

2 Störungen der Blutgerinnung

2.1 Hämophilie

Die Hämophilie A, die klassische Bluterkrankheit, ist durch eine Verminderung des Gerinnungsfaktors VIII (Faktor VIII) gekennzeichnet, die Hämophilie B durch eine Verminderung des Gerinnungsfaktors IX (Faktor IX). Es handelt sich bei der Hämophilie um eine seltene Erkrankung. In Deutschland sind etwa 4500 Personen betroffen (Paul-Ehrlich-Institut, Deutsches Hämophilieregister 2020), wobei mit etwa 80 % der Patienten die Hämophilie A wesentlich häufiger auftritt als die Hämophilie B (20 %). Neben der klassischen angeborenen Hämophilie gibt es auch die sehr selten vorkommende erworbene Hämophilie, die bei zuvor gerinnungsgesunden Menschen aufgrund einer Autoantikörperbildung gegen eigene Gerinnungsfaktoren entsteht. Diese soll hier nicht behandelt werden.

2.1.1 Der Erbgang der Hämophilie

Hämophilie A und B werden X-chromosomal rezessiv vererbt (● Abb. 2.1). Frauen, die ein defektes X-Chromosom besitzen, können die veränderte Erbinformation durch das intakte X-Chromosom ausgleichen und erkranken deshalb nur im seltenen Fall schwer, nämlich nur dann, wenn beide X-Chromosomen betroffen sind. Aus diesem Grund sind nahezu ausschließlich Jungen bzw. Männer betroffen. Frauen fungieren im Wesentlichen als Überträgerin (Konduktorin). Sie können allerdings von milden Blutungssymptomen (Hämatomneigung, starke Monatsblutung, Blutungskomplikationen bei größeren Verletzungen oder operativen Eingriffen usw.), wesentlich auch in Abhängigkeit von ihrer FVIII- bzw. FIX-Restaktivität, betroffen sein. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Frau, die Trägerin eines defekten X-Chromosoms ist, einen an Hämophilie erkrankten Jungen zur Welt bringt, liegt bei 50 %.

Es gibt verschiedene Genmutationen, die entweder zur Hämophilie A oder zur Hämophilie B führen. Sie codieren zum einen die Art der Hämophilie (A oder B), sie codieren aber auch den Schweregrad der Erkrankung, d. h. wie viel Faktor VIII oder Faktor IX produ-

ziert wird und wie schwer die Blutungsneigung ausgeprägt ist. Nur bei der schweren Hämophilie ist entweder kein FVIII bzw. FIX messbar oder es sind nur Spuren nachweisbar. Der zugrundeliegende Gendefekt bestimmt auch das Risiko einer gefürchteten Komplikation, nämlich der Hemmkörperbildung. Hemmkörper sind neutralisierende Antikörper, die bei der Hämophilie A den zugeführten FVIII bzw. bei der Hämophilie B den zugeführten FIX neutralisieren. Bei der Hämophilie B ist das Auftreten von FIX-Hemmkörpern außerdem häufig von allergischen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen der FIX-Gabe begleitet.

Mittels einer Genanalyse kann der zugrundeliegende Gendefekt der Hämophilie A bzw. der Hämophilie B bestimmt und zur Einschätzung des Hemmkörperrisikos oder zur pränatalen Diagnostik herangezogen werden. Hämophilie kann als Spontanmutation auch ohne familiäre Vorgeschichte auftreten. In diesem Fall kann der Defekt bei keinem Familienmitglied nachgewiesen werden, außer beim Patienten selbst. Dies trifft auf bis zu 30 % aller Hämophilen zu.

2.2 Von-Willebrand-Syndrom

Beim Von-Willebrand-Syndrom handelt es sich ebenfalls um eine Gerinnungsstörung, die mit einer verstärkten Blutungsneigung vergesellschaftet ist. In der vererbten Form stellt sie die häufigste hämorrhagische Diathese dar und wird in ihrer milden Form bei ca. 0,2 % der Bevölkerung beobachtet.

In seltenen Fällen tritt das Von-Willebrand-Syndrom in einer erworbenen Form auf, z. B. infolge weiterer Erkrankungen wie kardiovaskulären Fehlbildungen, lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen, soliden Tumoren oder immunologischen Erkrankungen.

