

---

# Individualisierte Gesundheit und ihre Folgen für die Gesundheitsversorgung

Christian Dierks

Unter dem Begriff der „Individualisierung“ lassen sich mindestens fünf verschiedene Trends in der Medizin beschreiben:

*Humanisierung:* Eine Medizin, die verstärkt auf das Individuum eingeht, seine persönliche Situation in der Einheit von Körper und Seele berücksichtigt, die auf Zuhören und Empathie beruht, ist als individualisierte Medizin zu bezeichnen.

*Maßanfertigung:* Körperersatzstücke oder Implantate, die für den Einzelnen angefertigt werden, sind ebenfalls individualisierte Medizin.

*Autologe Therapie:* Eine Medizin, die Therapeutika aus den Stammzellen des Patienten gewinnt, ist insoweit individualisiert, als sie nur bei diesem Patienten angewandt werden kann.

*Prädiktion:* In jüngerer Zeit werden Genomanalysen dazu verwandt, individuelle Krankheitsrisiko-Vorhersagen zu tätigen.

*Stratifizierung:* Die Untersuchung von Biomarkern, um die Wirksamkeit eines Medikaments vorherzusagen oder die richtige Dosis zu finden, ist ebenfalls eine individualisierte Medizin. Sie wird auch „Targeting“ genannt.

Aus rechtlicher Sicht und aus Sicht der Gesundheitssystemforschung sind die Prädiktion und die Stratifizierung besonders interessant, da sie neue Fragen aufwerfen und das System vor neue Herausforderungen stellen. Beide Verfahren beschäftigen sich mit der Frage: Wer ist der Patient?

Die Medizin wird zunehmend von der Erkenntnis beeinflusst, dass die interindividuellen Unterschiede stärker berücksichtigt werden müssen. Im Bereich der Pharmakotherapie geht der Trend eindeutig weg von der „one size fits all“-Philosophie der Blockbuster. Die Patienten in der täglichen Praxis entsprechen nicht notwendigerweise denen, die an den Therapiestudien für die Zulassung des Arzneimittels teilgenommen haben. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit der Hauptdiagnose Herzinfarkt nur zu einem geringen Prozentsatz die Einschlusskriterien maßgeblicher Therapiestudien erfüllen.<sup>1</sup>

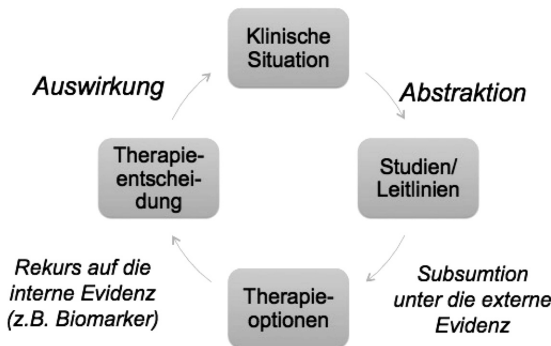
Auch die in den vergangenen Jahren an Bedeutung zunehmende Nutzenbewertung der Medikamente erfolgt auf Basis massenstatistischer Analysen von Daten. Krankheit wird als Abweichung verstanden. Die Therapie wird dem schematisch gegenübergestellt. Dabei werden im Regelfall individualpathologische Aspekte nicht berücksichtigt.<sup>2</sup> So betrachtet sind die strukturierten Programme zur Behandlung chronischer Erkrankungen (Disease Management-Programme) das Gegenteil von individualisierter Medizin.

Dabei ist schon lange bekannt, dass Arzneimittelwirkungen bei Patienten extrem unterschiedlich sein können. Einige Publikationen sprechen davon, dass bei etwa der Hälfte der Patienten kein oder ein schlechter Response besteht. Hinzu kommt, dass für rund zwei Drittel aller Erkrankungen gar keine Therapie zur Verfügung steht. Mit unerwarteten Nebenwirkungen ist in einem Drittel der Fälle zu rechnen. Diese führen in 3–6 Prozent der unerwarteten Nebenwirkungen auch zu einer Krankenhauseinweisung. Von den unerwünschten Nebenwirkungen im Krankenhaus sind 0,1–3,7 Prozent der Fälle letal.<sup>3</sup> Es ist daher dringend geboten, den Ursachen dieser unterschiedlichen Wirkungen nachzugehen und unerwünschte Auswirkungen der Therapie bereits im Vorfeld zu vermeiden.

Hierzu dient die Aufteilung der Population in klinisch relevante Subgruppen. Dieses Verfahren wird als Stratifizie-

rung bezeichnet.<sup>4</sup> Sie erfolgt durch Bestimmung der Biomarker, die Messgrößen für biologische Prozesse sind. Dabei geht es nicht nur um die Analyse des Genoms, sondern auch des Transkriptom, des Proteoms und des Metaboloms, sowie natürlich der relativ bekannten und einfachen Bestimmung von Serumwerten oder anderen Körperparametern. Auch die Bestimmung der Antibiose mittels eines Antibiogramms ist eine Stratifizierung.

