

Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	3
2 Einleitung und Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformation	4
2.2 Epidemiologie	4
2.3 Pathogenese	4
3 Klinisches Bild	5
4 Diagnose	5
4.1 Direkter Antihumanglobulintest (DAT, direkter Antihumanglobulintest AHG oder Coombs-Test)	5
4.2 Hämolysparameter, Blutausstrich und Retikulozyten	6
4.3 Weiterführende Diagnostik	7
4.4 Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp (wAIHA)	7
4.4.1 Medikamenteninduzierte Immunnhämolyse (Drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA)	7
4.4.2 Evans-Syndrom	8
4.5 Autoimmunhämolyse vom Kältetyp (CAD)	8
4.6 Gemischte Autoimmunhämolyse	9
4.7 Paroxysmale Kältehäoglobinurie (PCH)	9
4.8 Atypische AIHA	9
5 Therapie	10
5.1 Therapie der wAIHA	10
5.1.1 Primäre wAIHA	11
5.1.1.1 Erstlinientherapie	11
5.1.1.2 Zweitlinientherapie	12
5.1.1.3 Drittlinientherapie und weitere Therapielinien	12
5.1.1.4 Weitere Therapielinien	14
5.1.1.5 Notfalltherapie	14
5.1.2 Sekundäre wAIHA	14
5.1.2.1 wAIHA und CLL	14
5.1.2.2 wAIHA und SLE	15
5.1.2.3 wAIHA und Variables Immundefektsyndrom (CVID)	15
5.2 Therapie der CAD	15
5.2.1 Therapieindikationen	16
5.2.2 Therapieziele	16
5.2.3 Erstlinientherapie	17
5.2.4 Zweitlinientherapie	17
5.2.5 Drittlinientherapie	18

5.2.6 Notfalltherapie	18
5.3 Therapie des sekundären Kälteagglutinin syndroms (CAS).....	18
5.4 Gemischte Autoimmunhämolyse	19
5.5 Paroxysmale Kälte-hämoglobinurie (PCH)	19
6 Supportive Therapie/Maßnahmen	19
6.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten	19
6.2 Vorbeugende Maßnahmen	20
6.2.1 Vitamin- und Eisengaben	20
6.2.2 Osteoporoseprophylaxe	20
6.2.3 Ulcusprophylaxe	20
6.2.4 Pj-Prophylaxe	21
6.2.5 Supportive Maßnahmen für CAD.....	21
7 Prognose(-faktoren)	21
7.1 Thrombose	21
7.2 Infektionen, andere Komplikationen und Tod	21
7.3 Rezidiv	21
8 Sondersituationen	22
8.1 AIHA und Schwangerschaft.....	22
9 Ausblick	22
9.1 Laufende Studien und neue Therapieansätze.....	22
10 Literatur	22
11 Aktive Studien	27
14 Links	27
15 Anschriften der Experten	28
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	29

Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA)

Stand: Juni 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Alexander Röth, Clemens Feistritzer, Britta Höchsmann, Jens Panse, Andrea Rosner, Hubert Schrezenmeier, Jörg Schubert, Siegfried Sormann, Sophie Waldvogel-Abramowski, Sacha Zeerleder

1 Zusammenfassung

Autoimmunhämolytische Anämien (AIHAs) sind seltene und heterogene Erkrankungen, die durch die Zerstörung von Erythrozyten durch Wärme- und/oder Kälte-Autoantikörper gekennzeichnet sind. "Wärme" und "Kälte" bezieht sich dabei auf das Bindungs-/Wirkungsoptimum der kausalen Antikörper, nicht auf eine mögliche Expositionstemperatur. Aufgrund fehlender klinischer Studien basieren die Empfehlungen für Diagnose und Therapie auf Expertenmeinung und wenigen nationalen Leitlinien [1, 2]. Die Ergebnisse der 1. Internationalen Konsensuskonferenz zur Diagnose und Behandlung der AIHA wurden 2020 veröffentlicht und wurden in den folgenden Ausführungen berücksichtigt [3].

Eine genaue diagnostische Abklärung ist wichtig (aber vereinzelt schwierig oder nicht möglich), da bestimmte Symptome, der Verlauf der Erkrankung und die Therapie abhängig sind von den ursächlichen Autoantikörpern. Der monospezifische direkte Antiglobulin- bzw. Coombs-Test (DAT) ist zwingend notwendig für die sichere Diagnosestellung; ebenso wie der Ausschluss möglicher sekundärer Ursachen, deren spezifische Therapie ggf. Dauer, Schweregrad und Vorhandensein der AIHA beeinflusst. Steroide bilden die Erstlinientherapie für die Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp und die Hinzunahme von Rituximab sollte frühzeitig bei schweren, refraktären Verläufen erfolgen. Dagegen stellt der Anti-C1s-Antikörper Sutimlimab die Erstlinientherapie für die symptomatische Autoimmunhämolyse vom Kältetyp dar [3].

2 Einleitung und Grundlagen

Grundsätzlich können AIHAs eingeteilt werden in die Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp (wAIHA), die Autoimmunhämolyse vom Kältetyp (CAD), Mischformen sowie die seltene Paroxysmale Kältehämoglobinurie (PCH) mit biphasischen Donath-Landsteiner-Antikörpern ([Tabelle 1](#)).

Tabelle 1: Formen der Autoimmunhämolyse (AIHA)

Form	Antikörper	DAT/ Coombs-Test	Eluat	Spezifität
wAIHA	IgG (IgA)	IgG ± C3	IgG	Panreaktiv
CAD	IgM	C3	Nichtreaktiv	I > i > Pr
Gemischte Form	IgG, IgM	IgG + C3	IgG	Panreaktiv I/i reaktiv
PCH	IgG	C3	Nichtreaktiv	P

2.1 Definition und Basisinformation

Autoimmunhämolytische Anämien sind gekennzeichnet durch eine verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten und dem serologischen Nachweis einer Immunantwort gegen autologe Erythrozytenantigene. Physiologisch und pathophysiologisch erfolgt der Abbau der Erythrozyten im Monozyten-Makrophagen-System (RES) hauptsächlich in der Leber und Milz (extravasale Hämolyse). Weiterhin kann der Abbau auch direkt in der Zirkulation erfolgen (intravasale Hämolyse). Eine Behandlungsbedürftigkeit entsteht in der Regel erst bei einem Ungleichgewicht von Abbau und Produktion, der alleinige positive DAT sollte per se nicht als Behandlungsindikation gelten.

2.2 Epidemiologie

Die genaue Inzidenz bei Erwachsenen ist nicht bekannt. Geschätzt wird die Inzidenz für wAIHA auf 1:50.000 – 1:100.000 und für CAD auf 1:1.000.000/Jahr [4].

AIHA tritt bei ca. 10 % der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE) mit weiblicher Prädominanz und 5-10% bei Pat. mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) auf. Die wAIHA ist für ca. 48-70% und CAD für ca. 15-25% aller Pat. mit AIHA verantwortlich [5- 7]. Die verbleibenden Fälle sind gemischte oder seltene Formen. Alle Formen können akut, transient oder chronisch verlaufen.

2.3 Pathogenese

Die wAIHA ist charakterisiert durch die Bindung von polyklonalen Immunglobulinen (typischerweise IgG) an Erythrozytenantigene. Diese Antikörper werden als Wärmeantikörper bezeichnet, da die Bindung der Antikörper idealerweise bei Temperaturen bis 37°C abläuft. Die Dichte der auf den Erythrozyten gebundenen Antikörper ist oft nicht hoch genug, um regelhaft Komplement zu aktivieren. Diese beladenen/opsonisierten Erythrozyten werden dann umgebaut (u. U. zu (Mikro)-Sphärozyten) und über FcγRIII oder C3b-Rezeptoren auf Monozyten/Makrophagen (RES) abgebaut. Dies geschieht typischerweise außerhalb der Blutzirkulation als extravasale Hämolyse (EHA). Eine Agglutination der Erythrozyten findet sich im Blutaussstrich nur sehr selten, dafür lassen sich Mikro-Sphärozyten im manuellen Differentialblutbild identifizieren und können die Verdachtsdiagnose erhärten [8].

Im Gegensatz dazu wird die Autoimmunhämolyse vom Kältetyp (CAD) durch klonale oder oligoklonale IgM-Antikörper hervorgerufen, die vorrangig an das „I“-Antigen, seltener an i- und Pr-Antigene, von Erythrozyten binden. Diese Bindung findet aufgrund der dabei schwachen van-der-Waalschen Kräfte und der geringen Brownschen Molekularbewegung optimalerweise bei niedrigen Temperaturen statt. Die Analyse von klonalen IgM-Antikörpern konnte eine variable Schwerekettenregion vom Typ IGHV4-34 nachweisen, die verantwortlich ist für Spezifität für Anti-I und Anti-i. IgM-Antikörper können insbesondere bei höherer Bindungsdichte regelhaft das Komplementsystem aktivieren, zudem kommt es kommt zu einer Agglutination, die sich oft im Blutaussstrich nachweisen lässt, insbesondere wenn Blut nicht direkt in vorgewärmte Behälter abgenommen wird. Diese Agglutination kann auch im Bedside-Test zu falsch-positiver Befundung führen (als Blutgruppe AB bei Pat. der Blutgruppen 0, A oder B).

Durch die Komplementaktivierung kommt es zu einer Beladung der betroffenen Erythrozyten mit C3c/d, die extravasal durch Makrophagen in der Leber und z. T. auch in der Milz abgebaut werden (extravasale Hämolyse). U. U. kommt es aber auch durch die Aktivierung der terminalen Komplementstrecke (bis C9) zu einer (oft schwerwiegenden) intravasalen Hämolyse [7].

3 Klinisches Bild

Das klinische Bild ist variabel und kann sehr unterschiedliche Verläufe zeigen. Einige Pat. haben nur eine (vollständig) kompensierte Hämolyse oder eine milde Anämie ohne weitere Symptome. Bei anderen Pat. finden sich Symptome wie Fatigue, Dyspnoe, eingeschränkte Belastbarkeit, Palpitationen etc. oder Zeichen einer Anämie mit Blässe und Ikterus. Der Verlauf kann schleichend oder fulminant sein. Eine Splenomegalie kann vorhanden sein, ist jedoch oft nicht symptomatisch, sofern keine begleitende lymphoproliferative Erkrankung vorliegt. Bei der Autoimmunhämolyse vom Kältetyp finden sich u. a. noch Akrozyanose oder eine Raynaud-Symptomatik.

4 Diagnose

Autoimmunhämolytische Erkrankungen sind gekennzeichnet durch eine Verkürzung der Lebensdauer der Erythrozyten und dem serologischen Nachweis einer Immunantwort gegen autologe Erythrozytenantigene. Der physiologische und pathologische Abbau der Erythrozyten vollzieht sich im Retikuloendothelialen System (RES) in Leber und Milz (extravasale Hämolyse, EVH). Unter Umständen erfolgt der Abbau auch direkt in der Blutzirkulation als intravasale Hämolyse (IVH). Autoimmunhämolytische Erkrankungen sind hämolytische Anämien, die durch Autoantikörper hervorgerufen werden. Diese Anämien sind meist „Coombs-positiv“, die Begriffe sollten jedoch nicht synonym verwendet werden. Einerseits treten selten auch Coombs-negative AIHA auf, zum anderen muss ein positiver direkter Coombs-Test nicht immer Krankheitswert haben und nicht immer auf Autoantikörper hinweisen. Andere mögliche Ursachen sind medikamenteninduzierte Hämolysen sowie Alloantikörper nach Transfusionen. Bei Unklarheiten oder in Zweifelsfällen lohnt sich der kurzfristige Austausch mit der Transfusionsmedizin und ggf. mit Hämatopathologen insbesondere bei V. a. CAD.

