022) Eculizumab monotherapy for NMOSD: data from PREVENT and its open-label extension. *Mult Scler* 28:480–486
20. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al (2013) Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12:554–562
21. Ram S, Lewis LA, Rice PA (2010) Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 23:740–780
22. Ringelstein M, Asseyer S, Lindenblatt G et al (2024) Eculizumab use in neuromyelitis optica spectrum disorders: routine clinical care data from a european cohort. *Neurology* 103:e209888

23. Robert Koch Institut (2024) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 4/2024
24. Paul-Ehrlich-Institut. Meningokokken-Impfstoffe. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/meningokokken/meningokokken-node.html>
25. Shokouhi S, Hakamifard A (2021) COVID-19 vaccine and corticosteroids: a challenging issue. *Eur J Inflamm* 19
26. Wagner N, Assmus F, Arendt G et al (2019) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62:494–451

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. A. Berthele
Klinik und Poliklinik für Neurologie
TUM Universitätsklinikum
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland
achim.berthele@tum.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde von Alexion Pharma Germany GmbH durch die Übernahme der Kosten für die Manuskriptredaktion und -publikation, aber ohne inhaltliche Einflussnahme, ermöglicht. Die AutorInnen danken Dr. Joachim Sauer, DP-MedSystems AG, Germering, für die redaktionelle Unterstützung.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Berthele erhält Förderungen vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses und vom Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt. Er hat Honorare als Berater und/oder Referent von Alexion/AstraZeneca, Argenc, Biogen, CSL Behring, Horizon/Amgen, Merck, Neuraxpharm, Novartis, Roche und Sandoz/Hexal erhalten, und seine Institution erhält Vergütungen für klinische Studien von Alexion, Biogen, Merck, Novartis, Roche und Sanofi Genzyme. Er ist Vorstandsmitglied des Fördervereins der Neuromyelitis optica-Studiengruppe NEMOS e. V. O. Aktas erhielt Forschungsförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, das Bundesministerium für Forschung, Technologie und Raumfahrt und vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses, sowie Honorare für Vortragstätigkeiten von Alexion, Horizon/Amgen, Mitsubishi Tanabe, Roche, Sanofi, ohne Bezug zu dieser Publikation. Er ist „Academic Editor“ für die Zeitschrift PLOS ONE und er ist Vorstandsmitglied des Fördervereins der Neuromyelitis optica-Studiengruppe NEMOS e. V. I. Ayzenberg erhielt Honorare als Referent und/oder Berater und Forschungsunterstützung von Roche, Alexion, Sanofi Genzyme, Amgen und Argenc. H. Claus und T.-T. Läm geben an, dass das NRZMH Zuwendungen vom Robert Koch-Institut aus Fördermitteln des Bundesministeriums für Gesundheit erhält und dass keine Interessenkonflikte bestehen. W. N. Löscher erhielt Forschungsförderung von Pfizer und Vortragshonorare und/oder Beraterhonorare sowie Reisekostenerstattung von Alexion, Argenc, UCB, Janssen, Alnylam, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Novartis, Roche, Takeda, Kedrion, Amicus und Sanofi. J. D. Lünemann erhielt Honorare für Vorträge und Berater- bzw. Gutachtertätigkeiten, Forschungsunterstützung und/oder Reisekostenzuschüsse von Abbvie, Alexion, Adivo, Amgen, Argenc, Biogen, CSL Behring, Janssen-Cilag, Merck, Moderna, Novartis, Octapharma, Roche, Sanofi, Takeda und UCB Pharma. Er ist Mitglied des medizinischen

Beirats der Deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG). A. K. Pröbstel erhielt Honorare und Unterstützungen für Reisen/Kongressteilnahmen von Biogen, Merck, Novartis, Roche und UCB. H. Prüß gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. N. Rademacher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. M. Ringelstein erhielt Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von Novartis, Bayer Vital GmbH, Roche, Alexion, Horizon/Amgen und Ipsen sowie finanzielle Unterstützung für Kongressreisen von Bayer Schering, Biogen Idec, Merck, Genzyme, Teva, Roche, Alexion, Horizon/Amgen und Merck. P. S. Rommer erhielt Forschungsunterstützung von Amicus, Biogen, Merck und Roche, sowie Honorare als Berater und/oder Referent von Alexion/AstraZeneca, Almirall, Amgen/Horizon, Amicus, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi. U. Schara-Schmidt hat Honorare für die Ad-board Teilnahme und einen eingeladenen Vortrag von Alexion bekommen. B. Schoser erhielt Forschungsförderungen aus dem EU-Programm Horizon 2022, von Compass-NMD, Paladin, DM-Entry, Roche Diagnostics, Marigold Foundation und AMDA Foundation. Er erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen von Amicus, Alexion, Argenc, Astellas, Arthrex, Avidity, Denali, Dyne, Kedrion, Pepgen, Sanofi und Taysha. J. R. Weber erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen von Amicus, Novartis, Sanofi Genzyme, Alexion, Merck, Roche Austria, UCB, Amgen und Neuraxpharm. J. Zschüntzsch erhielt Forschungsförderung von Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (JU), European Union's Horizon 2020 research and innovation programme und EFPIA, DFG, Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses, DGM e. V., EKFS, MyaReg, DMG, Amicus, Argenc und UCB. Sie erhielt Honorare für Beratungen, oder als Referentin oder sonstige geldwerte Vorteile von Alexion, Amicus, Argenc, CSL Behring, Janssen, Kedrion, Roche, Sanofi und UCB. A. Meisel erhielt Honorare als Referent bzw. Berater sowie Prüfzentrumsvergütungen / finanzielle Forschungsunterstützung (an seine Einrichtung gezahlt) von Alexion/AstraZeneca Rare Disease, Amgen, argenc, Axunio, Desitin, Genpharm, Grifols, Hormosan, Immunovant, Johnson Johnson, Merck, Novartis, Octapharma, Regeneron, Sanofi und UCB. Er ist Mitglied des medizinischen Beirats der Deutschen Myasthenie Gesellschaft.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Galenus-von-Pergamon-Preis 2025



