

## **Dresden International University (DIU)**

Masterarbeit zur Erlangung des akademischen Grades  
„Master of Science“  
im Rahmen des Masterstudiengangs  
„Krankenhauspharmazie“

### **„Pharmakogenetisches Screening bei Erstdiagnose einer Schizophrenie: Existiert hinsichtlich der Leistungserstattung ein gesundheitsökonomischer Nutzen seitens der GKV? - Entwicklung eines gesundheitsökonomischen Evaluationskonzepts“**

Vorgelegt von: Stephanie Kilimann  
Matrikelnummer: 7002839  
Studiengang: Krankenhauspharmazie

Erstgutachter: Prof. Dr. Bernhard Schipp  
Lehrstuhlinhaber des Lehrstuhls für Quantitative Verfahren,  
insb. Ökonometrie  
Fakultät Wirtschaftswissenschaften  
Technische Universität Dresden

Zweitgutachter: Prof. Dr. Theodor Dingermann  
Lehrstuhlinhaber des Lehrstuhls für Pharmazeutische Biologie  
Institut für Pharmazeutische Biologie  
Biozentrum  
Goethe-Universität Frankfurt am Main

Abgabedatum: 26.09.2013

### **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

.....

Stephanie Kilimann

.....

Datum

## Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Anmerkungen.....	VI
1. Hintergrund .....	1
2. Einleitung .....	3
3. Konzeptionierung der gesundheitsökonomischen Evaluation .....	7
3.1. Schizophrenie.....	15
3.2. Pharmakogenetische Analysen .....	19
3.3. Ist-Zustand und Analyse notwendiger Voraussetzungen/ Methodenentwicklung . .....	25
3.3.1. Elektronische Gesundheitskarte (eGK).....	31
3.3.2. Ethische Aspekte .....	31
3.3.3. Fachkenntnisse .....	32
3.3.4. Nutzen der Gendiagnostik in der Arzneimitteltherapie.....	33
3.3.5. Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung .....	36
3.4. Beschreibung der Methodik.....	39
3.5. Aktueller Sachstand.....	41
3.6. Pilotstudie – Studienform und inhaltliche Aspekte .....	41
3.6.1. Medizinische Evaluation .....	42
3.6.2. Statistische Datenanalyse .....	65
3.6.3. Gesundheitsökonomische Evaluation.....	65
4. Diskussion der erarbeiteten Methodik im Sinne einer Machbarkeitsanalyse.....	84
5. Blick in die Zukunft- Umsetzung in die Praxis als Pilotprojekt .....	86
Anhang.....	VII
Abbildungen .....	VII
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Glossar.....	IX
Literaturverzeichnis.....	XIX

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADME	Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CGI	Clinical Global Impression
C-SSRS	Columbia Suicide Severity Rating Scale
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DRG-System	Diagnosis-related groups-System
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
eGK	elektronische Gesundheitskarte
EM	Extensive Metabolizer
EMA	European Medicines Agency
EPS	Extrapyramidal-motorische Störungen; Extrapyramidale Symptom-Skala
ESF	European Science Foundation
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GEKO	Gendiagnostik-Kommission
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-VStG	Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbes in der gesetzlichen Krankenversicherung
HAS	Hillside Akathisie Scale
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICH	International Conference of Harmonization
IM	Intermediate Metabolizer
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Integrierte Versorgung
MATRICES	Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MNS	Malignes neuroleptisches Syndrom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MRT	Magnetresonanztomographie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PANSS	Positive and Negative Syndrom Scale
P-gp	P-Glykoprotein
PICO	Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome
PM	Poor Metabolizer
PsychKGs	Gesetze für Psychisch Kranke
Psych-PV	Psychiatrie-Personalverordnung
QALY	Quality Adjusted Life Year
QoLI	Quality of Life Interview
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonucleinsäure
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptomes
SCID-I	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
SOCs	System Organ Classes
SOHO	Schizophrenia Outpatient Health Outcome
S-QoL	Subjective Quality of Life
StPO	Strafprozessordnung
SUE	schwere unerwünschte Ereignisse
SUMD	Scale to assess Unawareness of Mental Disorder
TAB	Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TDRS	Tardive Dyskinesia Rating Scale
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	unerwünschte Ereignisse
URM	Ultra Rapid Metabolizer
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation

## **Anmerkungen**

Der Begriff Kosten-Nutzen-Analyse wird hier zunächst allgemein für alle Formen gesundheitsökonomischer Evaluationen verwendet. An entsprechender Stelle erfolgt dann die Festlegung der für die Pilotstudie geeigneten Studienform.

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsneutrale Differenzierung verzichtet. Entsprechende Begriffe sind im Sinne der Gleichbehandlung generell für beide Geschlechter zu verstehen.

## 1. Hintergrund

Die Idee, im Rahmen des Studienganges Krankenhauspharmazie an der Dresden International University eine Masterarbeit zur oben genannten Thematik zu verfassen, entstammt meinem beruflichen Kontext.

Während meiner mehrjährigen Tätigkeit als Krankenhausapothekerin in einer großen Psychiatrischen Fachklinik wurde ich zu einem Behandlungsfall mit vorherrschender Therapieresistenz einer Schizophrenie beratend hinzugezogen. Die Optimierung klinisch-pharmazeutischer Parameter und weiterer therapeutischer Maßnahmen blieb erfolglos. Der Patient zeigte trotz umfassender interdisziplinärer Interventionen keinerlei Verbesserung seiner klinischen Symptomatik. Daher hatte ich seinerzeit eine pharmakogenetische Untersuchung vorgeschlagen und mit den behandelnden Ärzten abgestimmt. Diese diagnostische Maßnahme sollte Fakten zu Veränderungen im Arzneimittelmetabolismus und -transport liefern und somit eine Erklärung für die abnormen Befunde des bereits durchgeführten Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) bieten.

Der Einsatz dieser Diagnosemethode hat in dem geschilderten Fall wesentliche Erkenntnisse bezüglich der medikamentösen Therapie eingebracht, welche die Behandlung sowohl medizinisch als auch ökonomisch deutlich optimiert haben. Allerdings wurde damals sehr intensiv über die entstehenden Kosten der Diagnostik diskutiert. Verständlicherweise will ein Krankenhaus diese Kosten nicht unbedingt übernehmen, solange über das DRG-System keine Vergütung erfolgt. Dieses Thema griff erst kürzlich auch Müller-Jung mit Artikel „Wird der Fortschritt vertrödelt? – Personalisierte Medizin im Fallpauschalensumpf“ auf. Der Verfasser bezieht sich in seinen Ausführungen auf die Diskrepanzen der Erstattungsfähigkeit neuer effizienter Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, welche im aktuellen DRG-System erst nach drei Jahren mit einer Fallpauschale abgebildet und von den Krankenkassen vergütet werden. Anlass für diesen Zeitungsartikel ist offensichtlich ein Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der pneumologisch-onkologischen Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft, mit dem für eine forcierte Einführung der personalisierten Medizin in die stationäre Kostenerstattung plädiert wird. In diesem Papier schlagen die Gesellschaften als alternatives Verfahren für die Abbildung der gentechnischen Diagnostik im DRG-System die unmittelbare Fallpauschalenbildung unter Vorbehalt vor. Dieser Vorbehalt solle bestehen bleiben bis zum Abschluss einer Qualitäts- und Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen

Bundesausschuss und der Fachgesellschaften, deren Ergebnis Grundlage für Beschlüsse und Richtlinienänderungen darstellt (Müller-Jung 2013).

Auch von Seiten der Pharmaindustrie gibt es ähnliche Forderungen. So zitiert Fricke die Hauptgeschäftsführerin des Verbandes der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa), Birgit Fischer, welche sich in diesem Jahr auf einer Fachtagung in Berlin zu dem Thema personalisierte Medizin geäußert hat. Demnach fordert Fischer die Kostenträger auf, den Zusatznutzen und die Kosteneffizienz der personalisierten Medizin anzuerkennen. Weiter führt sie an, dass die personalisierte Medizin zu einer Änderung der Kostenstruktur im Gesundheitswesen führe. Zwar würde auf einer Seite mehr Geld für Prädiagnostik ausgegeben, andererseits ließen sich dadurch aber therapeutische Fehlentscheidungen vermeiden und Folgekosten reduzieren. Laut Fricke gab auch Professor Amelung, Vorstandsvorsitzender des Bundesverbandes Managed Care (BMC) ein Statement zu der Position der Krankenkassen ab, wonach deren Sorge einer Verteuerung der Versorgung ernst zu nehmen und dem patientenrelevanten Zusatznutzen gegenüber zu stellen ist (Fricke 2013).

Natürlich beschränkt sich die Diskussion der Kostenerstattung nicht auf den stationären Gesundheitssektor, sondern betrifft die ambulante Versorgung gleichermaßen. Schnell wird deutlich, wie sehr die Frage nach der Kosten-Nutzen-Relation gendiagnostischer Methoden in der Medizin die Beteiligten aller Ebenen des deutschen Gesundheitssystems polarisiert. Der tägliche Spagat zwischen dem medizinischen Nutzen einer Leistung und den damit verbundenen Kosten bedarf einer objektiven Bewertung. Dies gilt auch hinsichtlich der Etablierung eines pharmakogenetischen Screenings für die Indikation Schizophrenie als Standardleistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Offensichtlich ist hier indikationsbezogen ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis der Methode für das deutsche Gesundheitssystem nicht oder unzureichend belegt. Darauf kann man aufgrund der fehlenden Abbildung der Leistung im DRG-System bzw.- psychiatriespezifisch im OPS-Katalog sowie innerhalb des ambulanten GKV-Leistungskataloges schließen. Gleichwohl sind bereits gendiagnostische Screening-Methoden mit Nutzen belegt und in die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erlassenen Richtlinien aufgenommen worden, wie z.B. in die Kinder-Richtlinie (Gemeinsamer Bundesausschuss 12.03.2011).

Die hier vorliegende Masterarbeit soll einen Beitrag leisten, den Weg zu ebnen für die Nutzenbewertung und damit letztendlich auch die Erstattungsfähigkeit gendiagnostischer Methoden bei psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie.