4.1 Direkter Antihumanglobulintest (DAT, direkter Antihumanglobulintest AHG oder Coombs-Test)

Die serologische Untersuchung einer Autoimmunhämolyse beginnt mit dem direkten Coombs-Test. Der direkte Coombs-Test weist Antikörper und Komplementfragmente nach, die an autologe oder antransfundierte Erythrozyten gebunden sind. Im Gegensatz dazu ist der indirekte Coombs-Test der klassische Antikörpersuchtest für ungebundene Antikörper im Plasma - hier sind Autoantikörper nur nachweisbar, wenn sie im Überschuss vorliegen und alle Bindungsstellen der Erythrozyten besetzt sind. Im Standard-DAT werden IgG und Komplement C3 (C3d) nachgewiesen (aber kein C3c, IgA oder IgM). Der sensitivere antikörperspezifische monospezifische Coombs-Test erlaubt je nach Umfang die Bestimmung von IgG, IgM, IgA und ebenfalls C3c und C3d. IgM wird oft nicht nachgewiesen, da es durch eine Temperaturerhöhung in vitro oder die Waschschriffe entfernt wird. Jedoch ist die Beladung der Erythrozyten (durch die vorangegangene Komplementaktivierung) mit C3c und C3d der indirekte Nachweis einer vorherigen IgM-Bindung. Der Nachweis von Kälteagglutininen im Serum wird idealerweise durch Tests bei verschiedenen Temperaturen (4°C, 22°C, 30°C, 36°C) bestätigt. Typischerweise reagieren Kälteagglutinine bei kalten Temperaturen intensiver (Thermalamplitude). Bei IgG-Beladung kann in schweren Fällen die IgG-Subklasse (IgG1 und IgG3) nebst Titer bestimmt werden zur Verlaufsbeurteilung [9, 10].

Der nächste diagnostische Schritt ist die Durchführung einer Elution. Dabei werden auf den Erythrozyten gebundene Antikörper - bei positivem IgG- DAT - von der Zelloberfläche gelöst und als Eluat gewonnen. Dieses wird anschließend in einem Antikörpersuchtest bzw. einer Antikörperdifferenzierung untersucht, um die Spezifität der gebundenen Antikörper zu bestimmen. Ein Eluat kann dabei spezifisch sein (z. B. Anti-c oder Anti-I) oder unspezifisch ausfallen. Die Identifikation der Spezifität ermöglicht die Unterscheidung zwischen Auto- und Alloantikörpern und

könnte somit bei einer notwendigen Transfusion die Auswahl geeigneter Blutprodukte entscheidend beeinflussen.

Falsch negative DAT-Befunde ergeben sich aufgrund der Bindung der Autoantikörper unterhalb der Nachweisgrenze des Testsystems (ca. 200-300 Autoantikörper pro Erythrozyten). Hier sollte auch immer ein Eluat angesetzt werden. Da die eluierten Antikörper im Eluat sehr konzentriert sind, können diese allenfalls dann in der Antigenspezifisierung trotzdem noch nachgewiesen werden. Jedoch handelt es sich hierbei nicht um eine Routinediagnostik und positive Ergebnisse müssen zusammen mit der Klinik des Pat. kritisch beurteilt werden [11, 12]. Weiterhin können sich falsch negative Ergebnisse durch Autoantikörper mit geringer Bindungsaffinität ergeben. Eine weitere Ursache ergibt sich bei IgA-Antikörpern durch das Fehlen von Anti-IgA im Standard-Test (siehe oben). Bei ca. 5% der AIHA-Pat. ergibt sich die Diagnose daher erst nach umfangreicher Labordiagnostik bzw. durch die Klinik mit dem Ansprechen auf eine Steroidtherapie.

Falsch-positive Ergebnisse finden sich u. U. auch bei gesunden Probanden und hospitalisierten Pat. (0,3-8,0%) [13]. Darüber hinaus können auch verschiedene Therapien/Medikamente oder Begleiterkrankungen verantwortlich sein (Immunglobuline, Antithymozytenglobuline, Daratumumab, Isatuximab, Gammaglobulinämie bzw. Paraproteinämie). Eine weitere Ursache für einen positiven DAT ist das Vorhandensein von Alloantikörpern bei kürzlich transfundierten Pat., einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion oder der hämolytischen Erkrankung des Neugeborenen (Morbus haemolyticus neonatorum) [13].

Bei einem erstmals positiven DAT-Ergebnis bei einer Hämolysen sollte eine Elution (s. o.) durchgeführt werden, um die Spezifität des an die Erythrozyten gebundenen Antikörpers zu bestimmen und dessen auto- oder allogene Natur zu bestätigen. Eine zuverlässige Interpretation einer Elution ist nur möglich, wenn in den letzten drei Monaten vor der Analyse keine Erythrozyten-Transfusion stattgefunden hat. Nur auf Immunhämatologie spezialisierte Labore können diese diagnostischen Tests durchführen. Schließlich ist es für die therapeutische Behandlung notwendig, eine klare Diagnose der Autoimmunität zu erhalten: warme, kalte oder gemischte Autoantikörper.

Die unterschiedlichen Formen der Autoimmunhämolysen und ihre Klassifikation sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

4.2 Hämolysenparameter, Blutausstrich und Retikulozyten

Eine Verminderung oder ein Fehlen von Haptoglobin kann bei allen Formen von Hämolysen gefunden werden; Haptoglobin ist ein sehr empfindlicher Parameter. Haptoglobin wird hauptsächlich in der Leber gebildet, bindet Hämoglobin, transportiert es zum RES und schützt dadurch vor dem toxischen freien Hämoglobin. Eine Verminderung von Haptoglobin wird außerdem bei Lebererkrankungen, ausgedehnter körperlicher Betätigung oder bei der Ahaptoglobinämie, einer seltenen genetisch bedingten Veränderung (Mutation betrifft ca. 1:1000 der weißen Bevölkerung und bis zu 4% Menschen afrikanischer Herkunft) gefunden [14, 15]. Der LDH-Wert ist insbesondere bei der intravasalen Hämolysen und das indirekte Bilirubin bei der extravasalen Hämolysen erhöht. Eine Hämoglobinurie findet sich insbesondere bei einer schweren intravasalen Hämolysen, eine Hämosiderinurie ist eher Folge einer subakuten oder chronischen Hämolysen.

Der Blutausstrich zeigt bei der AIHA Polychromasie und Anisozytose (als Zeichen einer Retikulozytose), (Mikro-)Sphärozyten und manchmal kernhaltige Erythrozyten. (Mikro-)Sphärozyten finden sich typischerweise bei wAIHA und dagegen Erythrozytenaggregate bei CAD. Der Blutausstrich ist auch hilfreich zum Nachweis von Fragmentozyten hinsichtlich der Differentialdiagnose einer Thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), siehe auch [Onkopedia Leitlinie Thrombotische Mikroangiopathie](#) [8, 16].

Retikulozyten ermöglichen die Beurteilung der aktuellen Blutbildung und sind typischerweise erhöht. Ein inadäquater Anstieg kann ein Hinweis sein auf eine eingeschränkte Bildung (z. B. nach Chemotherapie), eine Infektion (z. B. Parvovirus B19) oder aber in seltenen Fällen eine direkte Zerstörung der Retikulozyten (Retikulozytolyse) durch Autoantikörper [17]. Eine ergänzende Diagnostik des Eisenstoffwechsel (Erythrozyten- und Retikulozytenindizes, Ferritin, löslicher Transferrin-Rezeptor) soll ermitteln, ob eine eisendefizitäre Erythropoese vorliegt (siehe auch [Onkopedia Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie](#)).

4.3 Weiterführende Diagnostik

Als ergänzende Diagnostik ist eine Mykoplasmen-, EBV-, CMV-, Hepatitis B- und C- und HIV-Serologie sinnvoll, sowie ANA-, ANCA-Werte und Antiphospholipidantikörper. Eine Knochenmarkdiagnostik sollte bei allen CAD-Pat. vor Therapie bzw. bei wAIHA oder gemischten AIHA-Pat. bei einem Rezidiv nach Steroidtherapie erfolgen. Eine weiterführende bildgebende Diagnostik von Hals, Thorax und Abdomen mittels Computertomographie sollte ggf. durchgeführt werden [1, 7].

4.4 Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp (wAIHA)

Die wAIHA zeigt ein sehr breites Spektrum hinsichtlich klinischer Charakteristika, Alter des Auftretens, Schwere der Manifestation und assoziierter Erkrankungen ([Tabelle 2](#)).

Tabelle 2: Erkrankungen assoziiert mit sekundärer AIHA

Hämatologische bzw. lymphoproliferative Erkrankungen: CLL T-LGL Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom Morbus Castleman MDS, Osteomyelofibrose Andere Immunzytopenien z. B. Evans-Syndrom
Solide Tumore: Thymome, Dermoidzyste, Karzinome
Autoimmunerkrankungen: Systemischer Lupus erythematodes, Antiphospholipidantikörpersyndrom Rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom Perniziöse Anämie, Thyreoiditis Myasthenia gravis Autoimmunhepatitis, primär biliäre Cholangitis Colitis ulcerosa Sarkoidose Eosinophile Fasciitis
Infektionen: Virusinfektionen: HIV, EBV, HCV, CMV, Corona-Virus Bakterielle Infektionen: Tuberkulose, Brucellose, Babesiose, Mykoplasmen
Medikamente: Antibiotika (Ceftriaxon, Piperacillin); NSARs (Diclofenac); Chemotherapeutika (Oxaliplatin); Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab)
Primäre Immundefekte: Variables Immundefektsyndrom (CVID) Hyper-IgM-Syndrom, Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)
Andere Ursachen: Zustand nach allogener Stammzelltransplantation Zustand nach Leber- oder Dünndarmtransplantation Rosai-Dorfman-Syndrom

4.4.1 Medikamenteninduzierte Immunhämolyse (Drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA)

DIIHAs sind für über 150 Medikamente beschrieben. Grundsätzlich können zwei Mechanismen unterschieden werden: Medikamenten-induzierte Antikörper, die nur in der Anwesenheit des

Medikaments aktiv sind (häufigste Form). Hierbei können wiederum 2 Subtypen unterschieden werden: Hapten-vermittelte Antikörper (Penicillin-Typ), die auf ein Epitop gemischt aus Erythrozyten und nicht kovalent gebundener Substanz reagieren und ein Immunkomplex-Mechanismus (Chinidin-Typ) mit der Bindung von Immunkomplexen an die Erythrozyten. Die spezifische immunhämатologische Diagnose wird u. U. nur von einigen wenigen spezialisierten Labors durchgeführt. Der zweite Mechanismus (α -Methyldopa-Typ) induziert Wärmeautoantikörper, die auch in Abwesenheit des Medikaments hämolytisch wirksam sind. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bislang nicht vollständig geklärt (Tabelle 3) [18, 19].

Tabelle 3: Medikamenteninduzierte AIHA (DIIHA)

Hapten-/Medikamentenadsorptions-Mechanismus (Penicillin-Typ): Das Medikament bindet als Hapten an die Erythrozytenmembran und induziert IgG-Antikörper: Penicillin, Cephalosporine, Tetracycline, Carbomal, Hydrokortison, Oxaliplatin, Tolbutamid
Immunkomplex-Mechanismus (Chinidin-Typ): Medikament bildet mit IgM- oder IgG-Antikörper einen Immunkomplex, der an die Erythrozyten bindet und über Komplementaktivierung zur Zellyse führt:
Autoimmunreaktion (α-Methyldopa-Typ): Das Medikament induziert medikamentenunabhängige IgG-Autoantikörper: α -Methyldopa, L-Dopa, Cephalosporine, Tolmetin, Mefenaminsäure, Teniposid, Pentostatin, Cladribin, Fludarabin, Lenalidomid, Procain, Diclofenac
Nichtimmunologische Proteinadsorption: Cephalosporine, Carboplatin, Cisplatin, Oxaliplatin
Unbekannte Mechanismen der AIHA-Induktion: Mephenytoin, Phenacetin, Insektizide, Chlorpromazin, Acetaminophen, Ibuprofen, Thiazide, Omeprazol, Carboplatin, Nalidixinsäure, Erythromycin, Streptomycin

4.4.2 Evans-Syndrom

Die Kombination einer wAIHA mit einer Immunthrombozytopenie (ITP) oder Autoimmunneutropenie (AIN) simultan oder sequentiell wird als Evans-Syndrom bezeichnet. Ergänzend zur Bestätigung der Diagnose sollte insbesondere bei jüngeren Pat. eine immunologische Abklärung erfolgen hinsichtlich des Vorliegens eines Common Variable Immunodeficiency (CVID) oder Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS) [20].