Verursacht wird das Von-Willebrand-Syndrom durch eine quantitative Verminderung des Von-Willebrand-Faktors (VWF) oder durch einen funktionellen/qualitativen Defekt des VWF. Daher unterscheidet man verschiedene Subtypen:

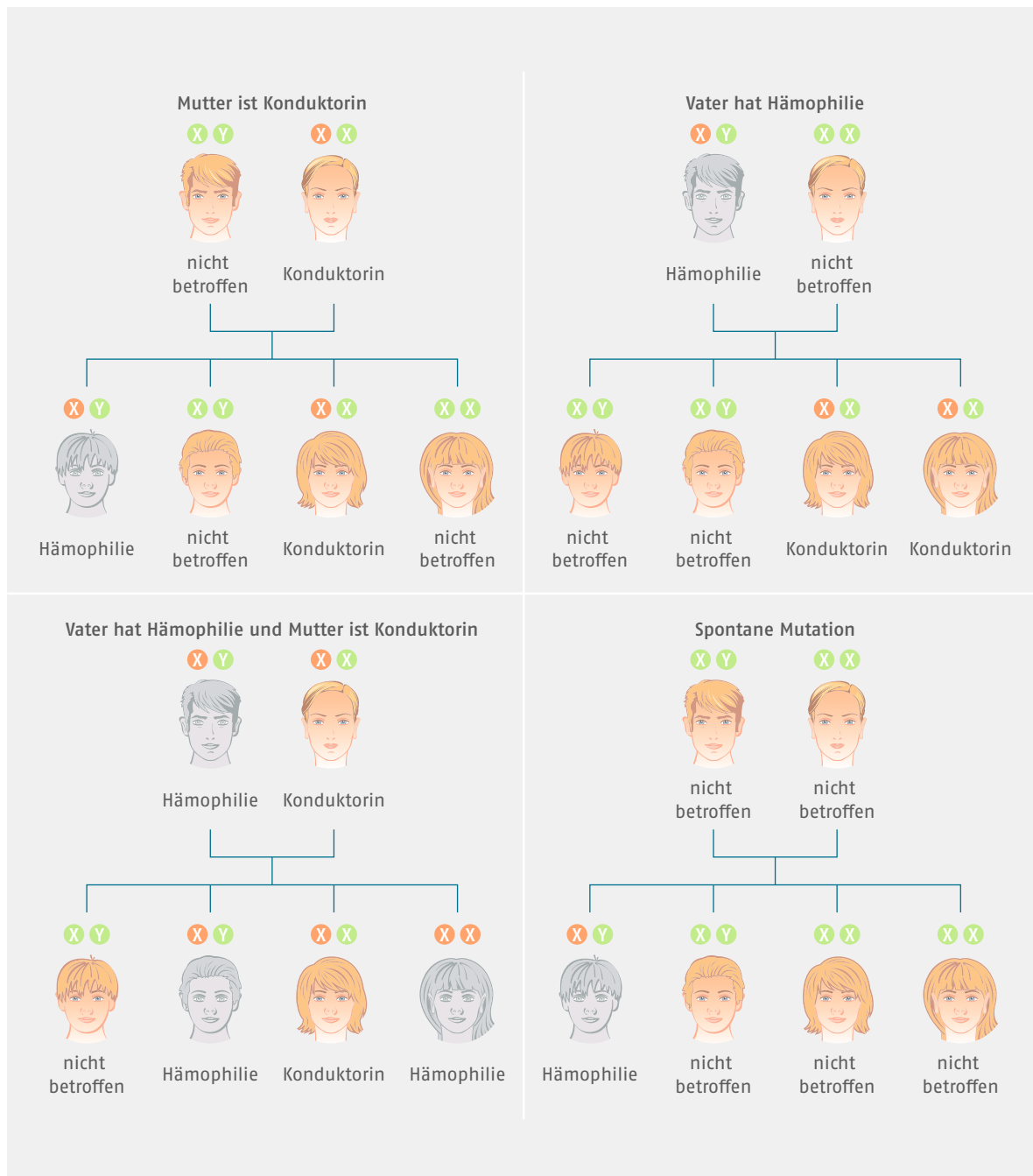


Abb. 2.1 Erbgang der Hämophilie. ● : intaktes Chromosom, ● : defektes Chromosom

- VWS Typ 1: Meist milde Verlaufsform mit einem quantitativen Defekt.
- VWS Typ 2: Die verschiedenen Subtypen des Typ 2 weisen alle qualitative Defekte des VWF auf.
- VWS Typ 3: Die seltenste und schwerste Form des VWS geht mit einem Fehlen des VWF einher. Da der VWF den FVIII im Blut stabilisiert, zeigen diese Patienten auch einen ausgeprägten FVIII-Mangel, der meist mit einer mittelschweren Hämophilie korreliert.

■ MERKE

Bei der Diagnosestellung ist eine Abgrenzung zwischen der mittelschweren und milden Hämophilie A zum Von-Willebrand-Syndrom wichtig. Bei der Hämophilie A ist nur der FVIII erniedrigt, während beim Von-Willebrand-Syndrom sowohl der FVIII als auch der VWF erniedrigt sind.