## 2. Einleitung

Alljährlich wird in Berlin die Höhe des Bundeshaushaltes und die Verteilung der Finanzmittel auf die einzelnen Ressorts/ Ministerien beraten und konsentiert. Innerhalb dieses politischen Prozesses wird von staatlicher Seite stellvertretend für die bundesdeutsche Bevölkerung die Allokation finanzieller Ressourcen zu den jeweiligen Bereichen gesellschaftlichen Zusammenlebens vorgenommen. Anders ausgedrückt entscheidet der Staat hierbei, wie hoch die Bereitschaft der Bevölkerung ist, finanzielle Mittel in Bereiche wie innere und äußere Sicherheit, Wirtschaft, Gesundheit, Bildung, Verkehr etc. zu investieren. Es liegt folglich für jeden Bereich eine Budgetierung vor, mit der gewirtschaftet werden muss. Dazu führt Schöffski aus: „Die Mittel, die für das Gesundheitswesen eingesetzt werden können, sind begrenzt. In einer Volkswirtschaft können auf lange Sicht nur die Ressourcen verbraucht werden, die auch produziert worden sind. Dieses bedeutet aber nicht, dass die Mittel für das Gesundheitswesen auch genau in der Höhe begrenzt sind, wie sie heute zur Verfügung gestellt werden. Dass der Beitragssatz irgendwo bei 15 Prozentpunkten stabil gehalten werden soll, ist eine politische Entscheidung. Sie hat mit wirtschaftswissenschaftlicher Theorie zunächst einmal nichts zu tun. Aus ökonomischer Sicht könnte theoretisch ein Beitragssatz von über 30 % noch akzeptabel oder ein Beitragssatz von 10 % schon zu viel sein. Dieses hängt allein von den Präferenzen der Bürger ab, die entscheiden müssen, wie viel Geld sie kollektiv für Gesundheit ausgeben wollen. Die politischen Entscheidungsträger sind aber augenscheinlich als gewählte Vertreter der Bevölkerung zu dem Entschluss gekommen, dass mit dem derzeitigen Beitragssatz eine kritische Grenze der Belastung der Bürger (und der Belastung der Arbeitgeber mit Lohnnebenkosten) erreicht wurde.“ (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012). Damit ist also die Einnahmenseite im Gesundheitswesen politisch auf ein bestimmtes Niveau reguliert. Die gesetzliche Regelung der Gesetzlichen Krankenversicherung erfolgt im Sozialgesetzbuch V (SGB V). Im § 241 SGB V ist der Beitragssatz festgeschrieben (Bundesregierung 14.01.2013).

Angesichts der demografischen Entwicklung und des medizinischen Fortschrittes sind im Gesundheitssektor steigende Kosten zu verzeichnen, wie die Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zeigen (Tab.1).

**Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio. €. Gliederungsmerkmale: Jahre, Art der Einrichtung, Art der Leistung, Ausgabenträger**

Diese Tabelle bezieht sich auf:

Art der Einrichtung: Einrichtungen insgesamt, Ausgabenträger: Ausgabenträger insgesamt

Art der Leistung	Jahr (absteigend)									
	1992	1995	2000	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Gesundheitsausgaben	158.656	186.951	212.841	240.434	246.139	254.436	264.800	279.041	288.299	293.801
Investitionen	6.605	7.248	8.292	9.155	8.740	8.704	9.315	10.169	10.093	9.706
laufende Gesundheitsausgaben	152.051	179.704	204.548	231.279	237.400	245.732	255.485	268.872	278.206	284.095
Prävention/Gesundheitsschutz	6.077	7.399	7.444	8.883	9.210	10.108	10.642	10.987	10.977	11.082
Ärztliche Leistungen	44.826	51.408	57.059	64.105	66.273	68.756	71.742	76.068	78.992	81.616
Pflegerische/therapeutische Leistungen	32.633	43.554	52.175	57.591	58.787	59.937	62.104	65.792	68.736	70.857
Unterkunft und Verpflegung	13.618	15.885	16.400	17.668	18.361	18.569	19.112	20.026	20.216	20.815
Waren	45.101	48.705	56.716	65.976	67.664	70.993	73.864	76.852	79.210	79.280
Transporte	1.985	2.844	3.423	3.961	4.064	4.230	4.513	4.838	4.983	5.291
Verwaltungsleistungen	7.812	9.908	11.332	13.095	13.042	13.138	13.509	14.311	15.092	15.152

Die Tabelle wurde am 15.06.2013 20:17 Uhr unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de) erstellt.

Tabelle 1: Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio. € (Statistisches Bundesamt 15.06.2013)

Vor dem geschilderten Hintergrund muss entschieden werden, wie die begrenzten Finanzmittel unter der Betrachtung der Opportunitätskosten bei der „bundesweiten Bedarfsplanung“ der Bundesregierung am effektivsten verteilt werden.

Bezüglich der Langzeitprognose eines leistungsfähigen und gleichzeitig von der Volkswirtschaft finanzierbaren Gesundheitssystems spielt meines Erachtens unter anderem die Kostenentwicklung der chronischen Erkrankungen eine wesentliche Rolle.

Verfolgt man die Medienberichte, so standen und stehen eher somatische chronisch verlaufende Erkrankungen im Mittelpunkt des Interesses. Jedoch rücken Erkrankungen wie Depression und Burnout-Syndrom allmählich in den Vordergrund. In der Publikation des Robert Koch-Institutes „Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes“ wird die Depression als chronische Erkrankung neben den „Volkskrankheiten“ wie Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, Koronare Herzerkrankung, Chronische Bronchitis und Fettstoffwechselstörungen aufgeführt. Weiter wird konstatiert: „Daneben tragen chronische Muskel-Skelett-Erkrankungen, psychische Erkrankungen, Seh- oder Hörbeeinträchtigungen sowie genetisch verursachte Krankheiten erheblich zur Krankheitslast der Bevölkerung bei.“ (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2012).

Mit diesem deutlichen Anteil psychischer Erkrankungen an der Krankheitslast der deutschen Bevölkerung sind zwangsläufig auch entsprechende Krankheitskosten verbunden. Laut der aktuellen S3-Praxis-Leitlinie ist die Schizophrenie „eine der teuersten psychiatrischen Erkrankungen in Deutschland, wobei etwa 30% der

Behandlungskosten bereits im ersten Jahr entstehen. Die direkten und indirekten Kosten sind denen somatischer Volkskrankheiten vergleichbar oder liegen sogar noch darüber.“ Abhängig von der Definition der Krankheitsdiagnose und Lebenserwartung liegt die Lebenszeitprävalenz einer einmaligen schizophrenen Episode weltweit zwischen 0,5 und 1,6%, wobei das Erkrankungsrisiko zwischen den Geschlechtern nicht differiert. Allerdings erkranken Männer ca. 3 bis 4 Jahre früher. Die Schizophrenie tritt häufig zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr erstmalig auf. Gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt ist für schizophrene Patienten insgesamt eine niedrigere Lebenserwartung zu verzeichnen. Verursacht wird dies unter anderem durch eine erhöhte Suizidrate und Anzahl von Unfällen mit Todesfolge sowie eine gesteigerte Rate somatischer Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005).

Die Pharmakogenetik bietet die Möglichkeit, Patienten mit veränderten Arzneimittelstoffwechsel- und Transportereigenschaften sowie Abweichungen bei den Zielstrukturen der Arzneistoffe zu ermitteln. Die beschriebenen Veränderungen bedingen häufig relevante Einflüsse hinsichtlich der Arzneimittelwirksamkeit und -verträglichkeit. Ursächlich hierfür sind Variationen in den für Enzyme, Rezeptoren und Transportproteinen codierenden Genen. Die Identifizierung von Patienten mit relevanten pharmakokinetischen und auch pharmakodynamischen Besonderheiten kann einen Beitrag zur individualisierten Wirkstofftherapie leisten. Dadurch kann eine Optimierung des klinischen Ansprechens sowie eine Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und in der Folge die Senkung der Krankheitskosten erzielt werden. Im Sinne einer medizinisch effizienten Behandlungsstrategie ist daher ein möglichst frühzeitiges Abschätzen der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneistoffen, insbesondere bei Erkrankungen, die eine längerfristige Therapie erfordern, erstrebenswert. Dies trifft auch für die Schizophrenie zu.

Im Rahmen der Masterarbeit soll der aktuelle Versorgungsstand der Schizophrenie in Deutschland dargestellt werden. Zunächst wird die medizinische und anschließend die gesundheitsökonomische Seite, hier fokussiert auf die GKV-Perspektive, beleuchtet. Dazu benötigte Informationen und Fakten werden durch Literaturrecherchen generiert. Die Erkenntnisse, die dabei gewonnen werden, sollen kritisch diskutiert werden hinsichtlich des Ziels, ein Konzept für ein Pilotprojekt zur Untersuchung der Fragestellung zu entwickeln. Dabei ist im Sinne einer Machbarkeitsanalyse die am besten geeignete Form der gesundheitsökonomischen Evaluation zu verifizieren. Ferner sollen die weiteren Rahmenbedingungen eingehend bewertet werden. Dies umfasst den zeitlichen sowie finanziellen Rahmen, die Größe der zu untersuchenden Patientenpopulation, das

erforderliche Setting sowie die aus Sicht der GKV patientenrelevanten Endpunkte und validen Messinstrumente. Alle Aspekte werden letztlich im „Studienprotokoll“, wenn man das Konzept so nennen möchte, verbindlich definiert. Dabei wird die Normierung derart erfolgen, dass die Chance einer späteren Umsetzung des Konzeptes entsprechend gut ist.

Somit sollen die Ergebnisse dieser Masterarbeit den Grundstein legen für die Initiierung eines Pilotprojektes. Angedacht ist, dass sich das Projekt in einem durch das vorliegende Konzept definierten Setting in der aktuellen Versorgungsrealität des deutschen Gesundheitssystems durchführen lässt.

Auf folgende Fragen sollen durch die Umsetzung des Konzeptes signifikante Antworten gefunden werden:

1. Besteht aus Sicht der Kostenträger (GKV) ein gesundheitsökonomischer Nutzen, bei Erstdiagnose der Schizophrenie die Kosten einer pharmakogenetischen Untersuchung der Patienten zu übernehmen?
2. Birgt diese Strategie eine Optimierung der Ressourcenallokation bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtkrankheitskosten?
3. Erfahren die Patienten dadurch eine Steigerung der Lebensqualität?