4.5 Autoimmunhämolyse vom Kältetyp (CAD)

Die (primäre) Kälteagglutininkrankheit (cold agglutinin disease, CAD) wird durch klonale oder oligoklonale IgM-Autoantikörper (Kälteagglutinine) mit zugrundeliegender lymphoproliferativer Erkrankung verursacht, die Erythrozyten durch die Bindung an das I-Antigen agglutinieren können. Definiert ist die Erkrankung durch eine chronische Hämolyse, einen signifikanten Kälteagglutinititer ($\geq 1:64$) bei 4°C, Nachweis von C3d (ggf. auch schwach IgM / IgG) im monospezifischen Coombs-Test und das Fehlen einer ursächlichen Grunderkrankung (von der lymphoproliferativen IgM-Gammopathie abgesehen). Ergänzend kann zur Beurteilung der Hämolyseaktivität die Bestimmung der Thermalamplitude (Temperaturbereich in dem der Kälteantikörper bindet) hilfreich sein. Die aufgeführten Diagnosekriterien gelten ebenso für das (sekundäre) Kälteagglutinin-syndrom (CAS) durch spezifische Infektionserkrankungen oder Lymphome. Ein Paraprotein vom Typ IgM Kappa findet sich bei mehr 90% der Pat. (nur selten IgG, IgA oder Lambda Leichtkette; monoklonale Gammopathie mit klinischer Signifikanz (MGCS)). Typischerweise finden sich CD20+, Kappa+ Lymphozyten mittels Durchflusszytometrie im Knochenmark. Die CAD zeigt sich in der Knochenmarkhistologie als eigenständige Erkrankung nach WHO als primäre Kälteagglutinin-assoziierte lymphoproliferative Erkrankung (LPD) in Abgrenzung zum lymphoplasmazytischen Lymphom (LPL), Marginalzonenlymphom (MZL) oder anderen Lymphomentitäten. Typischerweise findet sich im Gegensatz zum LPL keine MYD88 L265P Mutation. Die mono-

klonale B-Zell-Lymphozytose lässt sich oft auch im peripheren Blut durchflusszytometrisch nachweisen [21, 22].

Die Kälteagglutinine binden insbesondere bei niedrigen Temperaturen Erythrozyten, was zur Agglutination führen kann und Durchblutungsproblemen insbesondere der Akren. Diese Akrozyanose findet sich bei vielen CAD-Pat. auch ohne relevante Anämie. Die Bindung der IgM-Autoantikörper führt zudem regelhaft zur Aktivierung des klassischen Komplementsystems und zur Beladung der Erythrozyten mit C3b, die typischerweise im RES (insbesondere der Leber) im Rahmen einer extravasalen Hämolyse abgebaut werden. Im unterschiedlichen Umfang kommt es bei starker Komplementaktivierung auch durch die Aktivierung des terminalen Komplementsystems unterhalb C3 mit Ausbildung des Membranangriffskomplex zur intravasalen Hämolyse [21, 23]. Abgegrenzt werden muss die CAD jedoch von einer Kryoglobulinämie, jedoch können beide Erkrankungen aber auch gemeinsam auftreten [24].

4.6 Gemischte Autoimmunhämolyse

Die gemischte AIHA ist durch den Nachweis von IgG und C3d im monospezifischen Coombs-Test und von Kälteagglutininen gekennzeichnet. Diese Pat. haben sowohl eine Autoimmunhämolyse vom Wärme- und vom Kältetyp. Die betrifft ca. 8-10% der Pat. und ist typischerweise durch einen schwerwiegenden Krankheitsbeginn gekennzeichnet mit einer schweren Anämie (2/3 der Pat. mit Hb-Wert < 6 g/dl). Oft sind für die Therapie zwei oder mehr Linien notwendig [25].

4.7 Paroxysmale Kältehämoglobinurie (PCH)

Die PCH ist eine seltene Form der AIHA, die durch Temperatur-abhängige biphasische IgG Autoantikörper (Donath-Landsteiner-Antikörper) verursacht wird. Diese Antikörper sind gegen das P-Antigen von Erythrozyten gerichtet. Der Antikörper bindet bei niedrigen Temperaturen an Erythrozyten mit folgender Komplementbeladung. Bei höheren Temperaturen löst sich der Antikörper wieder und durch die Aktivierung des Komplementsystems kommt es zur Hämolyse. Diese biphasischen Antikörper wurden zuerst bei Erwachsenen mit Syphilis beschrieben. Heute findet sich die PCH hauptsächlich bei Kindern nach einem Virusinfekt. Das klinische Bild ist durch eine intravasale Hämolyse gekennzeichnet auch ohne relevante Kälteexposition. Diagnostisch ergibt sich der Nachweis von C3d im monospezifischen Coombs-Test ohne Nachweis von IgG unter Ausschluss von wAIHA, CAD, DIIHA oder PNH. Für die sichere Diagnose dient der sogenannte Donath-Landsteiner-Test, wobei Patientenserum mit Test-Erythrozyten bei Kälte (4°C) für 30 Minuten inkubiert wird. Bei positivem Ergebnis zeigt sich nach Erwärmen auf 37°C eine Hämolyse [26, 27].

4.8 Atypische AIHA

Die Coombs-negative AIHA, AIHA durch IgA und AIHA durch wärmeaktive IgM werden als atypische AIHAs bezeichnet. Sie stellen eine diagnostische Herausforderung dar. Dies führt oft zu einer Verzögerung der initialen und insbesondere der Folgetherapien [25].

Alle grundlegenden Empfehlungen zur AIHA-Diagnostik sind in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Tabelle 4: Grundlegende Empfehlungen zur AIHA-Diagnostik

• Basisdiagnostik mit LDH-Wert, Bilirubin, Haptoglobin und Retikulozyten sowie Blutausstrich auf (Mikro-)Sphärozyten (wAIHA), Erythrozytenaggregate (CAD) und Fragmentozyten (TMA)
• Durchführung des Coombs-Tests bzw. DAT als monospezifischer Test (IgG, IgA, IgM und Komplement) mit Eluat
• Bei negativem Coombs-Test sollten kongenitale und erworbene hämolytische Anämien berücksichtigt werden und ggf. ein Therapieversuch mit Steroiden eingeleitet werden bei V.a. Coombs-negative AIHA. Hier zwingend trotz negativem DAT ein Eluat machen.
• Alle wAIHA-Pat. sollten hinsichtlich einer zugrundeliegenden Autoimmunerkrankung (ANA, RF, Antiphospholipid-Antikörper), eines Immunglobulinmangels (quantitative Immunglobuline und Immunfixation) und einer lymphoproliferativen Erkrankung (Blutausstrich, Durchflusszytometrie des peripheren Blutes, Bildgebung bzgl. Lymphadenopathie/Splenomegalie untersucht werden.
• Die Diagnose CAD sollte neben dem monospezifischen Coombs-Test die Bestimmung des Kälteagglutinititers und eine Knochenmarkdiagnostik (inklusive Histologie und Durchflusszytometrie) umfassen.
• Die (primäre) Kälteagglutininerkrankung sollte vom sekundären Kälteagglutinsyndrom abgegrenzt werden.
• Alle Pat. mit Verdacht auf CAD sollten eine Abklärung hinsichtlich klonaler B-Zellen mit Eiweißelektrophorese, Immunfixation, zellulärem Immunstatus, Knochenmarkdiagnostik und bildgebender Diagnostik erhalten.
• Bei CAD-Pat. sollten als Ausgangsbefund die Zeichen und Symptome einer Akrozyanose dokumentiert werden.
• Bei positivem Coombs-Test für IgG und C3d sowie klinischen Zeichen einer CAD sollte auch das Vorliegen einer gemischte Autoimmunhämolyse erwogen werden durch die Bestimmung der Kälteagglutinine und des Titters.
• Bei unklarer Diagnostik und passender Klinik sollten Donath-Landsteiner-Antikörper ausgeschlossen werden.
• Bei Pat. mit Hämolyse und negativem Coombs-Test sollten andere Ursachen der Hämolyse ausgeschlossen werden, ggf. muss auch eine Coombs-negative AIHA erwogen werden.

5 Therapie

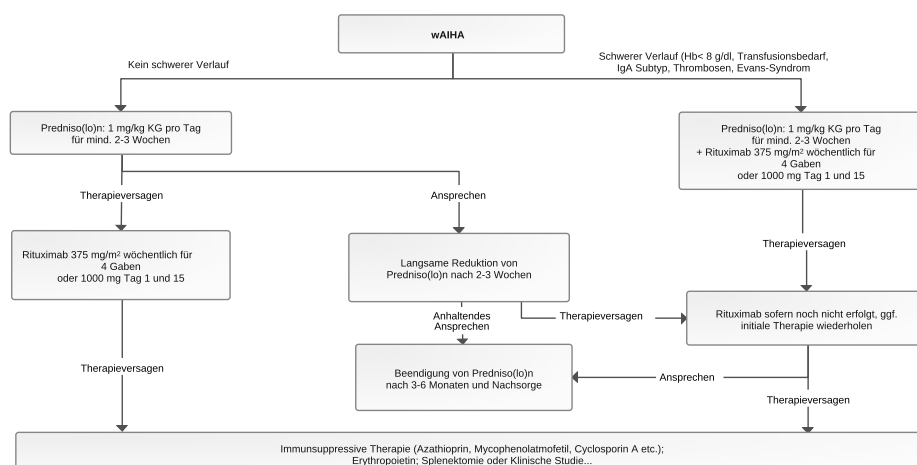
Bislang gibt es neben Azathioprin für die Behandlung der refraktären wAIHA mit Sutimlimab für die CAD nur eine weitere zugelassene Therapie für AIHAs. Aktuell werden jedoch verschiedene neue therapeutische Ansätze zielgerichteter Therapien in klinischen Studien untersucht.

5.1 Therapie der wAIHA

Ein Algorithmus zur Behandlung der wAIHA ist in [Abbildung 1](#) darstellt.

Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens der AIHA sind in [Tabelle 5](#) aufgeführt.

Abbildung 1: Therapiealgorithmus wAIHA*



Legende:

*Modifiziert nach [75, 76].

