

Zusammenfassung des Expertenforums «Zukunftshoffnung personalisierte Medizin»

Gentests in der Schweiz: Es herrscht Handlungsbedarf

Felix Gutzwiller^a,
Patricia R. Blank^b
Im Namen der Teilnehmer
des Expertenforums¹

a Direktor Institut für
Sozial- und Präventivmedizin
b Senior Research Scientist,
Institut für Sozial- und
Präventivmedizin

Dieser Artikel ist eine Zusammenfassung des Expertenforums zum Thema «Zukunftshoffnung personalisierte Medizin», das am 13. September 2012 in Zürich stattfand. Finanziell wurde dieser Workshop durch Myriad Genetics GmbH (Schweiz) unterstützt.
Die Autoren deklarieren, dass im Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenbindungen bestehen.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden im Bereich der personalisierten Medizin (PM) grosse Fortschritte erzielt. Viele Experten sind sich einig, dass die medizinische Diagnostik und Therapie künftig auf individuelle genetische Veranlagungen abgestimmt werden. Heute wird beispielsweise kaum ein Medikament mehr entwickelt, das sich nicht auf die eine oder andere Weise auf Daten aus der PM stützt. Im Zentrum der PM steht der Patientennutzen und weniger der Nutzen einer ganzen Population: Mit der Hilfe der PM sollen Therapien spezifischer auf den einzelnen Patienten zugeschnitten werden. Dadurch steigen Effizienz und Wirksamkeit der Therapien, und Nebenwirkungen wie auch Gesundheitskosten sinken – so die Hoffnung.

Vor allem bei Krebserkrankungen bringt die PM bereits beachtliche Fortschritte für die Patienten. Hier muss man unterscheiden zwischen den relativ seltenen familiären und den häufigen sporadischen Krebsarten. Bei den familiären Krebsarten geht es in erster Linie um eine Risikoabschätzung. Wer frühzeitig sein eigenes Risiko für eine familiär gehäufte Krebsart einschätzen kann, der kann auch entsprechend präventive Massnahmen ergreifen. Früherkennung und Prävention von Krebs spielen heute insbesondere bei jenen Patienten eine grosse Rolle, bei denen aufgrund der Familiengeschichte ein erhöhtes Krebsrisiko erwartet wird, wie z.B. erbliche Darm- und Brustkrebserkrankung.

Bei den sporadischen Krebsformen stehen Aspekte der Prognose und der Behandlungsmöglichkeiten im Vordergrund.

Ein bekanntes Beispiel ist der Gentest für Brustkrebs (BRCA-Test), bei dem Ärzte über langjährige Erfahrungen verfügen. Es handelt sich dabei um einen Test, der auf die beiden Brustkrebsgene BRCA-1 und BRCA-2 fokussiert. Ist der Befund positiv, trägt

Was versteht man unter personalisierter Medizin (PM)?

Das Erbgut eines Menschen enthält viele Informationen, darunter auch solche über das Risiko, an bestimmten Leiden zu erkranken. Mit Hilfe von Gentests versuchen Ärzte, diese Informationen zu nutzen, um Prävention, Diagnose und Therapie auf individueller Ebene zu verbessern. PM basiert auf optimaler Therapie, korrekter Dosierung, zum richtigen Zeitpunkt für den individuellen Patienten.

Les tests génétiques

Les possibilités offertes par les tests génétiques se sont tellement développées depuis quelques années qu'il est désormais nécessaire de remanier les directives et règlements relatifs à l'utilisation et au remboursement de ces tests. Les différences en matière de remboursement posent notamment problème. Un autre point qui fait débat est la question de savoir s'il convient de rembourser les analyses réalisées par des laboratoires étrangers. Dans l'intérêt des patients, l'accès à des laboratoires spécialisés situés à l'étranger devrait être possible à condition que les analyses soient effectuées selon des méthodes et des techniques scientifiques actuelles. Il incombe à présent aux autorités et aux assureurs de rechercher, en coopération avec les prestataires de soins, des solutions proactives offrant une réelle plus-value au système de santé ainsi qu'aux patients.

die betroffene Frau ein Risiko von bis zu 87 Prozent, dass sie im Laufe des Lebens an Brustkrebs erkranken wird. Des Weiteren besteht bei diesen Betroffenen ein erhöhtes Risiko, an Ovarialkrebs zu erkranken (bis zu 44 Prozent) [2]. Dieses Wissen ermöglicht gezieltes Handeln.