Unter der Annahme, dass die in der S3-Praxis-Leitlinie Schizophrenie genannte Kosten von 30% im ersten Behandlungsjahr größtenteils zu Lasten der GKV entstehen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005), wäre der Nachweis einer Kostenreduktion unter gleichzeitiger Optimierung des medizinischen Nutzens ein positiver Beleg hinsichtlich einer effizienten Ressourcenallokation des dem Gesundheitssystem zur Verfügung stehenden Budgets.

Die Realisierung dieses Konzeptes kann zu den oben gestellten Fragen statistisch signifikante und klinisch relevante positive Aussagen liefern. Damit wäre der Weg geebnet für weitere Evaluationen auf diesem Gebiet. Zielsetzung ist letztlich die Aufnahme der pharmakogenetischen Untersuchung in den Leistungskatalog der GKV als effektive Screening-Methode für eine optimale und gleichzeitig wirtschaftliche Pharmakotherapie bei schizophrenen Patienten.

### **3. Konzeptionierung der gesundheitsökonomischen Evaluation**

Im Jahr 2005 veröffentlichte das Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag (TAB) ein Hintergrundpapier zu den Entwicklungsperspektiven und möglichen gesellschaftlichen und ökonomischen Wirkungen von Pharmakogenetik und Pharmakogenomik (Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag 2005). Die Beauftragung des TAB durch den deutschen Bundestag verdeutlicht das Interesse der Politik an diesem Thema. Gleichzeitig spiegelt sie auch den Bedarf an einer Entscheidungsgrundlage zur Verifizierung einer Kosten-Nutzen-Relation wider.

Über den synoptischen Vergleich themenrelevanter Studien zeigten sich in dem Hintergrundpapier des TAB durchaus differierende Positionen, in vielen Fragen aber auch gleichgerichtete Bewertungen der Sachlage. Einen möglichen Nutzen pharmakogenetischer Untersuchungen sah man in der Vorhersage bzw. Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen mittels verschiedener Maßnahmen im Bereich der Arzneimittelforschung und Studiendurchführung, aber auch durch Dosisanpassung oder Anwendung einer medikamentösen Alternative. Nach dem damaligen Stand waren nur wenige pharmakogenetische Tests überhaupt praxistauglich. Es herrschte hinsichtlich der klinischen Relevanz eines präklinischen pharmakogenetischen Screenings Unklarheit, inwieweit erwünschte und unerwünschte Wirkungen neben genetischen auch noch durch weitere Faktoren beeinflusst werden (Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag 2005). Laut des aktuellen Tätigkeitsberichtes der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) werden mittlerweile genomweite Untersuchungsmethoden wie die molekulare Karyotypisierung (in 2011 aufgenommen in GKV-Regelversorgung), „universelle“ Heterozygotentests sowie die Gesamtexom- (whole exome sequencing, WES) und Gesamtgenomsequenzierung (whole genome sequencing, WGS) in der medizinisch-genetischen Diagnostik angewandt. Neuartige Verfahren, auch geführt unter der Bezeichnung Next Generation Sequencing (NGS), ermöglichen eine parallele Sequenzierung große DNA-Mengen in einem Ansatz, sodass innerhalb weniger Tage Rohdaten verfügbar sind. Die technische Zuverlässigkeit der Methoden ermöglicht den Einsatz in der klinischen Praxis (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 2013). Der Einfluss weiterer nichtgenetischer Faktoren auf erwünschte und unerwünschte Wirkungen der medikamentösen Therapie der Schizophrenie und bestehender Komorbiditäten ist heute hinreichend bekannt (Tab. 5). Damit stellt sich die Frage, ob vor dem Hintergrund so zahlreicher Störgrößen eine pharmakogenetische Diagnostik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung überhaupt sinnvoll ist. Bisher ist die Anwendung dieses Verfahrens in der Schizophrenietherapie eher individuellen Behandlungssituationen vorbehalten, in denen der leitliniengerechte Einsatz des

Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) unter Berücksichtigung der bekannten Störgrößen das pharmakotherapeutische Ansprechen der Patienten nicht zu bessern vermag. Dies lässt oftmals einen Genpolymorphismus vermuten (Hiemke et al. 2011).

Somit wird deutlich, dass zunächst weniger die Kosten einer Intervention interessieren. Erst muss geprüft werden, inwieweit der Wirkungsgrad einer gendiagnostischen Maßnahme klinisch relevant ist. Es gilt also, den Nutzen dieser Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die betroffenen Patienten zu bestimmen. Dazu werden in Deutschland Verfahren herangezogen, die im neunten Abschnitt des vierten Kapitels SGB V verankert sind (Bundesregierung 14.01.2013). Damit wird der politische Willen des Gesetzgebers hinsichtlich einer evidenzbasierten Kosten-Nutzen-Bewertung zum Ausdruck gebracht. Das spiegelt sich auch im seit 2010 in Kraft befindlichen Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) wider, welches in Artikel 1 Punkt 5 eine Änderung des SGB V hinsichtlich der Neueinführung des § 35a „Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen“ bewirkte. Dies zog ebenfalls erforderliche Änderungen der §§ 35b („Kosten-Nutzen-Bewertungen von Arzneimitteln“) und 35c („Zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln“) nach sich (Bundesregierung 22.12.2010).

Folgende von Lam vorgeschlagene Strategie könnte ein sinnvoller Ansatz zur Erzielung der Erstattungsfähigkeit der pharmakogenetischen Testung im Rahmen der Diagnosestellung einer schizophrenen Erkrankung sein (Lam 2013):

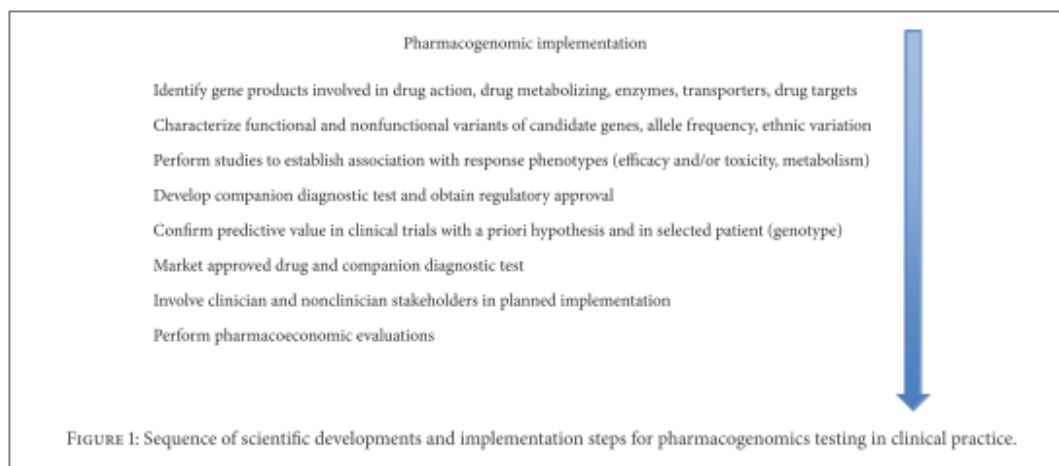


Abbildung 1: Entwicklungsschritte und Implementierung pharmakogenetischer Tests in die klinische Praxis (Arranz und Kapur 2008)

Wie bereits in der Einleitung erläutert, erfolgt durch Entscheidung der deutschen Legislative über den von der Bevölkerung zu zahlenden Beitragssatz zur Gesetzlichen

Krankenversicherung die Festlegung der Einnahmehöhe. Neben der politischen Festschreibung des Beitragssatzes in § 241 SGB V und damit der Einnahmenseite erfolgt im fünften Buch ebenfalls die gesetzliche Regulierung der Ausgabenseite. Wie ein vorhandener patientenrelevanter Nutzen einer medizinischen Maßnahme evidenzbasiert, rechtssicher und verbindlich für alle Teilnehmer des deutschen Gesundheitssystems evaluiert werden kann und welche Kosten dafür als angemessen und gesellschaftlich tragbar erachtet werden, wird in zahlreichen weiteren Paragraphen des SGB V konkretisiert.

Zentrales Beschlussorgan ist hier der Gemeinsame Bundesausschuss, welcher seine Rechtsgrundlage im § 91 SGB V hat. Er stellt das oberste Entscheidungsgremium der Kassenärztlichen und Kassenzahnärztlichen Bundesvereinigung, der Deutschen Krankenhausgesellschaft und des GKV-Spitzenverbandes dar. Neben diesen vier Spitzenorganisationen des deutschen Gesundheitswesens ist an allen Beratungen eine Patientenvertretung mit Antrags-, aber ohne Stimmrecht beteiligt (Bundesregierung 14.01.2013).

Nach Maßgabe des §12 SGB V müssen Leistungen ausreichend, zweckmäßig sowie wirtschaftlich sein und dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten (Bundesregierung 14.01.2013). Dies festzustellen ist eine der Aufgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses. Durch den Erlass von rechtlich verbindlichen Richtlinien und Beschlüssen wird eine den Grundsätzen des SGB V entsprechende adäquate Versorgungsstruktur gewährleistet. Somit regelt dieses Gremium also die Erstattungsfähigkeit von Leistungen im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung. Das detaillierte Vorgehen ist in der Geschäfts- und Verfahrensordnung des G-BA festgelegt. Nach Prüfung und Nichtbeanstandung durch das Bundesministerium für Gesundheit, welches die Rechtsaufsicht über den G-BA hat, treten die Richtlinien dann mit Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013).

Unter dem Titel „Arbeitsweise“ führt der G-BA auf seiner Homepage aus: „Zweck ist es, transparente und rechtssichere Entscheidungen zu treffen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. [...] Bei den vom G-BA bearbeiteten Themen können die konkreten Regelungen, die im Einzelfall anzuwenden sind, zum Teil sehr unterschiedlich aussehen. Dies trägt dem Umstand Rechnung, dass so verschiedene Arbeitsbereiche wie beispielsweise Arzneimittel, Qualitätssicherung und Methodenbewertung sich nicht nach einem einheitlichen Verfahren bearbeiten lassen. Für fünf Themen sieht die Verfahrensordnung neben einem allgemeinen Teil (1. Kapitel VerFO) deshalb auch gesonderte Kapitel vor:

- Bewertung medizinischer Methoden (2. Kapitel VerfO),
- Verfahren für Richtlinienbeschlüsse zur ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (3. Kapitel VerfO),
- Bewertung von Arzneimitteln und Medizinprodukten (4. Kapitel VerfO),
- Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (5. Kapitel VerfO),
- Verfahren für Richtlinienbeschlüsse zu Disease Management Programmen (6. Kapitel VerfO).“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2013)

Eine mögliche zukünftige Bewertung des pharmakogenetischen Screenings bei Erstdiagnose einer Schizophrenie fände also auf Basis der Regelungen des § 92 Absatz 1 SGB V (Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses) sowie des 2. Kapitels VerfO G-BA statt (Bundesregierung 14.01.2013; Gemeinsamer Bundesausschuss 14.08.2013).