Tabelle 5: Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens der AIHA

Definitionen des Ansprechens	<i>Vollständiges Ansprechen (CR):</i> Normalisierung des Hb-Wertes, kein Nachweis von Hämolyse (Normalisierung von Bilirubin, LDH-Wert, Haptoglobin und Retikulozyten), kein Transfusionsbedarf. Für CAD gilt zusätzlich: Verschwinden der Akrozyanose, fehlende Nachweisbarkeit klonaler B-Zellen und des IgM Paraproteins <i>Ansprechen (R):</i> Verbesserung des Hb-Wertes um 2 g/dl oder Normalisierung ohne laborchemische Hinweise einer Hämolyse und Transfusionsfreiheit in den letzten 7 Tagen <i>Kein Ansprechen:</i> Versagen ein Ansprechen zu erzielen.
Ansprechdauer	Zeit vom Erreichen einer CR oder R bis zum Verlust des Ansprechens.
Remission	Dauer vom Erreichen einer CR ohne spezifische Therapie bis zum Verlust des Ansprechens.
Steroidresistenz und -abhängigkeit	<i>Steroidresistenz:</i> Fehlendes hämatologisches Ansprechen nach 3 Wochen auf 1 mg/kg KG Predniso(lo)n <i>Steroidabhängigkeit:</i> Predniso(lo)n-Dosis muss >10 mg gehalten werden um das Ansprechen aufrechtzuerhalten
Refraktäre Erkrankung	Fehlendes Ansprechen auf mindestens 3 Therapielinien, bei wAIHA beinhaltet dies die Splenektomie und/oder ein Immunsuppressivum

5.1.1 Primäre wAIHA

Die Indikation zur Therapie ist eine symptomatische hämolytische Anämie. Der Beginn der Erkrankung ist oft akut und spontane Remissionen der Erkrankung sind selten. Die Mehrheit der Pat. wird im Verlauf der Erkrankung eine Therapie benötigen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur wenige Pat. eine anhaltende oder komplette Remission erreichen und daher auch eine Verlaufsbeobachtung gerechtfertigt ist. Die Pat. profitieren während der aktiven Hämolyse von einer Folsäuresubstitution. Sofern nötig sollte ebenfalls eine Vitamin B12- und/oder Eisensubstitution erfolgen. Bei aktiver Hämolyse sollte auch eine Thromboseprophylaxe erwogen werden. Auch sollte die Teilnahme an einer klinischen Studie diskutiert werden [28, 29].

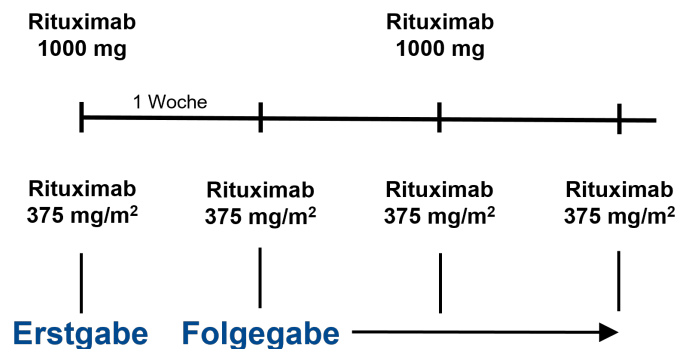
Wärmeautoantikörper stören in der Regel die Suche nach Alloantikörpern und führen zu einer positiven Verträglichkeitsuntersuchung (Kreuzproben), die bei Autoimmunanämien besonders häufig auftreten. Transfusionsvoruntersuchungen, die in der Regel Adsorptionstechniken erfordern, verzögern zwangsläufig die Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten um mehrere Stunden. Diese Verzögerung kann in lebensbedrohlichen Notfällen problematisch sein. In dieser Situation muss gemeinsam mit der Transfusionsmedizin die beste Strategie festgelegt werden [30].

5.1.1.1 Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der wAIHA besteht typischerweise aus Steroiden in Form von Predniso(lo)n 1 mg/kg KG; 80%-90% der Pat. sprechen hierauf an [31]. Erfahrungen zum Einsatz von Dexamethason bei wAIHA sind bislang begrenzt ohne Hinweise auf ein sicheres Ansprechen wie bei der Immunthrombozytopenie (ITP) [32]. Eine Hinzunahme von Rituximab (375 mg/m² wöchentlich für 4 Gaben oder 1000 mg Tag 1 und 15, [Abbildung 2](#)) sollte insbesondere bei schweren Verläufen mit Hb-Werten < 8 g/dl, Transfusionsbedarf, IgA Subtyp, Thrombosen oder Evans-Syndrom eingesetzt werden; die Ansprechraten liegen dann bei bis zu 80% mit im Schnitt längerem Ansprechen verglichen mit Monotherapie mit Prednison [28, 29]. Rituximab ist für diese Indikation nicht zugelassen, die Kostenübernahme durch die GKV in Deutschland im Rahmen eines G-BA Beschluss von 12/2024 aber gesichert.

Steroide sollten für mindestens 2-3 Wochen in unveränderter Dosis eingesetzt werden. Bei Ansprechen kann die Steroiddosis nach 2-3 Wochen langsam reduziert werden (Reduktion auf 20-30 mg über einige Wochen, dann Reduktion um 2,5-5 mg pro Monat). Ungefähr 30% der Pat. bleiben nach der Beendigung der Steroide in Remission [28, 29]. Rezidiv während oder nach Steroidreduktion stellen eine Indikation für eine Zweitlinientherapie dar, ebenso das primäre Versagen auf Steroide.

Abbildung 2: Therapieschema Rituximab*



- Infusionsgeschwindigkeit bei Erstgabe mit 50mg/h für 1h; danach bei guter Verträglichkeit alle 30min um 50mg/h steigern bis max. 400mg/h
- Folgegaben bei komplikationsfreier Erstgabe Gesamtdosis innerhalb von 90min geben
- Überwachung in der ersten Stunde alle 15min: RR, Hf, Af, Temp., danach 1x/h
- Prämedikation mit Paracetamol 1000mg p.o. 1h vor Rituximab, Clemastin 2mg i.v. 30min. vor Rituximab, Dexamethason 8mg i.v. 30min. vor Rituximab, NaCl 0,9% 500ml i.v. 30min. vor und während Rituximab

Cave: Hepatitis-B-Virus-(HBV) Screening vor Behandlungsbeginn: Aktive Hepatitis-B-Erkrankung-> Kontraindikation; positive Hepatitis-B-Serologie (HBsAg oder HBcAb)->Hepatitisprophylaxe

Legende:

*Nach Rituximab Fachinformation 05/2024

5.1.1.2 Zweitlinientherapie

Sofern noch nicht in der Erstlinientherapie eingesetzt ist Rituximab in den aufgeführten Dosierungen (gleiche Dosis, vergleichbare Ansprechraten) die empfohlene Zweitlinientherapie. Die Zeit bis zum Ansprechen auf Rituximab beträgt im Median 3-6 Wochen (Bereich 2-16 Wochen) [33]. Die Kontrolle der Hepatitis B-Serologie vor Therapie und ggf. Prophylaxe einer Reaktivierung der Infektion wird unbedingt empfohlen.

5.1.1.3 Drittlinientherapie und weitere Therapielinien

Die Drittlinientherapie umfassen alternative Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolat, Cyclophosphamid und Cyclosporin und Immuntherapien wie z. B. off-label Fostamatinib, off-label Daratumumab, off-label BTK-Inhibitoren und die Splenektomie (Tabelle 6) [1, 8, 34].

Ebenso sollte auch wie schon in den vorherigen Therapielinien die Möglichkeit eines Einschusses des Pat. in eine Therapiestudie diskutiert werden.

Tabelle 6: Therapieoptionen der wAIHA*

Medikament	Dosis	Ansprechraten (%)	Zeit bis zum Ansprechen	Kommentare	Nebenwirkungen
Predniso(lo)n	1-2 mg/kg pro Tag für mindestens 3-4 Wochen	80-90 (20-30 Heilungsrate)	7-25 Tage	• Langsames Ausschleichen über mindestens 4-6 Monate • Bolusgaben i. v. bei schweren Verläufen (z.B. Methylprednisolone 250-500 mg i. v. tgl. für 3 Tage)	Diabetes mellitus, Hypertonie, Ulkus, Osteoporose, Nebenniereninsuffizienz, Myopathie, Psychose, Wundheilungsstörung, Insomnie, Menstruationsstörungen, Gewichtszunahme
IVIG	0,4 g/kg pro Tag für 5 Tage oder 1-2 g/kg pro Tag für 1-2 Tage	30-40	1-5 Tage	• Dauer des Ansprechens nur ca. 3 Wochen • Sinnvoll in Kombination mit Steroiden insbesondere bei schweren Infektionen/Sepsis	Infusionsreaktionen insbesondere bei IgA-Mangel, thromboembolische Komplikationen, akutes Nierenversagen, erhöhte Serumviskosität
Rituximab	z. B. 375 mg/m ² pro Woche für 4 Gaben	~80 (Rezidivfreies Überleben um 60% nach 3 Jahren)	3-6 Wochen	Alternative Dosierungen: • Low dose: 100 mg wöchentlich für 4 Gaben • 1000 mg alle 2 Wochen für 2 Gaben	Infusionsreaktionen, late-onset Neutropenie, Hypogammaglobulinämie, Reaktivierung von Infektionen (z.B. Hepatitis B, ggf. Prophylaxe)
Splenektomie	-	~80 (20-50 Heilungsrate)	7-10 Tage	Weniger sinnvoll bei älteren Pat. (>65-70) mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen, Thromboserisiko, Immundefizienz, lymphoproliferativen Erkrankungen und systemischen Autoimmunerkrankungen	Schwerwiegende Infektionen und thromboembolische Komplikationen
Azathioprin	2-4 mg/kg pro Tag	~60 (üblicherweise in Kombination mit Steroiden)	1-3 Monate	Steroidsparender Effekt insbesondere bei systemischen Autoimmunerkrankungen wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunhepatitis	Myelotoxizität, insbesondere bei Mangel an Thiopurin-Methyltransferase (entsprechend Dosisreduktion), Lebertoxizität
Mycophenolat	500 mg, zweimal tgl. p.o.	25-100 (nur kleine Fallserien)	1-3 Monate	Einsatz hauptsächlich in der Pädiatrie	Übelkeit, Kopfschmerzen, Durchfälle
Cyclophosphamid	50-100 mg pro Tag oder 800 mg/m ² i.v. monatlich mit 4-5 Gaben	50-70	2-6 Wochen	Bei hoher hämolytischer Aktivität, insbesondere als Folge von Kollagenosen oder lymphoproliferativen Erkrankungen	Myelosuppression, Infektionen, Urotoxizität, sekundäre Malignome, Teratogenität, Infertilität
Cyclosporin	2,5 mg/kg zweimal tgl.	~60	1-3 Monate	Steroidsparender Effekt, insbesondere bei AIHAs im Rahmen anderer Autoimmunerkrankungen, Evans-Syndrom, bei Hinweisen auf eine Aplastische Anämie	Nephrotoxizität, Hypertonie, Infektionen, Übelkeit, Haarwachstum
Danazol	200 mg, dreimal tgl. p.o.	20-50	1-3 Monate	Steroidsparender Effekt	Androgene Nebenwirkungen, Lebertoxizität

Legende:

*Modifiziert nach [80]

5.1.1.4 Weitere Therapielinien

Weitere Therapieoptionen bestehen im Einsatz von Cyclophosphamid, chronische Gabe von niedrigdosierten Steroiden bei Steroid-Ansprechern, Danazol, Bortezomib, bis hin zur HD-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation oder auch einer T-Zell gerichteten Therapie wie bispezifische Antikörper oder CAR-T-Zell-Therapie [35, 36].

5.1.1.5 Notfalltherapie

Bei einer schweren Hämolyse kann es auch trotz Bluttransfusionen problematisch sein, ausreichende Hämoglobinwerte aufrecht zu erhalten. Die Gabe von Immunglobuline (IVIG) oder eine Plasmaseparation können hierbei zusammen mit einer zusätzlichen Immunsuppression (z. B. Steroide) eine mögliche Interventionsmöglichkeit darstellen [37, 38]. Eine weitere Option besteht in der Gabe von Methylprednisolon (250-1000 mg /d i. v. x d1-3 d ± IVIG) [39].

Auch die Gabe von Erythropoetin sollte erwogen werden [40]. Weiterhin besteht auch die Option einer Notfallsplenektomie oder einer Milzembolisation [20]. Diese schweren Anämien können durch medikamentöse oder infektiöse Retikulozytopenien weiter verschlimmert werden.