Die Stratifizierung ist anerkannter Bestandteil der klinischen Entscheidungsfindung. Ausgehend von der klinischen Situation des Patienten werden die Befunde abstrahiert und an einem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis, wie er sich in Studien oder Leitlinien abbildet, gemessen. Diese Subsumtion unter die externe Evidenz zeigt die bestehenden Therapieoptionen auf. In einem nächsten Schritt werden nun die individuellen Befunde des Patienten herangezogen, um unter den Therapieoptionen die für den Patienten am besten passende zu finden. Der Rekurs auf diese interne Evidenz führt dann zu einer Therapieentscheidung, die ihrerseits wiederum Auswirkungen auf die klinische Situation hat (siehe Abb.).



Schließlich ist auch dem Gesetzgeber die Stratifizierung bereits bekannt: Bei der Bildung von Festbetragsgruppen

kann von einer Eingruppierung Abstand genommen werden, wenn das Arzneimittel für bestimmte Subpopulationen einen Mehrnutzen hat und in der Anwendung auf diese beschränkt wird (§ 35 Abs. 1b Satz 9 SGB V).

Wir stehen heute vor der Herausforderung, die individualisierte Medizin, insbesondere die Stratifizierung anhand von Biomarkern, daraufhin zu überprüfen, ob sie in das System der gesetzlichen Krankenversicherung zu übernehmen ist. Die Integration neuer Verfahren oder Methoden erfolgt üblicherweise und richtigerweise in der Abfolge, dass zunächst die analytische Validität, sodann die klinische Validität, sodann der klinischen Nutzen und schließlich die Wirtschaftlichkeit bewertet werden.

Das System der gesetzlichen Krankenversicherung reagiert auf die Innovation bislang überwiegend defensiv. Ein gezieltes Innovationsmanagement, das neue Methoden auswählt, translationale Forschung, Validierung und Bewertung in sich vereint, ist nicht vorhanden. Hierfür müssten geeignete Strukturen und Prozesse entwickelt werden. Die Herausforderung der Zukunft liegt genau in dieser gezielten Allokation innovativer Therapien und weniger in der kritischen Prüfung sogenannter „Molekülvariationen“.

Bei der Bewertung des klinischen Nutzens ist der Gemeinsame Bundesausschuss allerdings an die arzneimittelrechtliche Zulassung des Wirkstoffs gebunden. Nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts darf er ein Arzneimittel unter dem Aspekt des medizinischen Nutzens nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem Arzneimittelgesetz zuständigen Behörde bewerten.<sup>5</sup> Die in einer arzneimittelrechtlichen Zulassung ausgesprochene Verknüpfung mit einem diagnostischen Test als zwingende Voraussetzung kann daher auch vom GBA nicht aufgelöst werden. In den meisten Fällen wird es allerdings nicht darum gehen, die Diagnostik als „neue Methode“ zu untersuchen, sondern lediglich die Abrechenbarkeit

im Einheitlichen Bewertungsmaßstab zu ermöglichen. Dafür ist nicht der Gemeinsame Bundesausschuss, sondern der Bewertungsausschuss bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zuständig.

Die Liste der Medikamente, die vor ihrer Anwendung die Bestimmung eines Biomarkers erfordern, wird ständig länger.<sup>6</sup> Die arzneimittelrechtliche Zulassung beschränkt die Anwendung auf ein entsprechendes Testergebnis. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass eine Anwendung ohne Durchführung des Tests von der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht umfasst ist, sie wäre ein Off-label Use mit allen haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen. Für einige der durchzuführenden Untersuchungen besteht allerdings im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung keine Abrechnungsmöglichkeit. Dies betrifft zum Beispiel die Rezeptorbestimmung CCR-5 bei Maraviroc oder die Bestimmung des CYP2D6 (etwa für Tamoxifen). Ohne die Abrechenbarkeit der entsprechenden Diagnostik ist die Verordnung faktisch blockiert. Die medizinischen Vorteile der Therapie kommen dem Patienten dann nicht zugute. Diese systematische Unterschreitung des Standards ist ein Problem: Der Arzt wird daran gehindert, den Stand der Erkenntnis umzusetzen.