In § 92 Absatz 1 SGB V heißt es: „Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten; dabei ist den besonderen Erfordernissen der Versorgung [...] psychisch Kranker Rechnung zu tragen, vor allem bei den Leistungen zur Belastungserprobung und Arbeitstherapie; 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; [...]. Er soll insbesondere Richtlinien beschließen über die [...] 5. Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden [...].“ (Bundesregierung 14.01.2013) Die hier erwähnte Erstattungsfähigkeit sowie die Einschränkungen oder Ausschlüsse bezüglich der Erbringung oder Verordnung von Leistungen oder Maßnahmen erfolgen vor dem Hintergrund, dass der G-BA den diagnostischen und therapeutischen Nutzen der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit anerkennt. Dies geschieht unter Berücksichtigung bereits durch die GKV erstattungsfähiger Methoden und dem aktuellen medizinischen Wissenstand. Dieses Bewertungsverfahren gilt sowohl für die ambulante als auch stationäre Patientenversorgung und ist konkret in den §135 (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden), § 137c (Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus) und § 137e (Erprobung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) SGB V geregelt (Bundesregierung 14.01.2013).



Der Trend zur personalisierten Medizin führt laut Postma et al. zu einer neuen Herausforderung für Health Technology Assessments (HTA). Beispielweise werden genetische Testungen vor der Auswahl einer adäquaten Pharmakotherapie zunehmend in der Onkologie, bei Depressionen sowie Infektionskrankheiten eingesetzt. Generell fehlt es dennoch nach wie vor an implementierten Prozessen, Kriterien und Standards bei der Bewertung von Tests in der personalisierten Medizin. Im Allgemeinen umfassen die Betrachtungen innerhalb eines HTA für eine neue Technologie folgende Kriterien:

- Fortlaufender Einsatz der Technologie
- Epidemiologie relevanter Erkrankungen und Behandlungsstandards
- Krankheitslast sowie medizinische Erfordernis
- Exakte Technologie und ihre Charakteristika
- Toxizität und Sicherheit
- Wirksamkeit/ Effektivität
- Kosten und ökonomische Bewertung.

Weiter führen die Wissenschaftler aus, dass sich die Hersteller innovativer Testverfahren im Vergleich zu den Anbietern innovativer Arzneimittel weitaus größeren Unsicherheiten und Wagnissen gegenüber stehen sehen, was das Erreichen der Erstattungsfähigkeit und positiver Anwendungsempfehlungen betrifft. Letztlich kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ökonomische Analysen oftmals eher dazu dienen sollen, ein gesteigertes Bewusstsein für kosteneffektive Möglichkeiten und Perspektiven genetischer Testverfahren zu erzeugen als Verfahrensentscheidungen hinsichtlich deren Erstattungsfähigkeit zu beeinflussen (Postma et al. 2011).

Ziel des hier vorgestellten Konzeptes ist, mittels der entwickelten Eckpunkte für eine Pilotstudie eine Basis für die Möglichkeit einer zukünftigen Erstattungsfähigkeit eines pharmakogenetischen Screenings bei der Erstdiagnose der Schizophrenie zu liefern. Dafür ist ein schrittweises Vorgehen nötig, welches auch im Konzept Berücksichtigung findet. Zunächst werden – wie es der Verfahrensoperationalisierung des G-BA entspricht – der diagnostische und therapeutische Nutzen des pharmakogenetischen Screenings bei an Schizophrenie erstmalig Erkrankten sowie deren medizinische Notwendigkeit anhand der aktuellen Evidenzlage evaluiert. Aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, gegen den verglichen werden soll, ist dabei "Standard of Care" als bisher bewährte, evidenzbasierte und leitlinienadaptierte Behandlungsmethode. Diese entspricht gemäß der VerfO G-BA der sogenannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss 14.08.2013). Im zweiten Schritt wird dann zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit auf der Datengrundlage der medizinischen Studie eine

gesundheitsökonomische Evaluation, also eine Erhebung des Ressourcenverbrauches im sogenannten „piggy-back“-Verfahren durchgeführt. Die Kosten des ermittelten Ressourcenverbrauches werden abschließend dem medizinischen Nutzen des pharmakogenetischen Screenings gegenübergestellt. Es findet also ein Vergleich von Behandlungsalternativen statt.

Schöffski führt dazu aus, dass die vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation nie die Kosten alleine betrachtet, sondern die Beziehung zwischen medizinischem Ergebnis und Kosten darstellt (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

Eine reine Kostenbetrachtung wäre hinsichtlich der Frage, ob diese diagnostische Methode die Anerkennung der Erstattungsfähigkeit durch die GKV erhält, nicht zielführend. Selbst ein Kostenvergleich zweier Optionen ist vom Aussagewert her gesehen unbefriedigend, wenn nicht auch die Effektivität, also das jeweilige medizinische Ergebnis jeder Alternative bekannt ist. Nur unter diesen Bedingungen ist eine valide Bewertung möglich und mündet in einer Entscheidung für eine optimale Ressourcenallokation.

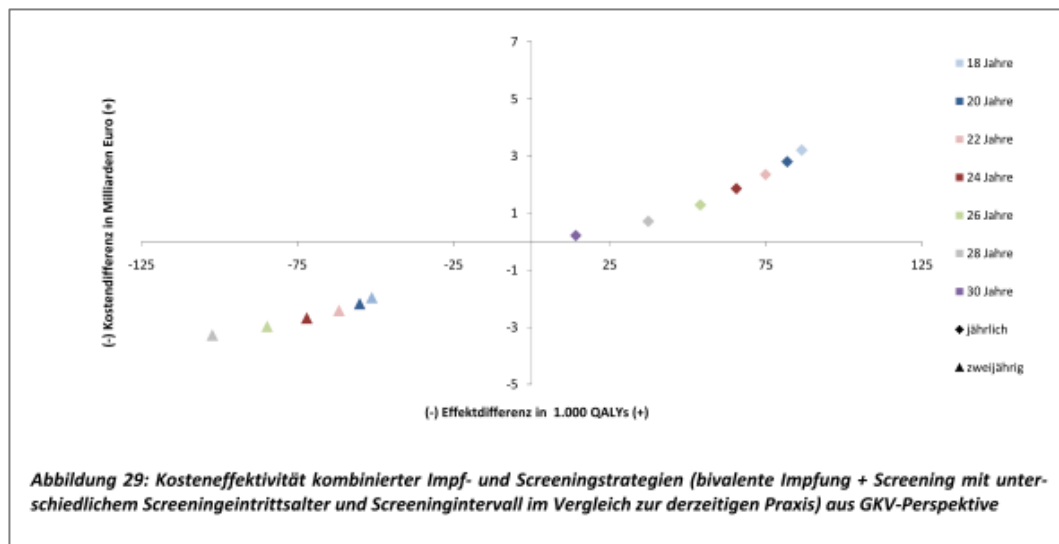


Abbildung 2: Beispiel eines Kosteneffektivitätsdiagramms (Horn et al. 2013)

Eine Entscheidungshilfe für bzw. gegen die Finanzierung einer Maßnahme in der gesetzlichen Krankenversicherung liefert Schöffski in seiner Abhandlung zu den Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen (Tab. 2). Seine Tabelle fasst somit die Feststellungen aus dem Kosteneffektivitätsdiagramm (Abb.2) zusammen (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

	mehr Kosten	gleiche Kosten	weniger Kosten
mehr Nutzen	+/-	+	+
gleicher Nutzen	-	0	+
weniger Nutzen	-	-	+/-
+ medizinische Maßnahme finanzieren - medizinische Maßnahme nicht finanzieren +/- Finanzierungsentscheidung hängt vom Kosten-Nutzenverhältnis ab 0 neutrale Finanzierungsentscheidung			

Tabelle 2: Entscheidungsregeln für eine allokativ optimale Mittelverwendung (Quelle: in Anlehnung an Rothgang et al. 2004, S. 308)

Optimale Ressourcenallokation muss aber nicht zwangsläufig das „Alles-oder-Nichts“-Prinzip verkörpern. Es existieren Bewertungsverfahren, in denen im Vergleich zum Standardverfahren bei der innovativen Methode bzw. einem Arzneimittel ein zusätzlicher Nutzen nur für eine bestimmte Patientenpopulation attestiert wurde. Somit ist auch eine eingeschränkte Erstattungsfähigkeit nur für diese Subgruppe als Resultat der Kosten-Nutzen-Bewertung denkbar und auch gängige Praxis. Einige Wirkstoffe, für die dies zutrifft, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt (Tab. 3) (Lam 2013). Als weiteres Beispiel ist unter anderem Vemurafenib zu nennen (Gemeinsamer Bundesausschuss 31.08.2012).

TABLE I: Selected examples of drugs with relevant pharmacogenomic biomarkers and context of use.