5.1.2 Sekundäre wAIHA

Ungefähr 50% der wAIHA im Erwachsenenalter werden verursacht durch oder sind assoziiert mit bestimmten Grunderkrankungen, was zur Bezeichnung einer sekundären wAIHA führt. Die wichtigsten Erkrankungen sind in [Tabelle 2](#) und Empfehlungen zur Sicherung der Diagnose in [Tabelle 7](#) aufgeführt. Manche dieser Erkrankungen führen direkt zur Entwicklung der AIHA während bei anderen nur eine genetische Disposition besteht. Bei einigen führt die Behandlung der Grunderkrankung auch zu einer Verbesserung der AIHA. Insbesondere sind drei Erkrankungen mit wAIHA assoziiert: Lymphoproliferative Erkrankungen insbesondere die chronisch lymphatische Leukämie (CLL), Autoimmunerkrankungen insbesondere der systemische Lupus erythematoses (SLE) und Immundefekterkrankungen insbesondere das variable Immundefektsyndrom (CVID). Empfehlung zur Diagnose einer sekundären AIHA sind in [Tabelle 7](#) dargelegt.

Tabelle 7: Empfehlung zur Diagnose einer sekundären AIHA

Erkrankung	Diagnostik	Ergänzende Diagnostik
SLE oder andere Autoimmunerkrankungen	• Antinukleäre Ak (ANA) und sofern positiv mit Titer > 1:80 Antidoppelstrang Ak bzw. weitere Spezifikation	• Lupusantikoagulanz • Antiphospholipid-Ak • CH50, C3, C4
Lymphom oder solide Tumore	• Eiweisselektrophorese und Immunfixation • Immunphänotypisierung peripherer B-Lymphozyten • Bildgebende Diagnostik	• Knochenmarkdiagnostik • Lymphknotenbiopsie
Primärer Immundefekt	• IgG, IgA und IgM-Spiegel	• Zelluläres Immunogramm
Infektion	• HIV-, HCV- und HBV- Serologie	• CMV-, EBV-, Parvovirus B19-, Mykoplasmen- Serologie

5.1.2.1 wAIHA und CLL

Bis zu 14% der Pat. mit CLL haben einen positiven Coombs-Test zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die Prävalenz beträgt ca. 2,9% bei stabiler Binet A und bis 10,5% bei Binet B und C. Für das Management der wAIHA muss das Stadium der CLL berücksichtigt werden. Bei

Binet A sollte die Therapie wie bei einer primärer wAIHA erfolgen und die initiale Therapie besteht aus Steroiden. Rituximab kann als Zweitlinientherapie erfolgen mit Ansprechraten bis 71%, leider ist das Ansprechen oft nicht dauerhaft [41].

Bei fehlendem Ansprechen und aktiver CLL sollte die Therapie der CLL nach den aktuellen Leitlinien im Vordergrund stehen (siehe [Onkopedia Leitlinie CLL](#)). Aufgrund des schon hohen Infektionsrisiko sollte die Indikation zu einer Splenektomie kritisch diskutiert werden [42].

5.1.2.2 wAIHA und SLE

Ca. 10% aller Pat. mit SLE bekommen auch eine wAIHA und häufig sind auch Antiphospholipidantikörper nachweisbar. Bislang existieren keine eigenständigen Leitlinien zur Behandlung, aber die meisten Pat. erreichen ein initiales Ansprechen auf Predniso(lo)n. Bei fehlendem Ansprechen oder Steroidabhängigkeit und sonst keiner Indikation die Grunderkrankung zu behandeln, scheint die Therapie mit Rituximab eine gute und wirksame Option [43].

Weitere Möglichkeiten sind Mycophenolatmofetil, Azathioprin, oder Hydroxychloroquine. Eine Splenektomie sollte vermieden werden insbesondere beim Vorliegen einer APS, da diese eine Verschlechterung der Erkrankung und/oder Vaskulitis auslösen kann.

5.1.2.3 wAIHA und Variables Immundefektsyndrom (CVID)

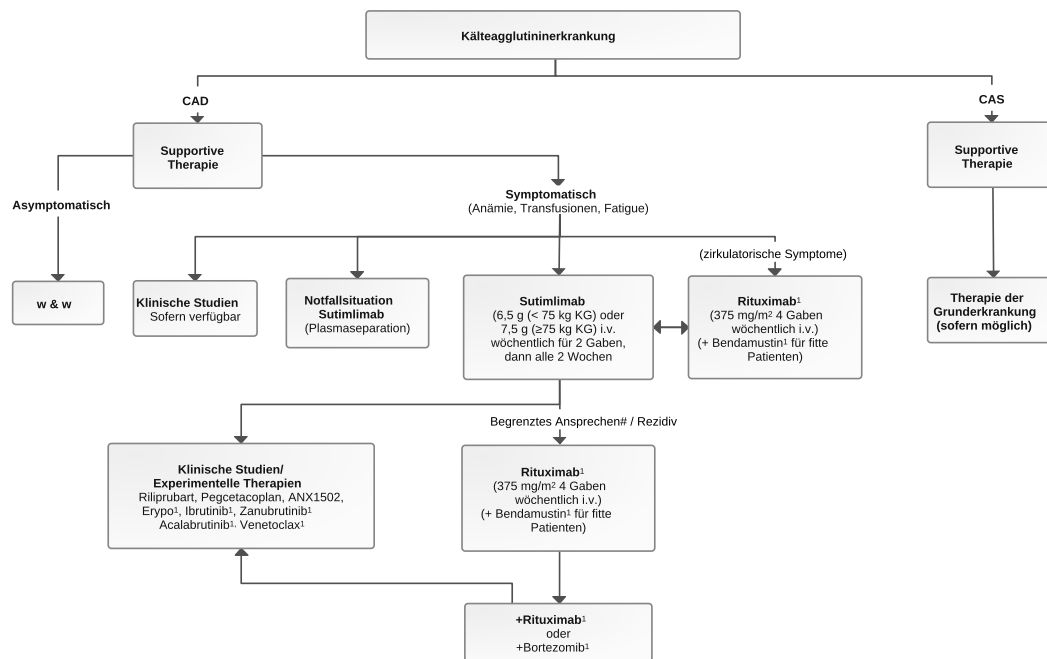
Die wAIHA ist bei 2-5% aller Pat. eine mögliche Erstmanifestation der CVID. Unter einer laufenden immunsuppressiven Therapie (Steroide, orale Immunsuppressiva, Rituximab) sind Infektionen hin bis zu schweren Infektionskomplikationen von Bedeutung. Nach Splenektomie kann es durch bekapselte Bakterien zu schweren oder sogar tödlichen Komplikationen kommen.

Sinnvoll ist eine prophylaktische chronische Verabreichung von IVIG zur Reduktion von Infektionen insbesondere unter laufender Therapie mit Steroiden, Immunsuppressiva oder nach Splenektomie. Nach Splenektomie ist eine lebenslange Antibiotikaprophylaxe sinnvoll. Oft sprechen diese Pat. auf eine initiale Therapie mit Steroiden an. Aufgrund der Infektneigung sollte aber schnell auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert und ein chronischer Einsatz vermieden werden. In der Rezidivsituation sollte eine Therapie mit Rituximab in Betracht gezogen werden (80% Ansprechraten). Refraktäre Pat. können auf orale Immunsuppressiva wie Azathioprin ansprechen. Eine Splenektomie sollte aufgrund der dargestellten Situation, wenn möglich vermieden werden [44- 46].

5.2 Therapie der CAD

Ein Algorithmus zur Behandlung der CAD ist in [Abbildung 3](#) dargestellt.

Abbildung 3: Therapiealgorithmus CAD/CAS*



Legende:

¹ Off-Label bei CAD

#Diagnose hinterfragen

*Modifiziert nach [75, 77]

5.2.1 Therapieindikationen

Die Mehrzahl der CAD-Pat. leiden unter einer milden bis moderaten hämolytischen Anämie, die sich durch Kälte oder andere Trigger wie Infektionen, Impfungen, größere operative Eingriffe oder Traumata verschlechtern kann. Eine Therapieindikation ergibt sich für eine symptomatische Erkrankung mit z. B. relevanter Anämie, Transfusionsbedarf, ausgeprägter Fatigue oder dem Auftreten von thromboembolischen Komplikationen. Für Pat. ohne relevante Symptome und Anämie (Hb-Wert > 10-11 g/dl) ist eine Verlaufskontrolle (watch & wait) meist ausreichend. Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören die Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag) und ggf. bei einem Mangel orales Vitamin B12 (1000 µg/Tag) oder Eisen. Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig und konsequent behandelt werden, um hämolytische Krisen zu verhindern. Bluttransfusionen können, wenn indiziert, idealerweise unter Einsatz eines Blutwärmegeräts verabreicht werden. Sollte kein Blutwärmegerät verfügbar sein, sollten die Konserven bei Raumtemperatur und Erwärmung des Transfusionsarms (z. B. Wärmendecke) transfundiert werden. Weiterhin sollte eine konsequente Thromboseprophylaxe bei einer akuten Exazerbation oder in Risikosituation wie Immobilisation, Langstreckenflug, perioperativ etc. erwogen werden [21].

5.2.2 Therapieziele

Ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung ist eine Kontrolle der hämolytischen Aktivität und die Verbesserung der Hämoglobin-Werte und insbesondere Behebung eines etwaigen Transfusionsbedarfs bei Pat. mit symptomatischer Erkrankung. Für einen Teil steht aber auch alleine die Verbesserung der kälteinduzierten Durchblutungsproblematik wie Akrozyanose oder Raynaud-Symptomatik im Vordergrund. Bei B-Zell-gerichteten Therapien sollte auch eine längerfristige Kontrolle der lymphoproliferativen Erkrankung berücksichtigt werden. Alle Therapiemaßnahmen sollten insbesondere auch die Lebensqualität/Fatigue der betroffenen Pat. verbessern (z. B. FACIT-Fatigue-Fragebogen).

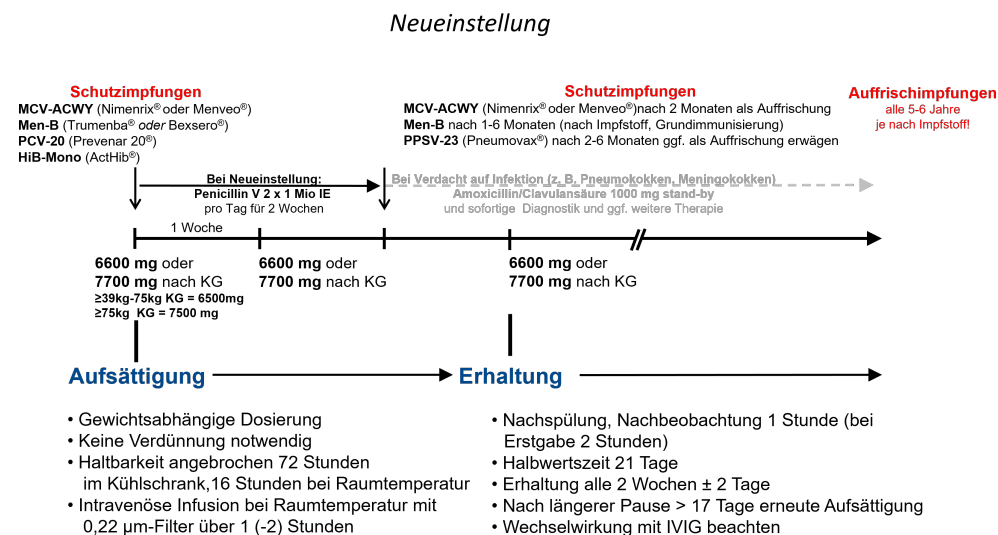
5.2.3 Erstlinientherapie

Für symptomatische CAD-Pat. mit führender Hämolyse mit Anämie, etwaigem Transfusionsbedarf und Fatigue besteht mit Sutimlimab die bislang einzig zugelassene Therapieoption. Aufgrund des Wirkmechanismus der Komplementinhibition ist ein Wirkeintritt schnell nachweisbar. Die Dosierung erfolgt i. v. in Abhängigkeit vom Körpergewicht (≥ 39 kg - 75 kg KG = 6600 (6500) mg; ≥ 75 kg KG = 7700 (7500) mg) mit einer Aufsättigung mit 2 Gaben im wöchentlichen Abstand und einer Erhaltungstherapie alle 2 Wochen (siehe [Abbildung 4](#)). Die für die Komplementinhibition notwendigen Schutzimpfungen sollten zur Vermeidung getriggelter hämolytischer Krisen simultan mit dem eigentlichen Therapiebeginn erfolgen in Abweichung zur Fachinformation (in Analogie zur Komplementinhibition der PNH). Die Therapie muss aufgrund des Wirkmechanismus chronisch durchgeführt werden [21, 47, 48].

