
Individualisierte Medizin und Erstattungsfähigkeit im GKV-System

Matthias Perleth

Einleitung

Durch die Möglichkeit der schnelleren und kostengünstigeren Sequenzierung kompletter DNA haben sich die Möglichkeiten der klinischen Diagnostik erweitert; Risikovorhersagen sollen auf der Basis von so identifizierten Erbgutveränderungen möglich werden, die mit dem Auftreten von Krankheiten assoziiert werden. Bis dato (2010) wurden weltweit rund 600 sog. genomweite Assoziationsstudien durchgeführt, dabei wurden für etwa 150 Krankheiten 800 statistisch signifikante Assoziationen entdeckt.¹

Wie die Umsetzung solcher Erkenntnisse im Rahmen einer individualisierten Medizin aussehen könnte, illustriert ein Fallbeispiel, das kürzlich im *Lancet* veröffentlicht wurde.² Dabei wurde das Genom eines 40-jährigen gesunden Mannes an der Universität von Stanford in Kalifornien komplett sequenziert und auf Genveränderungen (*single nucleotide polymorphism*, SNP) untersucht, die entsprechend dem aktuellen Forschungsstand mit Erkrankungen assoziiert sind. In der Familie des Patienten hatte es Fälle von plötzlichem Herztod und kardiovaskulären Erkrankungen gegeben. Die Wissenschaftler suchten daher gezielt nach entsprechenden Genveränderungen und führten die Ergebnisse mit Resultaten der klinischen Untersuchung und Labortests zusammen. Als Ergebnis wurde kalkuliert, ob die zusätzliche Information aus der DNA-Analyse die individuelle Risikoprognose des Patienten für

zukünftige Ereignisse erhöht. Die Ergebnisse waren jedoch weitgehend ernüchternd; beispielsweise wurde errechnet, dass sich das Risiko des Patienten, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken von rund 50 auf ca. 60 Prozent erhöht. Lediglich für Diabetes Typ II zeigte sich eine deutliche Veränderung im Vergleich zum Risiko ohne die Information aus der DNA-Sequenzierung von 30 auf ca. 55 Prozent. Wo aber liegt der tatsächliche Mehrwert dieser aufwendigen und teuren Analyse? Denn die für den Patienten naheliegenden Präventionsmöglichkeiten ändern sich auch durch die zusätzlichen Informationen aus der Genanalyse im Prinzip nicht und es gibt keine auf die SNPs gerichteten spezifischen Therapieansätze.

In diesem Beitrag sollen einige Überlegungen zu den Voraussetzungen einer Verankerung der eingangs skizzierten Form der individualisierten Medizin in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) skizziert werden.

Individualisierte Leistungen und unspezifische Krankheitssuche bei Individuen

Den aktuellen Konzepten für eine auf Gentests basierende individualisierte Medizin liegt ein komplexes und weitgehend unverstandenes Verhältnis von Genotyp und Phänotyp für die wichtigsten Volkskrankheiten zugrunde; es handelt sich in der Regel um multifaktorielle Krankheitsprozesse. Wie die Fallstudie zeigt, ist die Interpretation der Ergebnisse aus DNA-Sequenzierungen derzeit noch schwierig, bestenfalls sind die Resultate informativ. Der Nachweis von einzelnen Mutationen in SNPs eignet sich kaum für die Risikoprädiktion komplexer Krankheiten.³

Aktuell werden daher Risikoscores aus multilokalen SNP-Mutationen für die Risikoprädiktion diskutiert. Bisher zeigt sich aber, dass solche Scores für erhöhte Blutfettwerte (9 genetische Marker) und für koronare Herzkrankheit (101

Marker) ebenfalls nicht zu einer Verbesserung der Prädiktion führen. In einer großen Kohortenstudie mit über 19.300 Frauen, die über 12 Jahre nachuntersucht wurden, erwiesen sich Ereignisse in der Familienanamnese als zuverlässige Prädiktoren für das Risiko, nicht aber der genetische Risikoscore.⁴