Drugs	Pharmacogenomic biomarker or variant allele	Response phenotype	Regulatory decision and/or clinical recommendation
Abacavir	<i>HLA-B*5701</i>	Hypersensitivity reactions	FDA and EMA warn of increased risk in patients with <i>HLA-B*5701</i> . Genetic screening recommended before starting therapy. Patients tested positive should not receive abacavir.
Azathioprine and 6-mercaptopurine	Defective <i>TPMT</i> alleles (e.g. <i>TPMT*2</i> )	Myelosuppression	Increased risk for myelotoxicity in homozygotes treated with conventional doses. FDA recommends genetic testing prior to treatment.
Carbamazepine	<i>HLA-B*1502</i>	Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN)	FDA warns of increased risk for increased risk of SJS and TEN in patients with <i>HLA-B*1502</i> . Patients from high-risk regions (e.g., Southeast Asia) should be screened for <i>HLA-B*1502</i> before starting carbamazepine.
Cetuximab and panitumumab	<i>EGFR, KRAS</i>	Efficacy	With clinical benefit limited to patients with <i>EGFR</i> -positive tumors, both chemotherapeutic drugs are indicated for <i>EGFR</i> -expressing colorectal cancer with wild-type <i>KRAS</i> . They may be ineffective in patients with tumors expressing <i>KRAS</i> mutation. Mandatory testing required.
Codeine	Duplicated or amplified <i>CYP2D6</i> alleles	CNS depression	FDA warning regarding patients who are ultrarapid metabolizers secondary to the <i>CYP2D6*2XN</i> genotype would have much higher morphine concentration, and at increased risk for CNS symptoms related to overdose, even when treated with standard doses.
Clopidogrel	Defective <i>CYP2C19</i> alleles (e.g. <i>CYP2C19*2, CYP2C19*3</i> )	Efficacy	FDA warns of possible reduced effectiveness in <i>CYP2C19</i> homozygotes.
Crizotinib	<i>ALK</i>	Efficacy	Mandatory testing required by the FDA to confirm the presence of lymphoma kinase ( <i>ALK</i> ) mutation prior to drug use.
Gefitinib	<i>EGFR</i>	Efficacy	Approved by EMA for treatment of <i>EGFR</i> -expressing tumors.
Imatinib	<i>BCR-ABL</i> translocation	Efficacy	Mandatory testing required by the FDA for confirmation of disease and selection of patients for which the drug is indicated.
Irinotecan	<i>UGT1A1*28</i>	Neutropenia	FDA recommends dosage reduction by one level in homozygotes.
Maraviroc	<i>CCR-5</i>	Efficacy	FDA and EMA approved indication is only for HIV infection with <i>CCR-5</i> -tropic-HIV-1.
Trastuzumab	<i>HER2</i>	Efficacy	FDA and EMA require mandatory testing for <i>HER2</i> -overexpressing cancers prior to treatment.
Vemurafenib	<i>BRAF V600E</i> mutation	Efficacy	FDA requires mandatory testing for the mutation prior to drug use.
Warfarin	<i>CYP2C9, VKORC1</i>	Efficacy and toxicity (bleeding)	FDA provides dose recommendations according to <i>CYP2C9</i> and <i>VKORC1</i> genotypes.

Tabelle 3: Ausgewählte Beispiele für Arzneistoffe, bei denen nur für Teilpopulationen ein klinischen Nutzen und somit ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis besteht

Die damals durch das TAB im Sachstandsbericht zur Pharmakogenetik vorgelegte Evidenzsynopse war ein Beitrag zur politischen Entscheidungsfindung im Rahmen einer notwendig erscheinenden Gendiagnostik-Gesetzgebung. Denn zweifellos ist neben dem medizinischen Benefit, den die Gendiagnostik bietet, auch wichtig, ethische Aspekte der Methodik zu berücksichtigen. Der Gesetzgeber ist dem mit Erlass des Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) vom 01. Februar 2010 nachgekommen. In § 1 erfolgt die Zweckdefinition des Gesetzes: „Zweck dieses Gesetzes ist es, die Voraussetzungen für genetische Untersuchungen und im

Rahmen genetischer Untersuchungen durchgeführte genetische Analysen sowie die Verwendung genetischer Proben und Daten zu bestimmen und eine Benachteiligung auf Grund genetischer Eigenschaften zu verhindern, um insbesondere die staatliche Verpflichtung zur Achtung und zum Schutz der Würde des Menschen und des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung zu wahren.“ (Bundesregierung 04.08.2009).

Damit ist klargestellt, dass die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes bei der Konzeptionierung der Pilotstudie neben weiteren bekannten Rechtsnormen und Leitlinien zur Durchführung klinischer und gesundheitsökonomischer Studien berücksichtigt werden müssen. Insbesondere müssen die in folgenden Paragraphen getroffenen Maßgaben Eingang in das Prüfprotokoll der Studie finden:

§ 4 (Benachteiligungsverbot), § 5 (Qualitätssicherung genetischer Analysen), § 7 (Arztvorbehalt), § 8 (Einwilligung), § 9 (Aufklärung), § 10 (Genetische Beratung), § 11 (Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen), § 12 (Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen), § 13 (Verwendung und Vernichtung genetischer Proben), § 14 (Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen) und § 23 (Richtlinien).

### **3.1. Schizophrenie**

In der Einleitung der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zur Schizophrenie aus dem Jahr 2010 ist zu lesen, dass es sich um eine schwere psychische Erkrankung handelt. Die Lebenszeitprävalenz der Weltbevölkerung, mindestens einmal im Leben an einer Schizophrenie zu erkranken, liegt bei ca. 1%. Im Vordergrund stehen dabei Krankheitssymptome wie zeitweilige, fundamentale Störungen des Denkens, der Wahrnehmung und des Erlebens mit Einschränkungen bis zum Verlust des Realitätsbezuges (Gaebel und Wölwer 2010). Der Zeitpunkt der Ersterkrankung liegt häufig zwischen dem 18. und 35. Lebensjahr, wobei auch ein frühes oder späteres Auftreten einer erstmaligen schizophrenen Episode bekannt ist (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005; Vyas und Gogtay 2012). Der Krankheitsverlauf ist durchaus heterogen: Während ca. ein Viertel bis ein Fünftel der an einer einzelnen psychotischen Episode Erkrankten durch eine entsprechende Behandlung eine vollständige psychische Genesung erfahren, sind bei den übrigen Patienten nach Remissionsphasen verschiedenster klinischer Ausprägung wiederholte Rezidive bis zur Etablierung chronisch fortschreitender Krankheitsverläufe möglich. Letzteres betrifft jedoch nur 10 bis 30 % der Erkrankten. Allerdings zeigen bis zu zwei Drittel der stationär sowie ein Drittel der ambulant therapierten Personen somatische oder psychische Komorbiditäten, welche neben der mangelnden Adhärenz und fehlenden

Krankheitseinsicht prognostisch einen ungünstigen Krankheitsverlauf fördern (Gaebel und Wölwer 2010).

Ähnliche Daten führt die S3-Praxisleitlinie Schizophrenie zu Verlauf und Prognose der Schizophrenie an. Demnach geht dem Vollbild der Erkrankung bei etwa 75% der Fälle ein unter Umständen mehrjähriges Vorstadium (initiale Prodromalphase) voraus, welches durch uncharakteristische Störungen im Bereich von Kognition, Affekt und sozialem Verhalten gekennzeichnet ist. Nach Krankheitsbeginn kommt es unter der Behandlung meist rasch zum Abklingen der ersten psychotischen Episode. Bei etwa 20% der Erkrankten ist damit eine volle Wiederherstellung der psychischen Gesundheit verbunden. Bei den übrigen 80% kommt es zu einer Remission von unterschiedlicher Qualität, von Symptombfreiheit einerseits bis hin zu einem erheblichen Maß kognitiver und sozialer Behinderung andererseits. Prognostische Faktoren, die den Verlauf der Schizophrenie ungünstig beeinflussen, sind eine familiäre Vorbelastung, d.h. psychische Erkrankungen in der Familie, männliches Geschlecht, eine lange Prodromalphase bzw. ein verzögerter Krankheitsbeginn, kognitive Dysfunktion, niedrige prämorbid Intelligenz (IQ) und Negativsymptomatik, eine schlechte prämorbid soziale Anpassung und eine fehlende stabile Partnerschaft, psychosozialer Stress und ein belastendes familiäres Klima (High-EE), Geburtskomplikationen sowie ethnischer Minderheitenstatus oder –ursprung (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005).

Die Schizophrenie stellt sich hinsichtlich der auftretenden Symptomatik, des Krankheitsverlaufes sowie der Prognose als sehr heterogene, individuelle stark differierende psychische Störung dar. Davon betroffen sind sieben Funktionsbereiche: Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Ich-Funktion, Affektivität, Antrieb und Psychomotorik. Die Symptomatik innerhalb dieser Bereiche ist dabei je nach Individuum und Krankheitsphase unterschiedlich ausgeprägt. Man unterscheidet zwischen Positiv-, Negativ- und kognitiver Symptomatik (Tab. 4). Diese sind in der Regel vergesellschaftet mit einer depressiven Symptomatik, welche aufgrund der damit verbundenen suizidalen Tendenz eine erhöhte Vigilanz und zielgerichtete Therapie erfordert (Gaebel und Wölwer 2010).

<b>Funktionsbereich</b>	<b>Beispiele für Störungen bei Schizophrenie</b>
1. Aufmerksamkeit	Konzentrationsstörungen
2. Inhaltliches Denken und formales Denken	Wahn (z. B. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn); Gedankenabreißen oder Einschleiben in den Gedankenfluss (führt oft zu Zerfahrenheit, Danebenreden oder Neologismen), Konkretismus, Assoziationslockerung
3. Ich-Funktionen	Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung
4. Wahrnehmung	Halluzinationen (insbesondere kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten und sein Verhalten sprechen)
5. Intentionalität und Antrieb	Apathie
6. Psychomotorik	Haltungstereotypen
7. Affektivität	verflachter oder inadäquater Affekt, Depression, Anhedonie (hat oft sozialen Rückzug zur Folge)

Tabelle 4: Störungen psychischer Funktionen bei schizophrenen Erkrankungen (Gaebel und Wölwer 2010)

Während einer akuten Krankheitsepisode stehen die Positivsymptome Wahn, Ich-Störungen, Halluzinationen und formale Denkstörungen, welche auch als Kernsymptome einer schizophrenen Psychose gelten und eine übersteigerte psychische Funktion ausdrücken, im Vordergrund. Anzeichen einer verminderten bis verlorenen Funktion werden hingegen als Negativsymptome bezeichnet. Zu nennen sind hier beispielsweise Affektverflachung, Antriebsstörungen, verminderte psychomotorische Funktion und abnormales Sozialverhalten. Diese bleiben oftmals nach durchlebter Akutphase weiterhin präsent. Demgegenüber ist die kognitive Symptomatik unabhängig vom Krankheitsstadium und kennzeichnend für eine eingeschränkte Fähigkeit einer selbstständigen Lebensführung sowie Berufsausbildung und – ausübung (Gaebel und Wölwer 2010).

In Deutschland erfolgt die Diagnose einer schizophrenen Psychose auf der Grundlage der hierzulande üblichen 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten zu psychischen Störungen der WHO, kurz ICD-10. Hiernach wird eine Schizophrenie diagnostiziert, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Manifestation eines Symptomes aus den Funktionsbereichen Ich-Störungen, Wahn und Stimmenhören oder zweier Symptome aus den Bereichen andere Halluzinationen, formale Denkstörungen, Psychomotorik oder Negativsymptome, jeweils für die Dauer von mindestens vier Wochen (Gaebel und Wölwer 2010).