Die Durchführung von Gentests zur Erkennung von vererbten Krankheiten wie etwa Krebs muss jedoch wohlüberlegt erfolgen, denn ein allenfalls erhöhtes Risiko betrifft nicht nur die untersuchte Person selbst, sondern auch deren Kinder. Auch sie müssen sich dann – ob sie wollen oder nicht – damit auseinandersetzen, ob sie sich bei Erreichen der Volljährigkeit ebenfalls testen lassen wollen. Entsprechend streng ist die gesetzliche Regelung für Gentests: Das Gesetz für genetische Untersuchungen am Menschen schreibt vor, dass die Tests hierzulande vom Arzt verordnet werden. Sie müssen einem medizinischen Zweck dienen, und der Patient muss zuvor umfassend aufgeklärt werden und sein Einverständnis zur Durchführung geben (das er auch widerrufen kann).

Bei den sporadischen Krebsformen werden heute bei Brust-, Darm- und Lungenkrebs, aber auch beim

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Felix Gutzwiller
Universität Zürich
Institut für Sozial- und
Präventivmedizin
Hirschengraben 84
CH-8001 Zürich
Tel. 044 634 46 10
Fax 044 634 49 86

felix.gutzwiller[at]jfspm.uzh.ch

malignen Melanom am Tumorgewebe bestimmte Genveränderungen routinemässig untersucht, die dann die Entscheidung über den Einsatz verschiedener Therapien beeinflussen. Dadurch können Therapien viel gezielter eingesetzt werden und vielen Patienten schwere Nebenwirkungen bei potentiell nur geringer Wirkung erspart werden. Gesundheitsökonomisch werden dadurch bei diesen sporadischen Krebserkrankungen auch Kosten pro Jahr und pro Patient eingespart, da zielgerichtete Therapien, die mit Kosten von 50 000 bis zu 100 000 Franken pro Jahr verbunden sind, nicht eingesetzt werden. Solche Therapien werden folglich nur dann eingesetzt, wenn der entsprechende prädiktive Marker vorliegt.

stimmt werden, ob ein bestimmtes Medikament bei einem Patienten wirken wird oder nicht. In der heutigen und insbesondere der künftigen medizinischen Praxis sind solche Begleittests – sogenannte Companion Diagnostics – eine akzeptierte und vielversprechende Ergänzung zum bestehenden medizinischen Instrumentarium.

Bei familiären Krebserkrankungen werden in der Schweiz am häufigsten Einzelgenanalysen mittels Blutprobe durchgeführt. Dabei wird ein einzelnes Gen auf eine bestimmte Erkrankung untersucht. Da die meisten erblichen Erkrankungen aber auf einem Zusammenspiel von mehreren Genen beruhen, geht

Wer frühzeitig sein eigenes Risiko für eine familiär gehäufte Krebsart kennt, kann entsprechend präventive Massnahmen ergreifen.

Dieser Beitrag fasst die Referate und Diskussionen eines Expertenforums zusammen, das zu der Zukunft der PM und neuen Ansätzen in der Therapie von erblichen Krebskrankheiten tagte. Nicht im Fokus dieses Forums war die PM im Zusammenhang mit prognostischen und prädiktiven Tests, was als Thema sicherlich separat angegangen werden muss. Welche Tests werden heute angeboten? Welche Informationen können sie liefern? Wie werden die Tests durch die Krankenkassen vergütet? Sind territoriale Einschränkungen für die Leistungserbringer heute noch zweckmässig?

Genetische Untersuchungen in der Schweiz: aktueller Stand

Heute erhältliche Gentests haben unterschiedliche Anwendungsmöglichkeiten:

- Präsymptomatische Gentests, wie z. B. die Einzelgenanalyse für Brustkrebs, dienen der Risikoabschätzung. Bei an Brustkrebs erkrankten Patienten lässt sich so das Risiko bestimmen, im Verlauf des Lebens einen weiteren primären Brustkrebs zu entwickeln oder an Ovarialkrebs zu erkranken. Auch bei gesunden Menschen mit erhöhtem Krebsrisiko in der Familie sind diese Tests zuverlässige Werkzeuge für eine frühe personenbezogene Behandlung.
- Prognostische und prädiktive Gentests können bei bereits erkrankten Personen durchgeführt werden, um die Aggressivität und das mögliche Fortschreiten ihrer Krebserkrankung (prognostischer Test) oder aber um den Behandlungserfolg (prädiktiver Test) abzuschätzen. Bei der steigenden Anzahl an Krebs-Subtypen kann dies für den Arzt eine grosse Hilfestellung sein. Solche Informationen vermitteln wichtige Hinweise, damit er die optimale Behandlung wählen kann. Zudem kann mittels genetischen Begleittests be-

der Fokus vermehrt in Richtung Genpanel-Untersuchungen, bei denen zwischen 20 und 30 Gene gleichzeitig analysiert werden.

Bei sporadischen Krebsarten werden prädiktive Tests in der Regel im Tumorgewebe von Pathologieinstituten durchgeführt.

Breit ist nicht nur das Angebotsspektrum von Gentests, sondern auch die Fülle der Krankheiten, auf die sie angewendet werden – mittlerweile Hunderte von erblichen Erkrankungen. Onkologische Abklärungen werden insbesondere bei Lymphomen, bei Brust-, Darm-, Prostata- und Lungenkrebs durchgeführt. Gentests kommen immer häufiger auch zur Diagnose von seltenen Erkrankungen (Orphan diseases) zur Anwendung.

Die Vielfalt von Gentests macht es selbst für Spezialisten schwierig, den Überblick zu behalten, und erschwert eine Diskussion über Nutzen, Risiko und Kosten. Diese Aspekte müssen für jeden Gentest separat im Rahmen einer genetischen Beratung diskutiert werden, da jeder Test eigene Parameter und somit eine eigene Aussagekraft hat. Daher gibt es auf die Frage «Gentest Ja oder Nein?» auch keine allgemeingültige Antwort.

Anbieter in der Schweiz

Innerhalb der Schweiz gibt es einige Anbieter für Gentests. Dazu gehören die Universitäts- und Kantons spitäler sowie private Labors. Jedes Labor, das in der Schweiz Gentests durchführen möchte, benötigt eine Bewilligung durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und muss entsprechende Qualitätsrichtlinien einhalten.

Die obligatorische Krankenpflegeversicherung ist an das Territorialitätsprinzip gebunden, d. h. es werden grundsätzlich nur jene Leistungen übernommen und vergütet, die in der Schweiz erbracht werden. Diese Regelung soll eine kontrollierbare und

qualitativ hochstehende medizinische Versorgung sicherstellen.

Einige der internationalen Anbieter von Gentests verfügen über langjährige Erfahrungen und über entsprechend grosse Datenbanken für die Interpretation der Ergebnisse. Für Ärzte und Patienten ist die eindeutige Klassifizierung der gefundenen Mutation oft von Bedeutung. Eine möglichst kurze Zeitspanne zwischen Entnahme und Resultat ist für viele Patienten insbesondere dann wichtig, wenn zusammen mit dem Arzt rasch ein Entscheid über die weiteren Therapieschritte gefällt werden muss. In einem solchen Fall kann es für den Patienten entscheidend sein, ob er innerhalb von zwei Wochen ein Resultat erhält oder ob er mehrere Monate darauf warten muss.

Die Versicherer betonen, dass sie gemäss Gesetz nicht für Tests auf unheilbare Krankheiten aufkommen müssen.

Die Frage, ob in Zukunft Laboranalysen vergütet werden sollen, die unter anderem in ausländischen Labors durchgeführt werden, ist diskussionswürdig. Zugänge zu spezialisierten Labors im Ausland sollten im Interesse der Patienten grundsätzlich möglich sein – insbesondere wenn sie Ergebnisse zuverlässiger, rascher und kostengünstiger liefern können. Ist das Territorialitätsprinzip sinnvoll zur Bewahrung unserer Laborinfrastruktur? Es gibt heute schon Ausnahmen vom Territorialprinzip. Ein Beispiel sind Reha-Behandlungen oder Behandlungen in Herzcentren im grenznahen Ausland. Ein anderes Beispiel sind Tests für seltene familiäre Krebserkrankungen (z. B. Li-Fraumeni-, Peutz-Jeghers-, Cowden-Syndrom). Kosten für diese Leistungen werden teilweise auch durch Schweizer Krankenkassen vergütet, obwohl sie im Ausland erbracht werden, aber deutlich niedriger sind, als wenn sie von Laboratorien in der Schweiz erbracht werden. Die Globalisierung ist auch in der Gendiagnostik nicht aufzuhalten.