Beim Von-Willebrand-Syndrom ist die Plättchenfunktion betroffen, was sich in einer verlängerten Blutungszeit äußert. In schwereren Fällen ist infolge des FVIII-Mangels auch die plasmatische Gerinnung betroffen. Patienten mit Von-Willebrand-Syndrom leiden überwiegend an Schleimhautblutungen (z. B. Nasenbluten), Frauen an verstärkter Monatsblutung. Sie zeigen eine verstärkte Hämatomneigung. Außerdem können Blutungskomplikationen bei Verletzungen oder operativen Eingriffen, insbesondere im Schleimhautbereich, beobachtet werden. Therapeutisch kom-

men beim milden VWS (Typ 1) im Blutungsfall oder bei Operationen überwiegend DDAVP und Tranexamsäure zum Einsatz. Aber auch VWF-haltige FVIII-Konzentrate bzw. VWF-Konzentrate plasmatischen Ursprungs sowie seit neuestem ein rekombinantes VWF-Konzentrat werden angewendet. Die VWF-Konzentrate werden überwiegend bei Patienten mit schwerem VWS (Typ 3), qualitativen Defekten (Typ 2) sowie bei Patienten mit mildem VWS (Typ 1) angewendet, bei denen DDAVP kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung zeigt.

12 Das GSAV 08/2020: Was ändert sich für die Apotheke?

12.1 Neuregelungen des GSAV

Mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung sollen Bundes- und Länderbehörden besser zusammenarbeiten und Apotheken sowie Herstellbetriebe stärker kontrolliert werden. Durch erweiterte Befugnisse für den Bund soll die Arzneimittelsicherheit verbessert werden.

Ein wichtiger Punkt, der die Apotheke betrifft, ist die Rücknahme der bisherigen Ausnahme vom Apothekenvertriebsweg für Arzneimittel zur Versorgung von Patienten mit Hämophilie (Bluterkrankheit).

Auch bei Regelung für Importarzneimittel gibt es Änderungen für die Apotheken, es werden differenziertere Preisabstandsregelungen eingeführt und biotechnologisch hergestellte Arzneimittel und Zytostatika werden wegen besonderer Anforderungen an Transport und Lagerung von dieser Regelung ausgenommen. Dieser Punkt ist besonders im Zusammenhang mit dem neuen Vertriebsweg der Hämophilie-Präparate wichtig, da bei dieser umsatzstarken Arzneimittelsparte von einem regen Wettbewerb von Importeuren ausgegangen werden kann.

12.1.1 Künftige Versorgung von Patienten mit Hämophilie

Vor Inkrafttreten des GSAV wurden in Deutschland Faktorpräparate zur Behandlung der Hämophilie im Rahmen des Direktvertriebs nach §47 Arzneimittelgesetz direkt durch Ärzte bestellt und an die Patienten mit Hämophilie abgegeben. Die Produkte unterlagen hierbei nicht der Arzneimittelpreisverordnung, die Ärzte haben die Preise direkt mit den jeweiligen Herstellern verhandelt. Eine Ausnahme dieser bisherigen Regelung war Emicizumab. Emicizumab als humanisierter monoklonaler Antikörper ist mit seiner Zulassung im Februar 2018 und seinem neuen pharmakologischen Ansatz als Arzneimittel eingestuft worden und unterlag daher von Einführung an der Apothekenpflicht und nicht dem Direktvertrieb.

Aufgrund verschärfter Antikorruptionsbestimmungen und befürchteter steuerrechtlicher Probleme durch

den Umgang mit den Faktorpräparaten unterstützen die ärztlichen Berufsverbände die Regelungen, die Preisgestaltung der Kassenseite zu überlassen.