Die Subtypen der Schizophrenie sowie weitere detaillierte Ausführungen zur Differentialdiagnostik etc. sollen hier nicht weiter erörtert werden, da diese Aspekte für die Beantwortung der Fragestellung nicht relevant sind. Bei weitergehendem Interesse wird auf die einschlägige Fachliteratur verwiesen.

Folgendes führt die S3-Praxisleitlinie zu den Therapiezielen der Schizophreniebehandlung in den verschiedenen Krankheitsabschnitten aus:

„Die Therapieziele in der Akutphase sind:

- Etablierung einer therapeutischen Beziehung
- Aufklärung über Krankheits- und Behandlungskonzepte
- Beseitigung oder Verminderung der Krankheitserscheinungen und der krankheitsbedingten Beeinträchtigung
- Verhinderung und Behandlung von Selbst- und Fremdgefährdung
- Einbeziehung von Angehörigen, Bezugspersonen und anderen Beteiligten im Einvernehmen mit den Betroffenen
- Verhinderung oder Verminderung sozialer Folgen der Erkrankung
- Motivation zur Selbsthilfe
- Vorbereitung der postakuten Stabilisierungsphase durch Einleitung rehabilitativer Maßnahmen

Therapieziele in der postakuten Stabilisierungsphase sind:

- Festigung der therapeutischen Beziehung
- Stabilisierung bei Remission und Abklingen der psychischen Symptome
- Behandlung kognitiver und sozialer Defizite sowie weiterer Negativsymptomatik
- Förderung von Partizipation, Krankheitseinsicht und Compliance
- Intensivierte Aufklärung über Krankheits- und Behandlungskonzepte
- Verstärkte Einbeziehung der Angehörigen und Bezugspersonen in Aufklärung, Rückfallprävention und Behandlung im Einvernehmen mit den Betroffenen
- Früherkennung drohender Rückfälle
- Entwicklung individueller Coping-Strategien
- Harmonisierung von Konflikten in der Familie und Umwelt
- Verständniserarbeitung der individuellen Bedeutung der Erkrankung (Sinnggebung)
- Stabilisierung und Erweiterung sozialer Kontakte
- Vorbereitung und Weiterführung rehabilitativer Maßnahmen
- Motivation zur Selbsthilfe

Therapieziele in der Remissionsphase sind:

- Aufrechterhaltung der therapeutischen Beziehung
- Ggf. Symptomsuppression
- Förderung sozialer Integration
- Rückfallprophylaxe, -früherkennung und -frühintervention
- Suizidprophylaxe



- Verbesserung der Lebensqualität
- Berufliche Rehabilitation
- Motivation zur Selbsthilfe“ (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005).

Die genannten Therapieziele der unterschiedlichen Behandlungsphasen sind aufgrund des geplanten Beobachtungszeitraumes der Pilotstudie bei der Konzeptionierung für alle relevanten Endpunkte und darauf zielende Eckdaten der Studie entsprechend zu berücksichtigen. Die Ausgestaltung der Therapie erfolgt patientenindividuell adaptiert an die jeweilige Behandlungssituation unter Maßgabe des behandelnden Arztes.

### **3.2. Pharmakogenetische Analysen**

Seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms vor mehr als zehn Jahren ist es heutzutage möglich, aufgrund der Erkenntnisse über die genetischen Informationen bei jedem Menschen nach entsprechender Untersuchung Aussagen über die Effekte einer Arzneimitteltherapie zu treffen. Neben der Pharmakogenetik lassen sich mittlerweile aber auch mittels weiterer genetischer Testverfahren Erkenntnisse zum Carrier-Status sowie zur Prävention von Erkrankungen, für die angesichts der genetischen Disposition ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht, generieren. All diese Gebiete sind Inhalt umfangreicher, sich stetig weiter entwickelnder Forschungstätigkeit und sollen hier nicht weiter betrachtet werden. Da sich die Fragestellung dieser Arbeit auf die Anwendung im medizinischen Versorgungskontext bezieht, soll hier im Sinne der Forschungsfrage nur die Pharmakogenetik betrachtet werden. Um eine Unschärfe in der Verwendung von Begrifflichkeiten zu vermeiden, wird zu nächst kurz auf den Unterschied zwischen Pharmakogenomik und Pharmakogenetik eingegangen. Dies ist erforderlich, da die beiden Begriffe international oftmals nicht einheitlich verwendet werden und daher zu Fehlinterpretationen führen können (ICH 2007).

Seit Mai 2008 ist die von der European Medicines Agency (EMA) stammende „Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, phamacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories“ in Kraft (ICH 2007).

In diesem Papier sind die Begriffe „Pharmakogenomik“ und „Pharmakogenetik“ definiert worden, um eine einheitliche Terminologie für die Arzneimittelforschung und –entwicklung sowie die Arzneimittelzulassung im Rahmen der International Conference of Harmonization (ICH) zu gewährleisten. Der Anlass für diese Festlegung stammt aus der Entwicklung, welche diese neuen Technologien in den letzten Jahren gemacht haben. So ist in der Einleitung angemerkt, dass Pharmakogenomik und Pharmakogenetik das

Potential haben, die Entdeckung, Entwicklung und die Anwendung von Arzneimitteln zu verbessern.

Gemäß EMA ist unter Pharmakogenomik die Untersuchung von Variationen der DNA- und RNA-Charakteristika hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ansprechen auf ein Arzneimittel (oder das zu erforschende Produkt) zu verstehen. Bei der Pharmakogenetik handelt es sich um eine Unterform der Pharmakogenomik, welche die Variationen in der DNA-Sequenz hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ansprechen auf ein Arzneimittel (oder das zu erforschende Produkt) erforscht. Somit konzentriert sich der Forschungszweig der Pharmakogenomik auf die Untersuchung der Ursache-Wirkungsbeziehung zwischen genetischer Variabilität, Krankheitsentwicklung und Arzneimittelwirkungen, während sich die Pharmakogenetik allein auf den Zusammenhang zwischen Unterschieden in der DNA-Sequenz (Single Nucleotid Polymorphisms (SNPs), sog. Punktmutationen in der Basenpaarfolge der DNA) und Arzneimittelwirkungen beschäftigt. Für beide Definitionen wird ergänzend angeführt, dass beide Methoden anwendbar sind für Aktivitäten im Bereich der Arzneimittelforschung und –entwicklung, auch in der klinischen Praxis. Ferner umfasst das Ansprechen auf eine Arzneimitteltherapie neben der Pharmakokinetik (ADME-Modell) auch die Pharmakodynamik, also Effekte wie Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen (ICH 2007).

Für die Art und Weise der Merkmalausprägung jedes Einzelnen sind sowohl die Gene als auch Umweltfaktoren verantwortlich (s. Abb. 3) (Arranz und Kapur 2008).

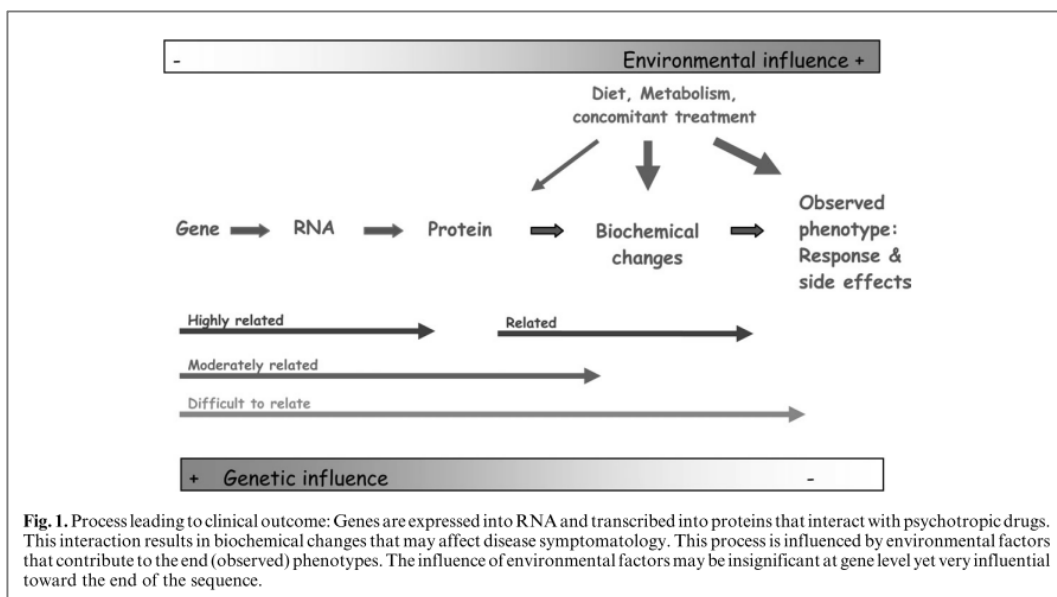


Abbildung 3: Genetische und nichtgenetische Einflussfaktoren bzgl des klinischen Outcomes (Arranz und Kapur 2008)

Wie die nachstehende Tabelle zeigt, gibt es zahlreiche Faktoren nicht-genetischen Ursprungs, die das Ansprechen auf ein Medikament beeinflussen können (Tab. 5).