Eine Therapie mit 4 Gaben Rituximab 375 mg/m^2 im wöchentlichen Abstand ist als B-Zell-gerichtete Therapie indiziert für Pat. mit führender Akrozyanose bzw. Raynaud-Symptomatik, die durch die Komplementinhibition nicht verbessert wird. In Studien ergab sich für eine begleitende Anämie Ansprechraten von ca. 50% mit einer medianen Dauer von 11 Monaten. Durch die Hinzunahme von Bendamustin konnte Ansprechraten auf 71% erhöht werden unter Erhöhung der möglichen Toxizität durch Neutropenie. Eine Kombinationstherapie sollte entsprechend bei jüngeren und fitten Pat. erwogen werden. Mit dem Beschluss des G-BA vom 19.12.2024 wurde zum 21.03.2025 der Off-Label-Use bzw. die Kostenübernahme von Rituximab für CAD in Deutschland genehmigt.

Eine Splenektomie ist bei CAD im Gegensatz zur wAIHA nicht wirksam, da die Komplement-beladenen Erythrozyten vornehmlich in der Leber abgebaut werden. Auch andere Therapien, die bei der wAIHA zum Einsatz kommen wie Steroide, Azathioprin oder Cyclophosphamid sind bei der CAD nicht wirksam und sollten nicht eingesetzt werden [21, 22].

Abbildung 4: Therapieschema Sutimlimab*



Legende:

*Nach [78, 79], Sutimlimab Fachinformation 03/2025; www.asplenie-net.org; Epidemiologisches Bulletin 4/2025.

5.2.4 Zweitlinientherapie

Bei fehlendem Ansprechen auf eine Therapie mit Sutimlimab sollte zunächst immer auch die Diagnose CAD hinterfragt werden und geprüft werden, ob (weiterhin) alle Diagnosekriterien erfüllt werden. Bei Zunahme der zirkulatorischen Beschwerden unter Sutimlimab, sollte für die Komponente der Akrozyanose auch eine Kombinationstherapie von Sutimlimab mit Rituximab

erwogen werden. Nach einem initialen Ansprechen auf eine Therapie mit Rituximab für mindestens 1 Jahr kann diese Therapie ggf. wiederholt werden oder sofern keine Kontraindikationen vorliegen auf eine Kombinationstherapie mit Rituximab-Bendamustin eskaliert werden. Auch nach einer initialen Therapie mit Rituximab-Bendamustin mit einer Ansprechdauer von mindestens 2 oder mehr Jahren sollten neben Sutimlimab auch eine Wiederholung der Therapie diskutiert werden. Mögliche Alternativen wären eine Therapie mit einer Kombination von Rituximab mit Fludarabin. Ebenso liegen positive Daten zu Bortezomib vor und so könnte eine Therapie ggf. auch längerfristige oder in Kombination mit anderen Substanzen erfolgen [22].

Wichtig ist natürlich auch in dieser Situation die Wünsche des Pat. für eine individualisierte Zweit- oder Drittlinientherapie zu berücksichtigen. Ebenso sollte - sofern verfügbar - der Einschluss in eine Therapiestudie geprüft werden.

5.2.5 Drittlinientherapie

Aufgrund fehlender Studiendaten für diese Situation sollten die Pat. idealerweise in eine Therapiestudie eingeschlossen werden. Es bestehen Hinweise auf die Wirksamkeit der BTK-Inhibitoren Ibrutinib, Zanubrutinib und Acalabrutinib bei refraktärer CAD [49]. Weiterhin besteht eine mögliche Wirksamkeit für den BCL2-Inhibitor Venetoclax oder dem CD38-Antikörper Daratumumab. Die langwirksame Wirksamkeit (ca. 3 Monate) des Anti-C1s-Antikörpers Riliprubart konnte erfolgreich bereits in Phase II-Studie gezeigt werden, jedoch wurden die weiteren Studienaktivitäten für diese Indikation zunächst eingestellt (50). Weiterhin wurde Pegcetacoplan, ein subkutan verabreichter Peptid-Inhibitor von C3, positiv in einer Phase II-Studie geprüft [51]. Eine Phase III-Studie wurde trotz sehr guter Wirksamkeit aufgrund anderweitiger Firmeninteressen vorzeitig beendet. Weiterhin befindet sich mit ANX1502 ein oraler C1s-Inhibitor in frühen Phasen der klinischen Prüfung.

5.2.6 Notfalltherapie

Im Rahmen von Akutsituationen wie Infektionen, größeren operativen Eingriffen oder starker Kälteexposition kann es zu einer schwerwiegenden und lebensbedrohlichen hämolytischen Krise kommen. Hier steht mit dem Anti-C1s-Antikörper Sutimlimab eine ideale Therapieoption zur Verfügung, da der Wirkeintritt im Regelfall sehr schnell ist. Therapien mit Rituximab oder Rituximab-Bendamustin benötigen deutlich länger bis zum Ansprechen. Bluttransfusionen sollten in Abhängigkeit vom Hämoglobin-Werten erfolgen, idealerweise über ein Blutwärmegerät. Da die schwere Hämolyse in dieser Situation typischerweise eher intravasal abläuft wäre auch der off-label Einsatz von Eculizumab zur terminalen Komplementblockade je nach Verfügbarkeit eine mögliche akute therapeutische Option. Auch hier kann in ausgewählten hartnäckigen Fällen eine T-Zell gerichteten Therapie wie bispezifische Antikörper oder CAR-T-Zell-Therapie erwogen werden [52, 53].

Da das auslösende (monoklonale) IgM sich nur intravasal befindet, ist die Plasmaseparation eine weitere therapeutische Notfalloption, um so die IgM-Spiegel zumindest vorübergehend zu reduzieren. Insbesondere bei der CAD ist das Verfahren jedoch eine relevante Herausforderung dar, da die Separation strikt bei 37°C erfolgen muss [54].

5.3 Therapie des sekundären Kälteagglutinin-syndroms (CAS)

Das sekundäre Kälteagglutinin-syndrom (CAS) beschreibt u. a. das Auftreten der Kälteagglutinin-erkrankung bei Pat. mit aggressiven NHL (typischerweise monoklonale Anti-IgM-Antikörper). CAS wurde auch bei anderen Tumorerkrankungen, systemischen Lupus erythematodes und nach allogener Stammzelltransplantation beschrieben. Ein deutlich akuterer Krankheitsbild von CAS kann komplizierend nach einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus,

Corona-Virus, Chlamydien oder anderen spezifischen Infektionen (typischerweise polyklonale Anti-IgM-Antikörper bei Mycoplasmen- und Anti-IgG oder IgM-Antikörper bei EBV-Infektionen). Typischerweise ist der Krankheitsbeginn plötzlich mit Blässe, Ikterus und starker Erschöpfung. Laborchemisch finden sich erhöhte Hämolyseparameter mit Hämoglobinurie als Zeichen der intravasalen Hämolyse, hochtitrige Kälteagglutinine und ein positiver Coombs-Test für C3d. Typischerweise ist der Verlauf der Erkrankung selbstlimitierend nach einer Dauer von 4-6 Wochen.

Die Therapie besteht in der Behandlung der Grunderkrankung, darüber hinaus in der Gabe von Bluttransfusionen sofern indiziert mit den beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen. Auch hier ist der Einsatz von Steroiden nicht sinnvoll und aufgrund der bestehenden Infektionssituation eher problematisch. Der zielgerichtete Einsatz einer therapeutischen Komplementinhibition insbesondere off-label mit Sutimlimab erscheint sinnvoll, obwohl Ergebnisse prospektiver Studie hierzu bislang noch fehlen (CAD Registerstudie CADENCE) [55, 56].

5.4 Gemischte Autoimmunhämolyse

Die gemischte Autoimmunhämolyse stellt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine Herausforderung dar. Typischerweise finden sich Zeichen beider Erkrankungen. Häufig ist nach der initialen Gabe von Steroiden eine Zweit- oder Drittlinientherapie notwendig. Daher ist früh eine aggressive Therapie mit Steroiden und Rituximab und ggf. auch mit Sutimlimab zu empfehlen, ggf. Einschluss in eine Therapiestudie soweit überhaupt verfügbar. Eine Splenektomie ist nicht zu empfehlen bzw. nicht effektiv. Immunhämatologische Tests können die therapeutische Strategie beeinflussen [57].

5.5 Paroxysmale Kältehämoglobinurie (PCH)

Die Klinik der PCH besteht aus rekurrenten Fieberepisoden mit Hämoglobinurie, Hämolyse und Ikterus. Eine Hepatosplenomegalie findet sich bei 25% der Fälle, selten auch eine Raynaud-Symptomatik, Kälteurtikaria und Nierenkomplikationen. In der Vorgeschichte finden sich u.U. Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferative Erkrankungen oder eine Syphilis-Infektion.

Die PCH ist oft selbstlimitierend mit einer spontanen Erholung nach einigen Tagen oder Wochen mit supportiven Maßnahmen und Vermeidung kalter Temperaturen. In schwerwiegenden Fällen ist die Gabe von Erythrozytenkonzentraten unter Einsatz von Blutwärmegeräten wie bereits oben beschrieben indiziert. Bei einem chronischen Verlauf ist der Einsatz einer immunsuppressiven Therapie insbesondere mit Rituximab sinnvoll. Auch scheint der Einsatz einer zielgerichteten Therapie mit Komplementinhibition sinnvoll [58, 59].

6 Supportive Therapie/Maßnahmen

6.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten

Erythrozytenkonzentrate können sicher verabreicht werden, sofern Alloantikörper ausgeschlossen wurden. Bei Frauen ohne Schwangerschaften und/oder Transfusionen in der Vorgeschichte und Männern ohne Transfusionen ist das Risiko für Alloantikörper sehr gering. Alle hämatologischen Pat. sollen Rhesusformel- und Kell-kompatibel transfundiert werden, um das Alloimmunisierungsrisiko möglichst gering zu halten. Eine darüberhinausgehende erweiterte Typisierung kann je nach Situation nötig werden. Das Problem bei wAIHA ist, dass die Autoantikörper i. d. R. im Überschuss vorliegen und in der Kreuzprobe mit allen (allogenen) Erythrozyten reagieren. Wenn keine verträgliche Konserve zu finden ist, werden die am wenigsten unverträglichen, „im Vergleich zur Eigenkontrolle bedingt verträglichen“ Konserven zur Transfusion ausgewählt. Ziel

ist es, eine immunhämolytische Reaktion zu vermeiden und einer weiteren Alloimmunisierung vorzubeugen.

