

AINS

Mit Zusatzentgelt für Kliniken: Hereditäres Angioödem effektiv behandeln

Das hereditäre Angioödem (HAE) zählt mit einer Prävalenz von 1 : 50 000–1 : 100 000 zu den seltenen chronischen Erkrankungen [1]. Die Patienten leiden unter plötzlich auftretenden Schwellungen der Haut oder der Schleimhäute. Neben Ödemen im Gesicht oder an den Extremitäten sind kolikartige Bauchschmerzen, teils mit Diarrhö und Übelkeit, ein mögliches Symptom. Bei Larynxödemen besteht sogar die Gefahr zu ersticken [1]. Mit einem intravenös verabreichten humanen C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH)-Konzentrat lassen sich akute HAE-Attacken rasch und effektiv behandeln [2]. Beim Einsatz in Kliniken wird ein Zusatzentgelt vergütet.

Bei HAE-Patienten können die wenig geröteten und meist nicht-juckenden Ödeme der Haut bis zu 2-mal wöchentlich auftreten und unbehandelt bis zu 5 Tage andauern [3]. Allerdings sind Frequenz und Schwere der Attacken von Patient zu Patient und auch im Laufe des Lebens sehr variabel. Die Attacken können durch bestimmte Trigger, aber auch spontan auftreten [1]. Je nach Lokalisation der Schwellung kann dies schnell lebensbedrohlich werden. Zu Todesfällen aufgrund von Erstickung durch Schwellungen im Larynx kommt es in den meisten Fällen bei Patienten, die noch nicht diagnostiziert waren [1]. Auch bei gastrointestinalen Attacken sollte man wachsam sein. Die kolikartigen Abdominalschmerzen werden

häufig von Übelkeit, Erbrechen und im Verlauf mit einem Aszites begleitet, der sich wenige Tage später wieder vollkommen zurückbildet. Mit einhergehen wässrige Diarrhöen, die zu einem erheblichen Flüssigkeitsverlust und damit einer Hämokonzentration und dementsprechend klinisch zu Kreislaufsymptomen bis zum Schock führen können [4].

Aufgrund der heftigen Schmerzen und der Akuität führte es gelegentlich dazu, dass unnötige explorative Laparotomien aufgrund eines vermuteten „akuten Abdomens“ beziehungsweise einer Appendizitis vorgenommen wurden [4].

Cave: Antihistaminika und Kortison wirkungslos

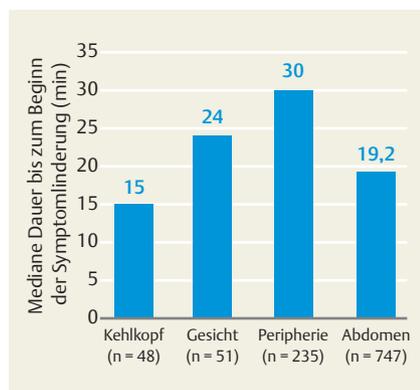
Auch weil die Erkrankung so selten ist, dauert es im Schnitt 8,5 Jahre, bis die korrekte Diagnose gestellt wird [5]. Häufig kommt es zu Verwechslungen mit Urtikaria oder Allergien und die Patienten werden mit Antihistaminika oder Kortikosteroiden behandelt, welche allerdings bei HAE wirkungslos sind [1]. Ursache HAE-bedingter Schwellungen ist entweder ein angeborener Mangel an C1-INH (HAE Typ 1) bzw. nicht funktionsfähiges C1-INH (HAE Typ 2), verursacht durch eine Genmutation [1, 3].



Eine positive Familienanamnese liefert oft erste Hinweise auf HAE, allerdings kommt es in 25 % der Fälle zu einer spontanen Neumutation, der Gendefekt ist dann nicht geerbt [1, 3]. Zur Absicherung der Diagnose eines HAE empfiehlt sich neben der Bestimmung der C1-INH-Aktivität und -Konzentration auch die Bestimmung des Komplementfaktors C4 im Plasma [1, 3].

C1-INH: Ersetzen, was fehlt

Unter physiologischen Bedingungen besitzt C1-INH eine regulierende Funktion im Kontakt- und Komplementsystem der Immunabwehr. C1-INH ist der wichtigste Inhibitor des plasmatischen Kallikreins. Fehlt er oder ist er in seiner Funktion eingeschränkt, wird über das Kallikrein-Kinin-System exzessiv Bradykinin ausgeschüttet. Bradykinin erhöht über den Bradykininrezeptor-2 am Endothel die Permeabilität der Blutgefäße: Es kommt zum Austritt von Flüssigkeit aus den Gefäßen ins Gewebe [1, 3]. Mit dem aus humanem Plasma gewonnenen C1-INH-Konzentrat Berinert® steht eine effektive Behandlung von HAE-Attacken zur Verfügung, die das fehlende C1-INH ersetzt [2, 8]. Nach Leitlinienempfehlungen sollte bei jeder HAE-Attacke eine On-Demand-



► **Abb. 1** Schnelle Symptomlinderung durch Berinert® mod. nach [11].

Behandlung erwogen werden, obligat ist die Behandlung bei Schwellungen der oberen Atemwege, da diese zum Erstickten führen können [1, 3]. Steht eine Zahnbehandlung oder eine Operation bevor, kann auch eine Kurzzeitprophylaxe erfolgen [1, 3]. So kann z. B. das intravenös zu verabreichende Berinert® 500/1500 innerhalb von 6 Stunden vor dem Eingriff injiziert werden [2]. Bei Patienten mit häufigen Attacken, stärker eingeschränkter Lebensqualität oder fehlender Krankheitskontrolle durch die Bedarfstherapie sollte eine Langzeitprophylaxe erwogen werden [1, 3]. Hierfür ist u. a. subkutanes Berinert® 2000/3000 für die Anwendung bei Jugendlichen und Erwachsenen verfügbar [6].