Sowohl für die Ermittlung von genetischen Assoziationen mit Krankheiten wie auch für die Interpretation der gefundenen Assoziationen sind Ergebnisse aus populationsbezogenen (idealerweise Kohorten-)Studien erforderlich. Erst auf dieser Basis ist die individualisierte Interpretation der für einen Patienten gegebenen Genkonstellation möglich. Aus genetischen Assoziationsstudien ergeben sich für individuelle Patienten keine unmittelbaren Konsequenzen, die unspezifische Suche nach Assoziationen wirft in der Regel eher mehr Fragen auf, als gelöst werden. Ein wichtiges Zwischenfazit lautet, dass die massenhafte Anwendung individualisierter Testverfahren letztlich eine bevölkerungsbezogene Intervention darstellt, die wie ein Screeningverfahren zu bewerten ist.

Individualisierte medizinische Methoden und Kosten- erstattung in der GKV

Aus § 92 in Verbindung mit § 12 Sozialgesetzbuch V (SGB V) ergibt sich ein enger Handlungsspielraum bei der Bewertung und Einführung von neuen Leistungen in die GKV.⁵ Elementare Voraussetzung ist ein nachgewiesener Nutzen (also die patientenrelevante Wirksamkeit im Vergleich zum etablierten Standard unter Abwägung des Risikos) einer Innovation bei gegebener Behandlungsbedürftigkeit (Notwendigkeit).⁶ Der Nutzen ist regelhaft in qualitativ hochwertigen Studien (randomisierte kontrollierte Studien) nachzuweisen. Als patientenrelevant wird ein Effekt bezeichnet, wenn er sich auf den Krankheitsverlauf inklusive

Mortalität, Symptomatik sowie die Lebensqualität bezieht und für Patienten wichtig ist.

Die Bewertung der individualisierten Medizin im Kontext des Leistungsrechts in der Praxis des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) setzt eine Konzeptualisierung als neue Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode voraus.⁷ Sie wird definiert als „das therapeutische Vorgehen als Ganzes unter Einschluss aller nach dem jeweiligen methodischen Ansatz zur Erreichung des Behandlungsziels erforderlichen Einzelschritte. [...] Mit dem Begriff der Methode kann deshalb nicht die einzelne Maßnahme oder Verrichtung gemeint sein.“⁸ Verfahrensschritte, Stoff, Indikation und Anwendungsmodalitäten müssen definiert sein.

Individualisierte Medizin umfasst verschiedene Ansätze, die eine jeweils unterschiedliche Bewertungsmethodik erfordern, vor allem

- Angebote im Bereich genetischer Risikomarker (aus Assoziationsstudien) für die individuelle Risikoprädiktion,
- Genexpressionsprofile in der Onkologie (Wirksamkeit von Chemotherapie),
- pharmakogenetische Erkenntnisse (Arzneimittelverträglichkeit),
- (echte) individualisierte Tumorstoffe und
- an der Körperanatomie orientierte Ansätze (maßgeschneiderte Implantate, *rapid prototyping*).

Die methodisch größte Herausforderung stellt die individuelle Risikoprädiktion dar, da in diesem Bereich zum einen noch große Unsicherheit bezogen auf den tatsächlichen Nutzen besteht, andererseits eine gewisse Dynamik bei der Kommerzialisierung zu beobachten ist.⁹ Hierauf beziehen sich die nachstehenden Überlegungen.

Zwischen 2000 und 2004 wurde von einer Arbeitsgruppe des (US) Center for Disease Control and Prevention das ACCE-Model entwickelt, das seit 2004 von der Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention

(EGAP)-Arbeitsgruppe weiterentwickelt und praktisch angewendet wird. ACCE steht für *Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical, legal, and social issues*.¹⁰