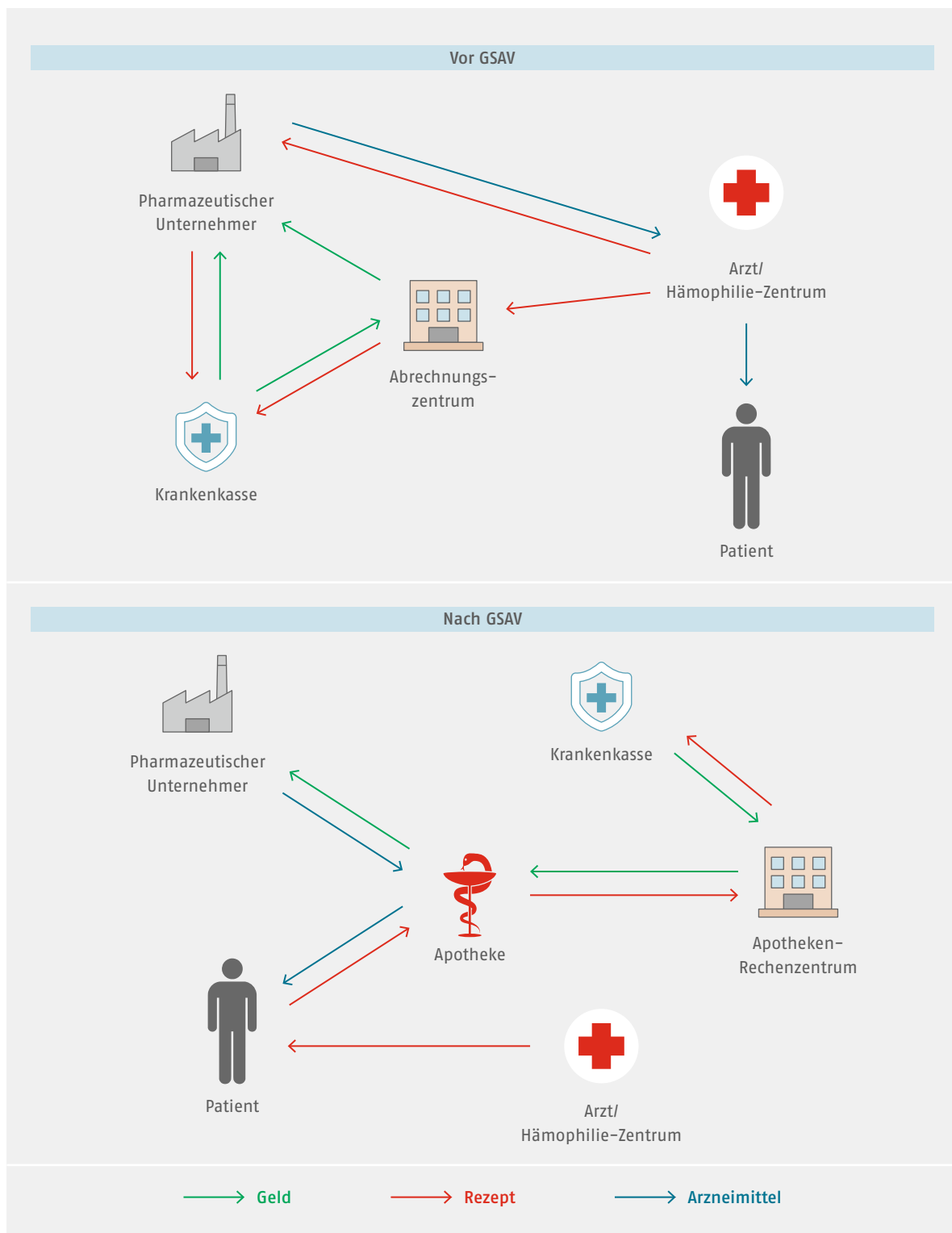
Zentrale Punkte in der aktuellen Versorgung sind die Aufhebung des Direktvertriebs und eine damit einhergehende verpflichtende Beschaffung aller Faktorpräparate über die öffentlichen Apotheken.

Zwischen den ärztlichen Behandlungszentren und den Krankenkassen soll es eine Vertragspflicht geben. Durch Versorgungsverträge auf Grundlage von § 132i SGB sollen die zusätzlichen, besonderen ärztlichen Aufwendungen zur medizinischen Versorgung der Hämostaseologen honoriert werden und die allgemeinen Vergütungsregeln sollen unberührt bleiben.

Damit der neue Vertriebsweg nicht kostenintensiver für die Kostenträger wird, wurden die Direktvertriebspreise genutzt um Herstellerabgabepreise (HAP) für den Apothekenvertriebsweg zu definieren. Darüber hinaus soll es eine Neuverhandlung von Erstattungsbeiträgen geben. Auch für Produkte, für die bereits ein Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V vereinbart wurde, wird beiden Vertragsparteien ein Sonderkündigungsrecht mit anschließender Verpflichtung zur Neuverhandlung eingeräumt. So sollen sich die durch die Einführung von § 130d SGB V ergebenden Verschiebungen im Referenzpreisniveau auch bei diesen Produkten abbilden lassen (◉ Abb. 12.1).

Neben den Neuregelungen im Vertriebsweg und der dadurch veränderten Preisberechnung kommt es durch das GSAV auch noch zur Neuregelung der Notfallversorgung der Patienten (► Kap. 12.3.4).

Des Weiteren sind erweiterte Meldepflichten in das Deutsche Hämophileregister eingeführt worden, diese setzen auch die aktive Mitarbeit der Apotheke voraus (► Kap. 12.3.3).



• Abb. 12.1 Alter und neuer Versorgungsweg von Hämophilie-Patienten am Beispiel GKV