Massentransfusionen sollten vermieden werden. Bei kritischen Hämoglobin-Werten/Situationen sollten die lebensnotwendigen Transfusionen nicht vermieden oder verzögert werden und bei wAIHA sollte die Therapie mit Steroiden umgehend gestartet werden. Bei CAD sollte das Blut über einen Blutwärmer verabreicht werden. Der Bedside-Test kann bei CAD/CAS falsch positiv ausfallen (Temperatur!) [13, 60, 61].

Abschließend sei betont, dass eine gute und niederschwellige Interaktion mit der Transfusionsmedizin und dem Transfusionslabor wichtig ist.

6.2 Vorbeugende Maßnahmen

Pat. mit AIHA haben ein höheres Risiko für Auftreten von thromboembolischen Komplikationen, einen Mangel an blutbildenden Substraten (Folsäure, Vitamin B12 und Eisen), steroidassoziierte Osteoporose, gastrointestinale Blutung und Infektionen.

Thromboseprophylaxe

Ein erhöhtes Risiko für Thrombosen wurde sowohl für wAIHA und cAIHA beschrieben. Zwei große Studien ergaben eine Häufigkeit von bis zu 11%. Aktive Hämolyse mit schwerer Anämie und hohen LDH-Werten sowie eine kürzlich durchgeführte Splenektomie sind insbesondere mit einer höheren Rate an thromboembolischen Ereignissen assoziiert [62, 63]. Insgesamt sollten die individuellen Patientenfaktoren zusammen mit allgemeinen Risikofaktoren für Thrombosen (z. B. Alter, aktive Krebserkrankungen, Thrombose in der Vorgeschichte, Immobilität, bekannte thrombophile Diathesen, operative Eingriffe, Herz- und/oder Ateminsuffizienz, Infektionen) hinsichtlich einer Thromboseprophylaxe berücksichtigt werden [64].

6.2.1 Vitamin- und Eisengaben

Folsäure, Vitamin B12 und Eisen (sogenannte Hämatika) werden für die Produktion von Erythrozyten benötigt und der Bedarf steigt mit steigendem Umsatz. Eine führende extravasale Hämolyse kann zu einer Eisenüberladung mit steigendem Ferritin-Wert, dagegen kann eine intravasale Hämolyse mit Hämoglobinurie zu einem Eisenmangel führen. Ein Folsäuremangel wurde bei Pat. mit einer chronischen hämolytischen Anämie aufgrund vielfältiger Ursachen beschrieben. Regelmäßig wird eine Supplementierung mit Folsäure (1-5 mg pro Tag) empfohlen und regelmäßig gut toleriert. Eine eventuelle Eisensubstitution sollte nur bei Nachweis eines Eisenmangels durchgeführt werden.

6.2.2 Osteoporoseprophylaxe

Bei einer länger andauernden Steroidtherapie ($\geq 7,5$ mg Prednison über ≥ 3 Monate) besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Frakturen. Entsprechend wird eine adäquate Versorgung mit Vitamin D (1000 IE) und Calcium (1000 mg) mittels Ernährung oder durch Supplementierung empfohlen. Bisphosphonate sind wirksam um Frakturkomplikationen unter einer chronischen Steroidtherapie zu verhindern. Weiterhin wird auf die relevanten Leitlinien verwiesen.

6.2.3 Ulcusprophylaxe

Unter einer Steroidtherapie besteht ein 2,2-4,2-fach erhöhtes Risiko für obere gastrointestinale Komplikationen vergleichbar mit der Einnahme von ASS oder NSARs im Wesentlichen nur bei stationären Pat. [65, 66]. Weitere Risikofaktoren sind Alter, ein Ulcus in der Vorgeschichte und

zusätzliche Einnahme von ASS oder NSARs. Der Einsatz von Protonpumpeninhibitoren sollte entsprechend erwogen werden.

6.2.4 Pj-Prophylaxe

Eine Infektion mit *Pneumocystis jirovecii* ist eine potentiell lebensbedrohliche Pneumonie für Pat. mit Einnahme von > 15-20 mg Prednison pro Tag über mehr als einen Monat [67, 68]. Eine effektive Prophylaxe stellen die oralen Medikamente Cotrimoxazol, Dapson, Atovaquon oder Inhalation mit Pentamidin dar (siehe [Onkopedia Leitlinie Bakterielle Infektionen und Pj-Prophylaxe](#)).

6.2.5 Supportive Maßnahmen für CAD

Allgemeine supportive Maßnahmen für CAD-Pat. beinhalten die Vermeidung von kalten Temperaturen als auch die symptomatische Behandlung der Akrozyanose (z. B. Handschuhe, Hand- und Fußwärmer) oder anderer Komplikation der Agglutination [69].

7 Prognose(-faktoren)

7.1 Thrombose

Studien an Pat. mit AIHA fanden bei 11%-20% der Pat. thromboembolische Komplikationen (u. a. TVTs, LEs, Thrombosen splanchnischer Gefäße, Schlaganfälle/TIAs, kardiale Ereignisse). Diese Befunde decken sich mit den Erfahrungen bei anderen hämolytischen Erkrankungen wie bei der PNH oder der hereditären Sphärozytose [25, 57, 70].

7.2 Infektionen, andere Komplikationen und Tod

Zwischen Infektionen und AIHA besteht eine direkte Beziehung, so können Infektionen Episoden einer AIHA auslösen oder verschlechtern und auf der anderen Seite kann eine laufende immunsuppressive Therapie der AIHA das Auftreten von Infektionen begünstigen.

Studien konnten zeigen, dass schwere Infektionskomplikationen in ca. 10% der Fälle auftraten, insbesondere Pneumonien und septische Krankheitsbilder. Schwerwiegende Infektionen zeigten sich insbesondere nach Splenektomie. Insgesamt ergaben Infektionen, mehrere Behandlungslinien der AIHA (>4) und Splenektomie ein erhöhtes Risiko für letale Verläufe. Weiterhin hatten das Vorliegen einer Thrombozytopenie (Evans-Syndrom) und ein akutes Nierenversagen einen Einfluss auf die Letalität. Die GIMEMA-Studie ergab eine durchschnittliche Mortalität von 3-4% mit einer signifikanten Hazard Ratio für Evans-Syndrom (8,95), akutem Nierenversagen (6,3) und Infektionen (4,8). Thrombotische Ereignisse hatten keinen Einfluss auf die Letalität [25, 57].

7.3 Rezidiv

Faktoren, die das Risiko für ein Rezidiv der Erkrankung beeinflussen, sind jüngeres Alter bei Erstdiagnose und niedrige Hämoglobinwerte. Die Höhe des Hämoglobinwertes wird bestimmt durch den Grad der Blutproduktion bzw. der Retikulozytose. Somit ist insbesondere eine inadäquate Knochenmark-regeneration ein ungünstiger prognostischer Faktor [25, 57].

8 Sondersituationen

8.1 AIHA und Schwangerschaft

Die Erstdiagnose einer AIHA während einer Schwangerschaft bzw. eine Schwangerschaft mit AIHA sind selten und die Datenlage begrenzt. Weitere Ursachen für eine Hämolyse sollten natürlich ausgeschlossen werden. Oft liegt eine primäre wAIHA vor, aber auch sekundäre AIHA mit ITP oder SLE sind beschrieben. Eine enge interdisziplinäre Betreuung durch Gynäkologie und Hämatologie sind für das Management erforderlich. Zur initialen Behandlung einer wAIHA in der Schwangerschaft werden Steroide in der niedrigsten effektiven Dosis empfohlen. Erythrozyten-Autoantikörper sind nicht dafür bekannt, fetale Anämien auszulösen [71- 73].

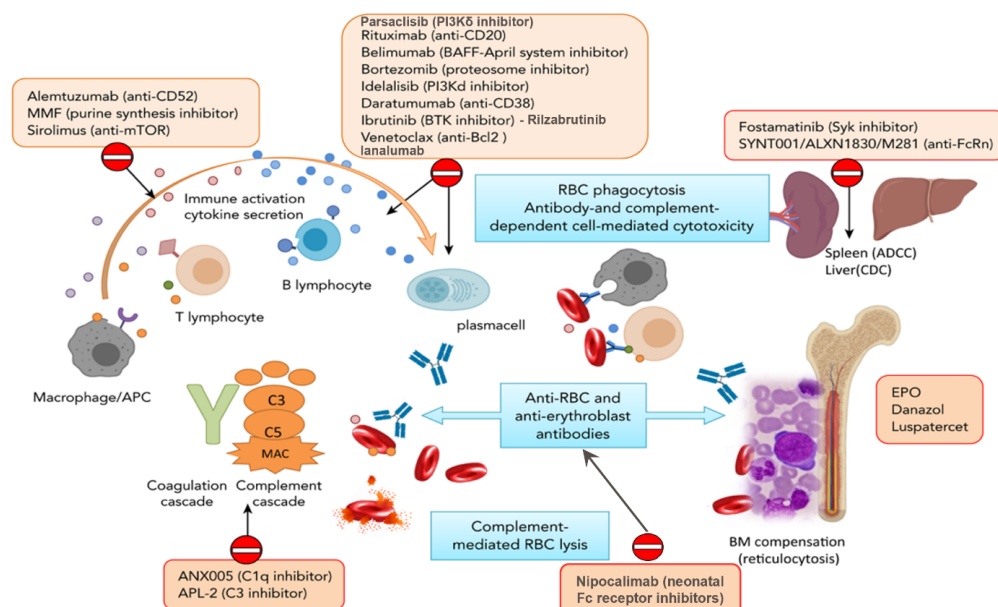
9 Ausblick

9.1 Laufende Studien und neue Therapieansätze

Bzgl. laufender Studie verweisen wir auf den Anhang mit der Zusammenstellung aktiver Studien.

Neue Therapieansätze bzw. Medikamente (Abbildung 5) verfolgen unterschiedliche Strategien. Ein Ansatz ist es die pathologischen Autoantikörper zu entfernen oder zu reduzieren. Weiterhin wird versucht den Abbau beladener Erythrozyten durch Komplement oder Makrophagen zu reduzieren [74].

Abbildung 5: Neue zielgerichtete Therapien der AIHA*



Legende:

*Nach [80, 81]

10 Literatur

1. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017;176(3):395-411.
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017;177(2):208-20.

3. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020;41:100648.
4. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica.* 2011;96(5):655-63.
5. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69(4):258-71.
6. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6281):2023-7.
7. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol.* 2018;181(3):320-30.
8. Michel M, Crickx E, Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune haemolytic anaemias. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):82.
9. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia - a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med.* 2011;69(4):177-84.
10. Meulenbroek EM, Wouters D, Zeerleder SS. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Rev.* 2015;29(6):369-76.
11. Garratty G, Arndt PA. Applications of flow cytometry to red blood cell immunology. *Cytometry.* 1999;38(6):259-67.
12. Barcellini W, Revelli N, Imperiali FG, Villa MA, Manera MC, Paccapelo C, et al. Comparison of traditional methods and mitogen-stimulated direct antiglobulin test for detection of anti-red blood cell autoimmunity. *Int J Hematol.* 2010;91(5):762-9.
13. Petz LD. A physician's guide to transfusion in autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2004;124(6):712-6.
14. Shih AW, McFarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):443-7.
15. Delanghe J, Langlois M, De Buyzere M. Congenital anhapto-globinemia versus acquired hypohapto-globinemia. *Blood.* 1998;91(9):3524.
16. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev.* 2008;22(1):17-31.
17. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood.* 1987;69(3):820-6.
18. Arndt PA, Garratty G. The changing spectrum of drug-induced immune hemolytic anemia. *Semin Hematol.* 2005;42(3):137-44.
19. Garratty G. Immune hemolytic anemia caused by drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(4):635-42.
20. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):690-7.
21. Röth A, Borchert K, Dorn C, Kleemiss M, Körper S, Mayer S, et al. [Cold agglutinin disease (CAD)]. *Inn Med (Heidelb).* 2025;66(9):986-96.
22. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune Hemolytic Anemias. *N Engl J Med.* 2021;385(15):1407-19.
23. Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):226-31.