Unter *analytic validity* (analytische Validität) wird verstanden, wie genau und zuverlässig der Test den gesuchten Genotyp identifizieren kann. Hierzu gehören Qualität und Robustheit des Testkits sowie Sensitivität (Anteil korrekt erkannter Mutationen bei allen zu untersuchenden Proben) und Spezifität (Anteil der korrekt als negativ eingestuften Proben ohne bekannte Mutation). Mit *clinical validity* (klinische Validität) ist die Fähigkeit des Tests gemeint, den Phänotyp oder ein bestimmtes klinisches Ereignis korrekt vorherzusagen. Es ist zu ermitteln, ob bei Betroffenen mit der Zielerkrankung auch die gesuchte Mutation vorliegt (bzw. nicht vorliegt, wenn auch keine Erkrankung besteht). *Clinical utility* ist ein Sammelbegriff für die Gesamtabwägung, ob ein Test unter Berücksichtigung der ersten beiden Bewertungsschritte insgesamt zu einer Verbesserung der Gesundheit führen kann. Hierzu gehört insbesondere die Verfügbarkeit einer wirksamen Behandlungskette, die eventuell notwendige Folgeuntersuchungen, Therapiemaßnahmen oder andere Konsequenzen (z. B. intensivierete Überwachung) sicherstellt. Kann der Prozess qualitätsgesichert werden? Sind genügend qualifizierte Leistungserbringer verfügbar? Stehen Aufwand und Nutzen in einem wirtschaftlich vertretbaren Verhältnis? Abschließend werden ethische, juristische und soziale Aspekte im Kontext der Nutzung von genetischen Tests diskutiert. Hierunter fallen Fragen der Aufklärungspflicht, der Datenautonomie (Recht auf Nichtwissen), Interessen von Arbeitgebern und Versicherern usw.

Die erwähnte EGAP-Gruppe hat kürzlich ein weiterentwickeltes Methodenpapier vorgelegt, in dem sich eine Bewertungsmatrix findet, die diese Bewertungsaspekte (vgl. Tab. 1) aufgreift.¹¹ Es gibt mittlerweile solche Bewertungen

durch die EGAP für eine Reihe von genetischen Testverfahren, sowohl für monogenetische Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose) wie auch für komplexe Erkrankungen (koronare Herzkrankheit), aus denen sich konkrete Empfehlungen ergeben und die durchaus modellhaften Charakter erlangen könnten.¹²

Tab. 1: Bewertungsmatrix der Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAP) Arbeitsgruppe.¹²

Endpunkt	Ebene:		Relevanz für:	
	Patient	Arzt	Individuum	Gesellschaft
diagnostisches Denken: – Wissen um Genvariante – Wissen um assoziiertes Risiko – Interpretationsfähigkeit	x	x x x	x x x	
Wahl der Therapie: – Auswahl/ Wechsel – Dosierung – Adhärenz	x	x x	x x x	
patientenrelevante Endpunkte: – Mortalität – Morbidität (Wirksamkeit, AEs) – Lebensqualität	x x x	x	x x x	
Gesellschaft/ Familie: – Wirtschaftlichkeit – Finanzierung/ Zugang – Allokation von Ressourcen			x	x x x

Um über die Erstattungsfähigkeit eines solchen Testverfahrens entscheiden zu können, muss eine komplette Vorgehenskette beschrieben werden, nicht nur ein Einzeltest. Es muss ein Indikationsbezug herzustellen sein (z. B. Risikofaktoren) und der zusätzliche Nutzen bezogen auf das diagnostische und therapeutische Vorgehen, patientenrelevante Endpunkte und das Gesundheitssystem muss beschrieben werden.

Ausblick

Was könnte auf die GKV zukommen? Für einige Medikamente haben sich pharmakogenetische Tests, mit denen die Verträglichkeit und Wirksamkeit vorab getestet werden können (z. B. Trastuzumab nur bei Überexpression von HER2/neu im Tumorgewebe bei Brustkrebs), bereits etabliert und werden auch von der GKV erstattet. Vor allem in der Onkologie sind echte individualisierte Therapieansätze zu erwarten.¹³

Längerfristig sind gezielte Gentests bei gut definierter Risikokonstellation denkbar. In jedem Fall stellen sich erhöhte Anforderungen an Aufklärung bzw. Patienteninformation und an die Fortbildung der involvierten Leistungserbringer.