Akutfall: Schneller Wirkeintritt gerade bei Larynxattacken

Wie die plazebokontrollierte Phase-III-Studie IMPACT an 125 Patienten mit HAE Typ 1 oder Typ 2 gezeigt hat, war im Akutfall intravenöses Berinert® 500/1500 in einer Dosierung von 201. E./kg i. v. einer Placebo-Gabe signifikant überlegen [7]: Die Schwellungen begannen mit dem C1-INH nach median 30 Minuten abzuklingen [8]. In der

offenen Anschlussstudie IMPACT-2 über weitere 24 Monate wurden 1085 Attacken bei 57 Patienten mit Berinert® 500/1500 in einer Dosierung von 201. E./kg behandelt [8]. Die mediane Zeit bis zum Wirkeintritt betrug 0,44 Stunden, bei den potenziell lebensbedrohlichen Larynx-Attacken sogar nur 15 Minuten (► **Abb. 1**) [9]. Eine einmalige Injektion reichte in 99% aller Fälle aus [10]. Bei 95% der Attacken wurde 60 Minuten nach der Injektion des C1-Inhibitors ein Rückgang der Schwellungen festgestellt [10]. Ein sogenanntes Rebound-Phänomen, das heißt das kurzfristige Wiederauftreten von Schwellungen nach einer Injektion, kommt bei einer Therapie mit C1-INH-Konzentrat praktisch nicht vor [4]. In den Studien hat sich das humane C1-INH als sicher und gut verträglich erwiesen. Dies wird auch durch mehr als eine Millionen Anwendungen in mehr als 40 Jahren klinischer Erfahrung bestätigt.

Was sich auch zeigte: Eine frühzeitige Therapie mit Berinert® innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn verkürzt die Zeit bis zum vollständigen Abklingen der Symptome auf 2,78 vs. 7,85 Stunden bei späterem Therapiebeginn [11]. Für einen möglichst raschen Behandlungsstart können sich geeignete HAE-Patienten das C1-INH-

Konzentrat intravenös auch selbst verabreichen [2]. Wie Registerdaten belegen, erfolgen mittlerweile 95% der Injektionen in der Selbstverabreichung [12].

Literatur

- [1] Maurer M et al. *Allergy* 2018; 73: 1575–1598
- [2] Fachinformation Berinert 500/1500; Stand: Februar 2020
- [3] Agostoni A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S51–S131
- [4] Bork K et al. *Allergo J Int* 2019; 28:16–29
- [5] Zanichelli A et al. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 29
- [6] Fachinformation Berinert 2000/3000; Stand: Oktober 2020
- [7] Craig TJ et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 801–808
- [8] Craig TJ et al. *J Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 354–361
- [9] Craig TJ et al. *J Clin Immunol* 2010; 30: 823–829
- [10] Craig TJ et al. *Allergy* 2011; 66: 1604–1611
- [11] Craig TJ et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 211–215
- [12] Riedl MA et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 963–971

Impressum

BLICKPUNKT MEDIZIN zur Zeitschrift
AINS

56. Jahrgang, Heft 7, Juli 2021

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift AINS.

Berichterstattung: Dr. Andrea Schürg, Weinstadt

Redaktion: Bernd Bartos, Weissach

Titelbild: CSL Behring GmbH

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Eine Sonderpublikation unterstützt von
CSL Behring, Hattersheim.

CSL Behring
Biotherapies for Life™

ZUSATZENTGELTE (ZE) IM KRANKENHAUS

Für den Einsatz von C1-INH wie Berinert® im Krankenhaus gibt es ein Zusatzentgelt. Die Verabreichung muss entsprechend der abgegebenen Einheiten über einen OPS-Code (Operationen- und Prozedurenschlüssel) kodiert werden. Dieser steuert eines der Zusatzentgelte ZE70.XX an, die dann entsprechend vergütet werden. Die Zusatzentgelte werden – zusätzlich zur Fallpauschalen-Vergütung über das DRG-System – für stationär erbrachte Krankenhausleistungen durch die Kostenträger vergütet. Die Zusatzentgelte für C1-INH gehören hierbei zu den bewerteten, d. h. die Preise müssen nicht Krankenhaus-individuell verhandelt werden.

Das Zusatzentgelt ZE70.XX gliedert sich in 12 dosisabhängige Untergruppen, entsprechend der verabreichten Einheiten. Die Spanne reicht von ZE70.01 (> 500–1000 I. E. C1-INH) mit einer Zusatzvergütung von 797,95 € in 12 Schritten über ZE70.07 (> 4000–5000 I. E.) mit einer Vergütung von 6782,58 € bis zur höchsten Dosierung ZE70.12 (> 11 000 I. E.) mit einer Vergütung von 18 618,83 €. Zur Verhandlung des Budgets für Zusatzentgelte ist auch für ZE70.XX eine fundierte und realistische Leistungsmengenplanung erforderlich. Nähere Informationen und praktische Tipps für die Kalkulation der Zusatzentgelte sowie für die Vorbereitung der Entgeltverhandlungen finden sie in der Broschüre „Zusatzentgelte bei C1-Esterase-Inhibitoren“ von CSL Behring: Zum Download oder zum Bestellen auf <https://www.hae-erkennen.de/fachkreise/service/zusatzentgelt>.