Unterschiedliche Handhabung durch die Krankenversicherer

Diskussionsbedarf besteht aber auch in der Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Krankenversicherern. Die eine Herausforderung besteht darin, dass manche Krankenversicherer nicht für teure Tests aufkommen, obwohl diese auf der Analyseliste des BAG aufgeführt sind. Die Versicherer begründen ihre Entscheidung damit, dass sie gemäss Gesetz nicht für Tests aufkommen müssen, wenn es sich um eine Erkrankung handelt, die unheilbar ist (oft handelt es sich dabei um seltene Erkrankungen). Ärzte halten dem entgegen, dass die Durchführung eines Tests auch zur Erkennung einer möglicherweise unheilbaren Krankheit sinnvoll ist: Für einen Patienten ist

es wichtig zu wissen, welchen Namen seine Krankheit trägt, und auch für seine Familie und Nachkommen kann dies eine wichtige Information sein, insbesondere wenn es sich um eine erbliche Erkrankung handelt. Für Forscher ist diese Information zudem die Grundlage, um die Erkrankung weiter zu untersuchen und allenfalls neue Therapien zu entwickeln. Die unterschiedliche Beantwortung der Kostenfrage durch Ärzte und Krankenversicherer wurde wiederholt juristisch geklärt und meist zugunsten der Ärzte respektive ihrer Patienten entschieden.

Die Problematik der Gentests für seltene, unheilbare Erkrankungen wurde bereits erkannt und die Analyseliste erst kürzlich ergänzt: Neu müssen Tests für seltene Erkrankungen nicht mehr einzeln aufgeführt werden, sondern können vereinfacht vergütet werden. Dazu leitet der Vertrauensarzt das erhaltene Antragsformular für die Kostengutsprache an den Orphanrat weiter. Mit dessen Empfehlung entscheidet der Krankenversicherer, ob der Test vergütet werden soll oder nicht. Der Orphanrat kann auf Anfrage auch Empfehlungen zur Durchführung in einem geeigneten Labor im In- oder Ausland abgeben. In der Praxis muss sich diese Vorgehensweise allerdings noch durchsetzen.

Die zweite Herausforderung besteht darin, dass Krankenversicherer die Vergütung von Gentests zum Teil unterschiedlich handhaben. In der Romandie werden Tests tendenziell öfter vergütet als in der Deutschschweiz. Aus Sicht der Versicherer braucht es auf Verordnungsebene klare Kriterien, unter welchen Voraussetzungen genetische Untersuchungen von der obligatorischen Krankenversicherung übernommen werden müssen. Experten sind sich einig, dass diese Problematik angegangen werden muss und dass es hier eine landesweite einheitliche Lösung braucht, um unnötige Bürokratie und zusätzliche Kosten zu verhindern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Möglichkeiten der genetischen Untersuchungen in den letzten Jahren so stark entwickelt haben, dass die geltenden Richtlinien und Regelungen zum Einsatz und zur Vergütung dieser Tests überdacht werden müssen. Es ist nun an den Behörden und den Versicherern, gemeinsam mit den Leistungserbringern nach proaktiven Lösungen zu suchen, die dem Gesundheitssystem und den Patienten einen echten Mehrwert bieten.

Referenzen

- 1 Dr. med. B. Bolliger, Prof. Dr. med. P. Buchmann, N. Chantziaras, K. Copeland, Prof. Dr. S. Gallati, Dr. J. Th. Gasser, F. Kalaitidis, M. Kessler, G. King, G. Klaus, N. Latenser, Dr. R. Marti, T. Maurer, Prof. Dr. med. P. Miny, Prof. Dr. med. H. Moch, Dr. C. Noppen, Prof. Dr. med. B. Pestalozzi, Prof. Dr. med. F. Recker, Prof. Dr. S. Rohrmann, A. Schaller, Dr. med. L. Schmid, Dr. H. Stocker, Dr. E. Vayena, B. Züst
- 2 Ford D et al. Breast Cancer Linkage Consortium: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet*. 1994;343:692-5.