Anmerkungen

¹ *Manolia, T. A.*: Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. In: *The New England Journal of Medicine* 363 (2010), 166–176.

² *Ashley, E. A. / Butte, A. J. / Wheeler, M. T. et al.*: Clinical assessment incorporating a personal genome. In: *Lancet* 375 (2010), 1525–1535.

³ Vgl. den Beitrag in Spiegel-Online vom 13.8.2010: „US-Autor Richard Powers hat sein Genom entschlüsseln lassen, als neunter Mensch auf der Erde. [Er] erfährt, dass er zahllose Erbgutvarianten trägt, die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Krankheiten in Verbindung gebracht werden. Ein Leiden, das durch die Störung eines einzigen Gens bestimmt wird, hat er indes nicht: ‚Ich weiß jetzt, dass ich 248 genetische Varianten in mir habe, die mein Risiko erhöhen, an ungefähr 77 Krankheiten zu erkranken. Beispiel gefällig? Altersbedingte Makuladegeneration, Alzheimer, Asthma, Atopie, atopisches Ekzem, Autismus – und das sind nicht einmal alle Krankheiten mit A.‘“ (Quelle: <http://www.spiegel.de/kultur/literatur/0,1518,711531,00.html>) [6. Januar 2011].

⁴ *Paynter, N. P. / Chasman, D. I. / Paré, G. et al.*: Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. In: *The Journal of the American Medical Association* 303 (2010), 631–637.

⁵ SGB V § 92 Absatz 1 lautet: „Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderli-

chen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten (...); er kann dabei die Erbringung und Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen einschränken oder ausschließen, wenn nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind (...).“

⁶ Hart, D.: Der regulatorische Rahmen der Nutzenbewertung: Vom Arzneimittelrecht zum HTA-Recht. In: *Medizinrecht* 22 (2004), 469–81.

⁷ Perleth, M.: Wie kommen Innovationen in die GKV? In: *Die Ersatzkasse* 2 (2008), 56–59; Perleth, M. / Lühmann, D.: Nutzen- und Wirtschaftlichkeitsbewertung der biomedizinischen Technik. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 53 (2010), 825–830.

⁸ Quelle: Bundessozialgericht AZ. B1 KR 11/98 R vom 28.3.2000.

⁹ Der Anbieter 23andMe (<https://www.23andme.com/>) beispielsweise bietet an, Risikofaktoren für 93 Krankheiten aus der DNA-Analyse zu bestimmen. Dies soll helfen, die richtige Wahl hinsichtlich des Lebensstils zu treffen (*make better lifestyle choices*), häufige Erkrankungen eher zu erkennen (*be on the lookout for common conditions*) und sich auf künftige schwere Erkrankungen vorzubereiten (*prepare for serious diseases*).

¹⁰ Quelle: <http://www.cdc.gov/genomics/gtesting/ACCE/index.htm> [6. Januar 2011].

¹¹ Botkin, J. R. / Teutsch, S. M. / Kaye, C. I. et al.: Outcomes of interest in evidence-based evaluations of genetic tests. In: *Genetics in Medicine* 12 (2010), 228–235.

¹² Siehe <http://www.egappreviews.org/workingrp/reports.htm> [6. Januar 2011].

¹³ Die Firma Bayer arbeitet an einer Tumorkvakzine, die aus Tabakpflanzen hergestellt werden soll. Derzeit läuft eine Phase-I-Studie (bis 2012) an 20 Patienten mit follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom. Für jeden Patienten werden spezifische Antikörper auf der Tumoroberfläche exprimiert. Klinisches Ziel ist es zunächst, eine Reduktion des Rezidivrisikos bei niedrigem Malignitätsgrad zu erreichen. Quelle: http://viva.vita.bayerhealthcare.com/scripts/pages/en/press/news_details_page.php/13588/?WT.oss=personalized%20vaccine&WT.oss_r=1