Verschiedentlich musste sich die Rechtsprechung mit der Rolle der Innovation und ihrer Anwendung oder Nichtanwendung beschäftigen. Dabei ist anerkannt, dass neue Methoden die alten nicht automatisch zum Behandlungsfehler machen.<sup>7</sup> Dies gilt vor allem dann, wenn die ältere Methode der neueren gleichwertig ist. Auch ist eine Karenzzeit für Erprobung und Anschaffung neuer Verfahren zulässig, innerhalb derer die Nichtanwendung keinen Behandlungsfehler darstellt. Mit dem Fortschreiten der Erkenntnis entstehen aber erweiterte Aufklärungs- und gegebenenfalls Überweisungspflichten. Die neue Methode gilt dann als Standard, wenn sie an einem für Aussagen über die Nutzen-Risiko-Bilanz ausreichend großen Patientengut

medizinisch-wissenschaftlich erprobt, im Wesentlichen unbestritten und in der Praxis nicht nur an wenigen Zentren verbreitet ist. Ist diese neue Methode dann für den jeweiligen Patienten risikoärmer oder weniger belastend oder verspricht sie bessere Heilungschancen, muss sie auch angewandt werden.<sup>8</sup> Im Übrigen gilt seit der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs, dass der Standard international festgelegt wird. Nationale Eigenheiten können ihn nicht maßgeblich beeinflussen.<sup>9</sup>

Wenn die Stratifizierung dem Standard entspricht, ist sie nicht nur haftungsrechtlich geschuldet, sondern auch vom Anspruch des Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung umfasst. Verspätet oder zu Unrecht nicht integrierte Leistungen können vom Patienten allerdings unter Berufung auf die „September-Rechtsprechung“ des Bundessozialgerichts geltend gemacht werden. Dieses hat für die Fälle des unterlassenen Innovationsmanagements ein „Systemversagen“ konstituiert, das zu einem Erstattungsanspruch für selbstbeschaffte (also hinsichtlich der Kosten verauslagte) Therapien führt.

Die Auswirkungen der Stratifizierung in der Medizin erstrecken sich auch auf die klinische Prüfung. In Phase-III-Studien kann die Anwendung auf die echten Responder beschränkt werden. Die Effizienz klinischer Forschung wird dadurch gestärkt. Andererseits ist zu erwarten, dass die Stratifizierung auch zu kleineren Abnahmemengen des Arzneimittels führt und die geringeren Umsätze mit höheren Preisen kompensiert werden müssen. Die Auswirkungen der Stratifizierung auf die Kosten für die medikamentöse Therapie und die Folgekosten insgesamt sind noch nicht endgültig abzuschätzen. Es scheint zunächst der Eindruck zu überwiegen, dass die Kosten für den Test im Ergebnis Mehrkosten für das System bedeuten. Es zeigt sich aber, dass die Kosten für die Testverfahren fortlaufend sinken. Es ist auch zu bedenken, dass die negativ getesteten Patienten (non-responder) zwar mit dem fraglichen Medikament

nicht behandelt werden, aber mit anderen Arzneimitteln möglicherweise kostengünstiger oder teurer behandelt werden müssen. Schließlich ist zu erwarten, dass die Verbesserung der Responserate insgesamt zu Minderausgaben wegen einer effektiveren Therapie führen dürfte. Die Auswirkungen auf die Ausgaben werden sicherlich zu einer Mittelumverteilung führen. Ob sie im Ergebnis eine Ausgabendämpfung mit sich bringen, ist noch offen.

Im Ergebnis ist festzuhalten, dass die individualisierte Medizin in Gestalt der Stratifizierung vor einer medikamentösen Therapie schon heute dem medizinischen Standard entspricht. Damit kann sie vom Patienten auch im System der gesetzlichen Krankenversicherung beansprucht werden. Es gilt deshalb, die Abrechenbarkeit der entsprechenden diagnostischen Untersuchungen zeitnah in den Leistungskatalog aufzunehmen.

### *Anmerkungen*

<sup>1</sup> *Masoudi, F. A. et al.*: Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. In: *American Heart Journal* 146 (2003), 250–257.

<sup>2</sup> *Holsboer, Florian*: How can we realize the promise of naturalized antidepressant medicine? In: *Nature Reviews Neuroscience* 9 (2008), 638–646.

<sup>3</sup> *Fattinger, K. et al.*: Epidemiology of drug exposure adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 49 (2000), 158–167; *Hardmeier, B.: et al.*: Adverse drug events caused by medication errors in medical inpatients. In: *Swiss Medical Weekly* 134 (2004) 664–670.

<sup>4</sup> *Hüsing, Bärbel*: Personalisierte Medizin – Grundlagen und Entwicklungstendenzen. In: *Niederlag, W. / Lemke, H. U. / Rienhoff, O. (Hrsg): Personalisierte Medizin und Informationstechnologie. Health Academy* 15. Frankfurt a. M. 2010, 14.

<sup>5</sup> BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R, Rz. 71.

<sup>6</sup> Siehe hierzu auch die Darstellung unter <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>

<sup>7</sup> BGH vom 22.09.1987 VI ZR 238/86.

<sup>8</sup> *Steffen, Erich / Pauge, Burghard*: Arzthaftungsrecht. Neue Entwicklungslinien der BGH-Rechtsprechung. Köln 2002 (9. Aufl.), Rz. 147.

<sup>9</sup> EuGH vom 12.07.2001, Rs. Smits/Peerbooms, C-157/99, Rz. 93.