© Springer Medizin Verlag

Eplontersen (Wainzua®)

RNA-basierte Therapieoption für die ATTR-Amyloidose

Eplontersen (Wainzua®) von AstraZeneca erweitert das Therapiespektrum bei der Transthyretin-Amyloidose (ATTR) um ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), das eine monatliche Selbstinjektion ermöglicht. Zugelassen wurde es auf Basis der NEURO-TTRransform-Studie bei hereditärer ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTRv-PN). Darüber hinaus wird eine Zulassung für die ATTR mit Kardiomyopathie (ATTR-CM) angestrebt. Das Präparat ist für den Galenus-von-Pergamon-Preis 2025 nominiert.

Der ATTR-Amyloidose liegt eine Fehlfaltung von Monomeren des in der Leber produzierten Transportproteins Transthyretin (TTR) zugrunde. Ein vielversprechender Ansatzpunkt für krankheitsmodifizierende Therapien ist daher die Hemmung der TTR-Produktion. Das ASO Eplontersen (Wainzua®) setzt genau hier an: Es interferiert mit der TTR-Produktion und kann durch die Darreichung im Fertigipen von den Betroffenen monatlich selbst subkutan (s.c.) injiziert werden. Eplontersen ist für Erwachsene mit ATTRv-PN in den Coutinho-Stadien 1 oder 2 zugelassen und seit Mai 2025 in Deutschland verfügbar.

Die Zulassung von Eplontersen bei der ATTRv-PN basiert auf der NEURO-TTRransform-Studie [Coelho T et al. JAMA. 2023;330:1448-58]. In dieser Studie wurden 144 Patientinnen und Patienten mit ATTRv-PN, die einen Neuropathy Impairment Score (NIS) von 10 bis 130 Punkte aufwiesen, mit Eplontersen 45 mg s.c. alle vier Wochen therapiert. Als historische Vergleichsgruppe dienten 60 Personen aus der NEURO-TTR-Studie, die mit Placebo behandelt worden waren. Im Ergebnis war Eplontersen im Vergleich zu Placebo in allen primären Endpunkten überlegen. Dazu zählte einerseits die Veränderung der Serum-TTR-Konzentration bis Woche 65, die sich unter Eplontersen um 81,7% gegenüber der Placebogruppe verringerte. Zudem kam es beim modifizierten NIS (mNIS+7), bei dem höhere Werte eine schlechtere neurologische Funktion anzeigen, unter Eplontersen bis Woche 66 zu praktisch keinem Anstieg (+ 0,3 Punkte), in der Placebogruppe stieg der mNIS+7 um 25,1 Punkte ($p < 0,001$). Zuletzt verringerte sich auch der Wert beim Norfolk-QoL-DN (- 5,5 Punkte), was eine verbesserte Lebensqualität anzeigt. In der Placebogruppe stieg der Wert hingegen an (+ 14,2 Punkte; $p < 0,001$).

Der Progress der Neuropathie konnte durch Eplontersen effektiv gestoppt werden. Die mNIS+7-Ansprechrage im Eplontersen-Arm betrug circa 50 Prozent – konstant bis Woche 85 [Cruz MW et al. 4. International ATTR Amyloidosis Meeting 2023; Präsentation]. In einer Post-hoc-Analyse konnte zudem gezeigt werden, dass Eplontersen auch die ATTRv-PN-typischen Dysfunktionen des autonomen Nervensystems positiv beeinflussen kann, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen können [Wixner J et al. Amyloid. 2025;32:29-38]. Der therapeutische Erfolg ging mit einem guten Sicherheitsprofil einher. Die Inzidenz behandlungsassoziierter unerwünschter Ereignisse war auf dem Niveau der historischen Placebogruppe. Für die Indikation ATTR-CM sollen im Jahr 2026 die Ergebnisse der Studie CARDIO-TTRransform vorgestellt werden, an der über 1.400 Patientinnen und Patienten mit ATTR-CM teilnehmen.

Philipp Grätzel/rg

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis, gestiftet von der Springer Medizin Verlag GmbH, werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittelinnovationen in Deutschland ausgezeichnet. Die Preisverleihung findet im Oktober im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt.

www.galenus-von-pergamon.de