24. Khwaja J, Japzon N, Gabriel M, Raju K, Rajaratnam V, Gupta R, et al. Cold agglutinin disease and cryoglobulinaemia: A frequent coexistence with clinical impact. *Br J Haematol*. 2024;204(2):e21-e4.
25. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, et al. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014;124(19):2930-6.
26. Shanbhag S, Spivak J. Paroxysmal cold hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(3):473-8.
27. Zeller MP, Arnold DM, Al Habsi K, Cserti-Gazdewich C, Delage G, Lebrun A, et al. Paroxysmal cold hemoglobinuria: a difficult diagnosis in adult patients. *Transfusion*. 2017;57(1):137-43.
28. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch HC, Rasmussen IH, Nielsen OJ, Kjeldsen L, et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 2013;163(3):393-9.
29. Michel M, Terriou L, Roudot-Thoraval F, Hamidou M, Ebbo M, Le Guenno G, et al. A randomized and double-blind controlled trial evaluating the safety and efficacy of rituximab for warm auto-immune hemolytic anemia in adults (the RAIHA study). *Am J Hematol*. 2017;92(1):23-7.
30. Yurek S, Mayer B, Almahallawi M, Pruss A, Salama A. Precautions surrounding blood transfusion in autoimmune haemolytic anaemias are overestimated. *Blood Transfus*. 2015;13(4):616-21.
31. Murphy S, LoBuglio AF. Drug therapy of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol*. 1976;13(4):323-34.
32. Meyer O, Stahl D, Beckhove P, Huhn D, Salama A. Pulsed high-dose dexamethasone in chronic autoimmune haemolytic anaemia of warm type. *Br J Haematol*. 1997;98(4):860-2.
33. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, et al. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):304-13.
34. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2021;137(10):1283-94.
35. Li R, Pan H, Zhang L, Ma J, Li W, Gao Z, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy for Autoimmune Hemolytic Anemia. *N Engl J Med*. 2026;394(3):253-67.
36. Zhang L, Gao Z, Pan H, Li R, Fang L, Li W, et al. BCMA-Targeted T-Cell Engager for Autoimmune Hemolytic Anemia after CD19 CAR T-Cell Therapy. *N Engl J Med*. 2025;392(22):2282-4.
37. Flores G, Cunningham-Rundles C, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients. *Am J Hematol*. 1993;44(4):237-42.
38. McLeod BC. Evidence based therapeutic apheresis in autoimmune and other hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol*. 2007;14(6):647-54.
39. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol*. 1975;4(1):167-80.
40. Fattizzo B, Pedone GL, Brambilla C, Pettine L, Zaninoni A, Passamonti F, et al. Recombinant erythropoietin in autoimmune hemolytic anemia with inadequate bone marrow response: a prospective analysis. *Blood Adv*. 2024;8(5):1322-7.

41. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2014;89(11):1055-62.
42. Kjellander C, Bjorkholm M, Kallman O, Giske CG, Weibull CE, Love TJ, et al. Bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal single-center study. *Ann Hematol.* 2016;95(6):871-9.
43. Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitrine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *Am J Hematol.* 2018;93(3):424-9.
44. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2018;38(1):28-34.
45. Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, Galicier L, Dechartres A, Berezne A, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. *Br J Haematol.* 2011;155(4):498-508.
46. Wong GK, Goldacker S, Winterhalter C, Grimbacher B, Chapel H, Lucas M, et al. Outcomes of splenectomy in patients with common variable immunodeficiency (CVID): a survey of 45 patients. *Clin Exp Immunol.* 2013;172(1):63-72.
47. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med.* 2021;384(14):1323-34.
48. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022;140(9):980-91.
49. Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, Treon SP, Cruijssen M, Fattizzo B, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood.* 2021;138(20):2002-5.
50. D'Sa S, Vos JMI, Barcellini W, Wardecki M, Perrin L, Barker G, et al. Safety, tolerability, and activity of the active C1s antibody riliprubart in cold agglutinin disease: a phase 1b study. *Blood.* 2024;143(8):713-20.
51. Roman E, Fattizzo B, Shum M, Hanna W, Lentz SR, Araujo SSS, et al. Safety and efficacy of pegcetacoplan treatment for cold agglutinin disease and warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2025;145(4):397-408.
52. Ulvestad E, Berentsen S, Mollnes TE. Acute phase haemolysis in chronic cold agglutinin disease. *Scand J Immunol.* 2001;54(1-2):239-42.
53. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhürne D, Kuklik N, Rekowski J, et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv.* 2018;2(19):2543-9.
54. Barbara DW, Mauermann WJ, Neal JR, Abel MD, Schaff HV, Winters JL. Cold agglutinins in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146(3):668-80.
55. Berentsen S, Tjonnfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Rev.* 2012;26(3):107-15.
56. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol.* 2011;4(6):607-18.
57. Barcellini W, Zaninoni A, Fattizzo B, Giannotta JA, Lunghi M, Ferrari A, et al. Predictors of refractoriness to therapy and healthcare resource utilization in 378 patients with primary

- autoimmune hemolytic anemia from eight Italian reference centers. *Am J Hematol*. 2018;93(9):E243-E6.
58. Koppel A, Lim S, Osby M, Garratty G, Goldfinger D. Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion*. 2007;47(10):1902-4.
 59. Lau-Braunhut SA, Stone H, Collins G, Berentsen S, Braun BS, Zinter MS. Paroxysmal cold hemoglobinuria successfully treated with complement inhibition. *Blood Adv*. 2019;3(22):3575-8.
 60. Petz LD. "Least incompatible" units for transfusion in autoimmune hemolytic anemia: should we eliminate this meaningless term? A commentary for clinicians and transfusion medicine professionals. *Transfusion*. 2003;43(11):1503-7.
 61. Meny G. Review: transfusing incompatible RBCs--clinical aspects. *Immunohematology*. 2004;20(3):161-6.
 62. Ungprasert P, Tanratana P, Srivali N. Autoimmune hemolytic anemia and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2015;136(5):1013-7.
 63. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Ozturk B, Fryzek JP, Arias JM, et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 2019;3(20):2980-5.
 64. Yusuf HR, Hooper WC, Grosse SD, Parker CS, Boulet SL, Ortel TL. Risk of venous thromboembolism occurrence among adults with selected autoimmune diseases: a study among a U.S. cohort of commercial insurance enrollees. *Thromb Res*. 2015;135(1):50-7.
 65. Nielsen GL, Sorensen HT, Mellemkjoer L, Blot WJ, McLaughlin JK, Tage-Jensen U, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med*. 2001;111(7):541-5.
 66. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014;4(5):e004587.
 67. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):742-53.
 68. Thomas CF, Jr., Limper AH. Pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med*. 2004;350(24):2487-98.
 69. Berentsen S, Röth A, Randen U, Jilma B, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin disease: current challenges and future prospects. *J Blood Med*. 2019;10:93-103.
 70. Lecouffe-Desprets M, Neel A, Graveleau J, Leux C, Perrin F, Visomblain B, et al. Venous thromboembolism related to warm autoimmune hemolytic anemia: a case-control study. *Autoimmun Rev*. 2015;14(11):1023-8.
 71. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Erythrocyte autoantibodies, autoimmune haemolysis and pregnancy. *Vox Sang*. 1982;43(4):169-76.
 72. Lefkou E, Nelson-Piercy C, Hunt BJ. Evans' syndrome in pregnancy: a systematic literature review and two new cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):10-7.
 73. Issaragrisil S, Kruatrachue M. An association of pregnancy and autoimmune haemolytic anaemia. *Scand J Haematol*. 1983;31(1):63-8.
 74. Barcellini W, Fattizzo B. Management of autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2025;2025(1):305-11.

75. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020 May;41:100648. DOI:10.1016/j.blre.2019.100648
76. Berentsen S, Fattizzo B, Barcellini W. The choice of new treatments in autoimmune hemolytic anemia: how to pick from the basket? *Front Immunol.* 2023 Apr 24;14:1180509. DOI:10.3389/fimmu.2023
77. Röth A. Do temperature and time matter in cold agglutinin disease? *Blood.* 2020 Jul 23;136(4):380-381. DOI:10.1182/blood.2020006566
78. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1323-1334. DOI:10.1056/NEJMoa2027760
79. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood.* 2022 Sep 1;140(9):980-991. DOI:10.1182/blood.2021014955
80. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2021;137(10):1283-1294. *Blood.* 2023 Jan 26;141(4):438-439. DOI:10.1182/blood.2022019024
81. Fattizzo B, Barcellini W. New Therapies for the Treatment of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Rev.* 2022 Oct;36(4):175-180. DOI:10.1016/j.tmr.2022.08.001

11 Aktive Studien

NCT05648968: A Study of Efficacy and Safety of Ianalumab in Previously Treated Patients With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (VAYHIA)

Phase 3 Studie zum Einsatz von Ianalumab bei wAIHA

Ansprechpartner: Prof. Dr. Alexander Röth, Universitätsklinikum Essen, E-Mail: alexander.roeth@uk-essen.de

NCT04119050: Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (ENERGY)

Phase 2/3 Studie zum Einsatz von Nipocalimab bei wAIHA

Ansprechpartner: Prof. Dr. Alexander Röth, Universitätsklinikum Essen, E-Mail: alexander.roeth@uk-essen.de

NCT05002777: Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Rilzabrutinib in Patients With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) (LUMINA 2)

Phase IIb Studie zum Einsatz von Rilzabrutinib bei wAIHA

Ansprechpartner: Prof. Dr. Alexander Röth, Universitätsklinikum Essen, E-Mail: alexander.roeth@uk-essen.de

NCT05791708: Cold Agglutinin Disease Real World Evidence Registry (CADENCE)

Patientenregister für CAD/CAS

Ansprechpartner: Prof. Dr. Alexander Röth, Universitätsklinikum Essen, E-Mail: alexander.roeth@uk-essen.de

14 Links

USA: CAD FOUNDATION:

15 Anschriften der Experten

Ass.-Prof. Priv. Doz. DDr. Clemens Feistritzer

Universitätskliniken Innsbruck
Univ.-Klinik für Innere Medizin V
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
clemens.feistritzer@i-med.ac.at

Dr. med. Britta Höchsmann

Universitätsklinik Ulm
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
b.hoechsmann@blutspende.de

PD Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Universitätsklinikum Essen
Westdeutsches Tumorzentrum
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Hufelandstr. 55
45122 Essen
alexander.roeth@uk-essen.de

Dr. med. Andrea Rosner

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Bereich Transfusionsmedizin
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
andrea.rosner@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
Institut für klinische Transfusionsmedizin
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
h.schrezenmeier@blutspende.de

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Elblandklinikum Riesa
Innere Medizin II
Hämatologie/Onkologie & Gastroenterologie
Weinbergstr. 8
01589 Riesa
joerg.schubert@elblandkliniken.de

Dr. med. univ. Siegfried Sormann

Medizinische Universität Graz
Klinische Abteilung für Hämatologie
Auenbruggerplatz 38
A-8036 Graz
siegfried.sormann@klinikum-graz.at

Dr. Sophie Waldvogel-Abramowski

HUG - Lab. d'immuno-hématologie transfusionnelle
Presidente de la société suisse de médecine transfusionnelle
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14 n
Sophie.WaldvogelAbramowski@hug.ch

Prof. Dr. med. Dr. phil. Sacha Zeerleder

Luzerner Kantonsspital
Departement Medizin
Klinik für Hämatologie
Kantonsspital 37
CH-6004 Luzern
sacha.zeerleder@luks.ch

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).