Table 1. Nongenetic Factors That Influence Response to Treatment With Psychotropic Drugs		
Factors	Association	Reference
<b>Environmental</b>		
Diet	Caffeine inhibits CYP1A2 enzymes and increases plasma levels of substrates	12
	Grapefruit is a substrate of CYP3A4 and competes with substrate drugs	12
Smoking	Cigarette smoking induces CYP1A2 and rapid clearance of drug substrates	15,16,161
Concomitant treatment	Treatment with drugs competing for same substrates reduces efficacy and increases drug-induced adverse reactions	12,19
<b>Clinical</b>		
BPRS	Improvement in BPRS during first 2 wk predicts longer term treatment response	36
DUP	Longer DUP predicts poor response and longer time to respond	20-26
Age of onset	Earlier age of onset predicts poor response	20,28,32
Symptom severity	Lower severity of general psychopathology, positive, and disorganized symptoms at baseline associated with lesser likelihood of response in first episode patients	20,162
	Negative symptoms predict poor response to antipsychotic treatment	27
	Severe negative symptoms predict good response to clozapine	28,28
	Higher depression scores predict lower remission and poorer response to antidepressants	25,29,30,31
	Severely depressed patients respond better to lithium	34
Rapid cycling	Bipolar patients show poorer response to long-term treatment	163
EPS	Presence of EPS predicts poorer response to neuroleptics	24,26,31,162
	Presence of EPS in previous treatment predicts good response to clozapine	32,164
ADHD	Presence of ADHD in children with bipolar disorder predicts poorer response	35
Obstetric complications	Poorer response to antipsychotic treatment	24,33
Weight gain	Predicts long-term response to clozapine	165
<b>Demographic</b>		
Gender	Gender differences in treatment outcome, side effect severity, and frequency	26,29,32,37-40
	Female gender show greater risk of relapse after antidepressant treatment	29
Family history	Patients with family history show poorer response to psychotropic drugs	41,166
Sociodemographic	Patients living with partners respond better to antidepressant treatment	43,44
Paternal care	Low levels of paternal care associated with poor response to antidepressants	45
Level of education	Lower levels of education predicts poor response to antidepressants	44,46
Ethnicity	Differences in dose requirements and level of response in different ethnic groups	48,167,168

*Note:* CYP, cytochrome P450; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; DUP, duration of untreated psychosis; EPS, extrapyramidal side effects; ADHD, attention deficit/hyperactivity disorder.

Tabelle 5: Nichtgenetische Faktoren mit Einfluss auf das Ansprechen einer antipsychotischen Arzneimitteltherapie (vgl. Tab. 1, Arranz und Kapur 2008)

Hierin liegt auch ein großer Kritikpunkt hinsichtlich des Informationsgehaltes, der Notwendigkeit und der therapeutischen Konsequenz einer Anwendung pharmakogenetischer Tests in der Arzneimitteltherapie.

Dennoch lassen sich mit Kenntnis der vorliegenden SNPs durch Abgleich der Forschungsergebnisse auf diesem Gebiet die Effekte einer Wirkstofftherapie für jeden einzelnen Patienten beurteilen. So kann man mit dem Wissen, dass ein Patient einen Wirkstoff besonders schnell (URM, Ultra Rapid Metabolizer), normal (EM, Extensive Metabolizer; wie der Bevölkerungsdurchschnitt), oder langsamer (IM, Intermediate Metabolizer) bzw. besonders langsam metabolisiert (PM, Poor Metabolizer), die Dosierung des Arzneistoffes so wählen, dass der Patient den größtmöglich Nutzen einer Arzneimitteltherapie bei gleichzeitig möglichst geringen Nebenwirkungen erfährt. Entscheidend ist bei der Dosisoptimierung auch die Pharmakokinetik der einzusetzenden

Substanz, also ob sie bereits pharmakologisch aktiv ist, es sich um ein Prodrug handelt und ob die Metabolite ebenfalls pharmakologisch aktiv sind (EMA/CHMP 01.08.2012).

Diese Überlegungen betreffen nicht nur die CYP-Enzyme der Leber, sondern auch die Transportproteine. Deren Anzahl und Funktionsfähigkeit tragen ebenfalls entscheidend dazu bei, ob ein Wirkstoff bei einem Patienten zu einer gewünschten Wirkung führt oder nicht. So kann beispielweise eine Überexpression der Effluxpumpe P-gp oder deren erhöhte Funktionsfähigkeit bewirken, dass für Wirkstoffe, die Substrate dieser Pumpe sind, keine ausreichenden Wirkstoffspiegel erreicht werden. Somit ist der gewünschte klinische Effekt oftmals nicht zu beobachten.

Aktuell sind für folgende Gene SNPs und deren Effekte auf die Pharmakokinetik, zum Teil auch auf die Pharmakodynamik von Arzneistoffen bekannt und in der klinischen Praxis per Gentestung nachweisbar (humatrix AG 2013):

- ABCB1-Gen; 7q21.12 (5 SNPs)
- ABCG2-Gen; 4q22-q23 (3 SNPs)
- ADRB1-Gen; 10q24-q26 (2 SNPs)
- ATM-Gen; 11q22-q23 (1 SNP)
- COMT-Gen; 22q11.21 (4 SNPs)
- COQ2-Gen; 4q21.23 (2 SNPs)
- CYP1A2-Gen; 15q24.1 (2 SNPs)
- CYP2B6-Gen; 19q13.2 (5 SNPs)
- CYP2C8-Gen; 10q24.1 (3 SNPs)
- CYP2C9-Gen; 10q24.1 (6 SNPs)
- CYP2C19-Gen; 10q24 (4 SNPs)
- CYP2D6-Gen; 22q13.1 (13 SNPs)
- CYP3A4-Gen; 7q21.1 (2 SNPs)
- CYP3A5-Gen; 7q21.1 (1 SNP)
- FLOT1-Gen; 6q21.3 (1 SNP)
- GNB3-Gen; 12p13 (1 SNP)
- HCP5-Gen; 6p21.3 (1 SNP)
- HMGCR-Gen; 5q13.3-q14 (3 SNPs)
- HTR2A-Gen; 13q14-q21 (4 SNPs)
- IL28B-Gen; 19q13.13 (2 SNPs)
- ITPA-Gen; 20p (1 SNP)
- MTRNR1-Gen; Mitochondriale DNA (3 SNPs)
- NAT2-Gen; 8p22 (3 SNPs)
- OPRM1-Gen; 6q24-q25 (1 SNP)
- P2RY12-Gen; 3q24-q25 (1 SNP)
- SLC19A1-Gen; 21q22.3 (1 SNP)
- SLCO1B1-Gen; 12p12 (4 SNPs)
- TPMT-Gen; 6q22.3 (5 SNPs)
- VKORC1-Gen; 16p11.2 (6 SNPs)

Hinsichtlich ihres Einflusses auf die Pharmakokinetik der Antipsychotika sind dabei Mutationen der Gene ABCB1, COMT, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 und HTR2A von besonderer Bedeutung (Gerretsen et al. 2009; Plesnicar 2010; Wiedemann 2011; Zhang und Malhotra 2011). Darüber hinaus bewirken SNPs weiterer Gene im Bereich der metabolisierenden Enzyme und der Transportproteine pharmakokinetische Veränderungen. Jedoch ist die Evidenz bezüglich ihrer klinischen Relevanz nicht so eindeutig wie bei den zuvor genannten Variationen. Die Merkmalausprägungen durch SNPs sind so zahlreich, dass letztlich Datenbanken und weitere Forschungstätigkeiten notwendig sind, um zukünftig weitere therapierelevante Effekte so realitätsnah wie möglich vorhersagen zu können.

Folgende Datenbanken sind Beispiele für Quellen, welche Informationen zur Pharmakogenomik bzw. Pharmakogenetik enthalten und öffentlich über das Internet zugänglich sind (Kilimann 2013):

- Genetics Home Reference (GHR) mit allgemeinen Informationen zur Humangenetik sowie genetischen Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Genen und Chromosomen (<http://www.ghr.nlm.nih.gov>)
- Hugo Gene Nomenclature Committee (HGNC) bietet eine Darstellung der einheitlichen Nomenklatur für humane Gene sowie Zugang zu naturwissenschaftlichen Datenbanken des entsprechenden Gens. (<http://www.genenames.org>)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) mit allgemeinen Informationen zum Gen und Zusammenhänge von Genvarianten mit bestimmten Erkrankungen. (<http://www.omim.org>)
- Ensembl Genome Browser (Ensembl) liefert spezielle Informationen zu Genen und Genvarianten. (<http://www.ensembl.org>)
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) bietet Zugang zu naturwissenschaftlichen Datenbanken mit biomedizinischen und genomischen Informationen. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)
- Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) enthält Informationen über den Einfluss von Genen und ihren Varianten auf Wirkung und unerwünschte Wirkung von Medikamenten, sowie deren Zusammenhang mit bestimmten Krankheitsbildern. (<http://www.pharmgkb.org>)

Die praktische Anwendung der personalisierten Medizin kann zukünftig zu einer für jeden Patienten maßgeschneiderten Arzneimitteltherapie mit einem äußerst effektiven Nutzen-Risiko-Verhältnis führen. Dies bedeutet schlussendlich, dass trotz zunächst höherer Ausgaben für die Genomuntersuchung langfristig Kosten gesenkt werden können, da

weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen, geringere Polypharmazieraten, erhöhte Patient compliance und –adhärenz sowie sinkende Krankenhauseinweisungen aufgrund Fehldosierungen und UAWs zu erwarten sind.

Bisher ist der Wechsel der antipsychotischen Medikation beim Vorliegen einer unbehandelt wahrscheinlich zum Therapieabbruch führenden unerwünschten Arzneimittelwirkung, wie z.B. bei Gewichtszunahme und metabolischem Syndrom, gängige Praxis. Die therapeutische Intervention besteht in der Regel aus der Umstellung auf ein Antipsychotikum, welches ein geringeres Potential für die vorherrschende Nebenwirkung aufweist (Mukundan A 2010). Jedoch kann möglicherweise die Verwendung prädiktiver pharmakogenetischer Testverfahren hier zukünftig eine Alternative zu bisher etablierten Therapiestrategien bieten (Reynolds 2012). Auch lassen sich Kosten einsparen, indem aufgrund der vorliegenden Genominformationen auf wirkungslose Therapien verzichtet werden kann. Diesen Effekt habe ich selbst während meiner klinischen Tätigkeit beobachten können.

In der Arzneistoffentwicklung finden Pharmakogenomik und -genetik seit mehreren Jahren Berücksichtigung. So behandelt die „Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products“ der EMA den Einfluss der Pharmakogenetik auf die Pharmakokinetik. Sie gibt Empfehlungen für die Datenerhebung dieser Zusammenhänge im Rahmen der Arzneistoffentwicklung und Arzneimittelzulassung. Erläutert wird, dass die interindividuelle genetische Variabilität, welche neben anderen Faktoren die Wirksamkeit, aber auch die Nebenwirkungen einer Arzneimittelbehandlung beeinflusst, nicht für jeden Arzneistoff gleich bedeutsam ist. Das größte Wissen über die Auswirkungen genetischer Faktoren besteht zurzeit im Bereich des Arzneistoffmetabolismus. Hier unterscheidet man hinsichtlich der Pharmakokinetik die Phasen Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion, auch als ADME-Modell bekannt. Genetische Variationen der Arzneistoffe metabolisierenden Enzyme des Cytochrom P450-Systems sowie der an den übrigen Phasen des ADME-Modells beteiligten Transporter beeinflussen die Plasmaspiegel der Wirkstoffe selbst, aber auch ihrer Stoffwechselprodukte. Die genetischen Variationen, also das Vorhandensein unterschiedlicher Genotypen, führt zu Ausprägung verschiedener Phänotypen. Insbesondere im Bereich des Leberstoffwechsels sind für die Phase I- und Phase II-Enzyme (Cytochrom P450-Enzyme und Transferasen) folgende Phänotypen bekannt (EMA/CHMP 01.08.2012):

- Extensive Metabolizer (EM) mit der genetischen Ausstattung des „Wildtypes“ und somit einer „normalen“ Metabolisierungskapazität,

- Ultrarapid Metabolizer (UM) mit beschleunigtem Metabolismus aufgrund zahlreicher aktiver Allele,
- Intermediate Metabolizer (IM) mit reduziertem Metabolismus aufgrund nur einer Kopie eines aktiven Gens (Mihaljević-Peles et al. 2010)
- Poor Metabolizer (PM) mit deutlich reduziertem oder fehlendem Metabolismus aufgrund von Genmutationen oder –deletionen.

Auch existieren bedeutsame Unterschiede in Allelen und Genotyp-Häufigkeit zwischen den ethnischen Gruppen (Mihaljević-Peles et al. 2010).

Für Antipsychotika, von denen ein Großteil beispielsweise über CYP2D6 verstoffwechselt wird, sind in Abhängigkeit vom jeweils vorliegenden Polymorphismus Plasmaspiegelschwankungen der Wirkstoffe um das 5- bis 20fache beschrieben worden. Je nachdem, ob der Wirkstoff eine bereits wirksame Muttersubstanz oder ein Prodrug, jeweils mit oder ohne aktive Metaboliten, darstellt, kommt es in Kombination mit dem individuellen Phänotypen des zu behandelnden Patienten (URM, EM, IM, PM) zu differierenden therapeutischen Effekten. Somit ist von toxischen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen, verursacht durch oberhalb der therapeutischen Breite liegende Plasmakonzentrationen aktiver Substanzen bzw. Metabolite, bis zur Wirkungslosigkeit aufgrund von Plasmaspiegeln unterhalb der minimalen therapeutischen Wirkstoffkonzentration jede Möglichkeit denkbar (EMA/CHMP 01.08.2012).

### **3.3. Ist-Zustand und Analyse notwendiger Voraussetzungen/ Methodenentwicklung**

„Behandlungsziel ist der von Krankheitssymptomen weitgehend freie, zu selbstbestimmter Lebensführung fähige, therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägende Patient. Hierfür ist die Erstellung eines Gesamtbehandlungsplanes unter Partizipation der Betroffenen und aller am Behandlungsprozess Beteiligten, eine Zusammenarbeit mit Angehörigen, die Koordination und Kooperation der Behandlungsinstitutionen und der Einbezug des nichtprofessionellen Hilfe- und Selbsthilfesystems notwendig. Alle Behandlungsschritte sollten in diesen Gesamtbehandlungsplan integriert werden sowie individuell und phasenspezifisch im Rahmen einer multiprofessionellen und möglichst wohnortnahen Behandlung abgestimmt werden. Eine Erleichterung des Zugangs zum Hilfesystem für die Betroffenen sowie eine Ressourcenkoordination im psychiatrisch-psychotherapeutischen und allgemeinen Gesundheitswesen ist notwendig.“ (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005)

Das in der S3-Praxisleitlinie beschriebene Behandlungsziel macht klar, dass die Schizophrenie eine schwerwiegende psychische Erkrankung ist, welche einer äußerst komplexen, multiprofessionellen und schnittstellenübergreifenden Therapie bedarf. Die hier deklarierte Forderung nach einem wohnortnahen, multifokalen und integrativen Behandlungskonzept, erleichtertem Zugang zu Hilfesystemen und einer Ressourcenkoordination im psychiatrisch-psychotherapeutischen und allgemeinen Gesundheitswesen zeigt die notwendigen Grundvoraussetzungen für eine auch langfristig effektive Behandlung der Schizophrenie auf (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Effektiv bedeutet zunächst eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Als Konsequenz lässt sich daraus für die gesetzliche Krankenversicherung ein finanzieller Nutzen ableiten. Denn das Erzielen eines stabilen oder verbesserten Krankheitszustandes bedeutet beispielsweise, dass es weniger häufiger zu stationären Einweisungen aufgrund einer Exazerbation im Krankheitsverlauf, also dem Auftreten einer akuten Episode der Schizophrenie kommt. So stellten Hong et al. bereits 2009 in einer Untersuchung zu den Kosten von Rückfällen bei Schizophrenie-Patienten in der europäischen SOHO-Studie fest, dass die Kosten für Patienten mit einem Rückfall innerhalb von drei Jahren doppelt so hoch sind wie bei denjenigen ohne Rückfall (14.055 £ vs. 7417 £). Dabei sind 61% der Kostendifferenz auf den Krankenhausaufenthalt zurückzuführen (Hong et al. 2009). In der im gleichen Jahr erschienen Veröffentlichung von Konnopka et al. werden die Kosten der Schizophrenie in Deutschland angegeben. Diese belaufen sich, angepasst an die Inflationsrate von 2007, für einen Betrachtungszeitraum von ca. 20 Jahren (Ende 2002) auf rund 14.000 bis 18.000 € pro Patient und Jahr. Die Autoren verweisen darauf, dass die Behandlungskosten Änderungen in der Verteilung über die einzelnen Kostensektoren im Gesundheitssystem zeigen, ohne dass bedeutende Anstiege zu verzeichnen wären. Zusätzlich sind hier als privat zu zahlender Eigenanteil 950 bis 1.700 € genannt. Die indirekten Kosten, basierend auf dem Humankapitalansatz, liegen laut Autoren bei 25.000 bis 30.000 €, hauptsächlich hervorgerufen durch vorzeitige Verrentung und Arbeitslosigkeit (Konnopka et al. 2009). Diese Daten geben einen deutlichen Hinweis auf wesentliche Kostentreiber innerhalb der Finanzierung der Schizophrenie. So scheinen stationäre Aufenthalte im Bereich der direkten Kosten, bei den indirekten Kosten Renten- und Krankengeldzahlungen bei gleichzeitigen Einnahmedefiziten auf der Seite der Sozialabgaben die großen Ausgabenanteile der Kostenlast zu sein. Ebenso merken Zeidler et al. über die Kosten der Schizophrenie in Deutschland aus Sicht der GKV an, dass eine Vielzahl von Studien die Krankenhausaufenthalte als Kostentreiber identifiziert haben. Die Autoren selbst weisen dies ebenfalls in ihrer Studie durch eine Vergleich von



schizophrenen Patienten mit stabilem und instabilem Krankheitsverlauf nach: Im Jahr 2006 betragen die Schizophrenie-spezifischen Kosten der stabilen Patienten nur rund 15% der für die instabilen Patienten registrierten Kosten (1605 € vs. 12864 €). Bei den Gesamtkosten zeigte sich ein etwa vierfach höherer Betrag für die instabilen Patienten (16824 € vs. 4029 €) (Zeidler et al. 2012). Wie Hong et al. (Hong et al. 2009) identifizierten auch Zeidler et al. bei den instabilen Patienten die Kosten der Krankenhausbehandlung als wesentlichen Kostenfaktor. Parallel dazu untersuchten die Wissenschaftler in dieser Studie, welche Variablen eine Vorhersage zur Wahrscheinlichkeit eines Krankenhausaufenthaltes ermöglichen. Als die Wahrscheinlichkeit eines stationären Aufenthaltes erhöhenden Variablen wurden weibliches Geschlecht, mindestens eine Rehabilitationsmaßnahme, mindestens ein Krankenhausaufenthalt im Vorjahr sowie die Doppeldiagnose Substanzmissbrauch festgestellt. Demgegenüber hatten kontinuierlich medikamentös therapierte ältere Patienten sowie solche mit einer erhöhten Anzahl von Arztbesuchen ein geringeres Risiko. Die Autoren empfehlen, diese Variablen in der klinischen Praxis anzuwenden, um Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt zu identifizieren. Das erklärte Ziel dieser Untersuchung war eine präzise Bestimmung des Verbrauchs derjenigen Ressourcen, welche aus der Perspektive der GKV relevant sind (Zeidler et al. 2012).

Genau hier knüpft die Fragestellung dieser Masterarbeit an. Falls aus wissenschaftlichen Untersuchungen hervorgeht, welche Parameter in welcher Höhe zu einem aus GKV-Sicht relevanten Ressourcenverbrauch führen, kann dann eine Therapieoptimierung mittels pharmakogenetischen Screenings einen günstigeren Krankheitsverlauf und als Folge eine Minimierung der Versicherungsausgaben erzielen?

Zunächst stellt sich die Frage nach dem Ist-Zustand der Gesundheitsversorgung psychisch kranken Menschen in Deutschland. Eine Reihe von rechtlichen Normen, wie z.B. die landesrechtlichen „Gesetze für psychisch Kranke“ (PSychKGs) (Landesregierung NRW 17.12.1999), die Psychiatrie-Personalverordnung (Psych-PV) (Bundesregierung 26.09.1994) oder auch die §§ 63, 64 ff. StGB (Bundesregierung 04.07.2013), § 126a StPO (Bundesregierung 20.06.2013) und die Maßregelvollzugsgesetze der Länder (Landesregierung NRW 15.06.1999), regeln neben den Ausführungen des SGB V die Grundlagen des psychiatrischen Versorgungsumfangs. Da hier der Aspekt der Erstattungsfähigkeit medizinischer Leistungen betrachtet werden soll, wird auf die übrigen Rechtsnormen außerhalb der Regelungen des SGB V nicht eingegangen.

Die medizinische Behandlung und Betreuung psychisch kranker Menschen und somit auch an Schizophrenie erkrankten Personen erfolgt sowohl ambulant als auch stationär. Die Wahl der Versorgungsform ist dabei abhängig vom Ausmaß und Schweregrad sowie vom Verlauf der psychischen Erkrankung. In § 27 SGB V ist der Anspruch und Umfang der Krankenbehandlung gesetzlich krankenversicherter Personen definiert. In Absatz 1 weist der Gesetzgeber darauf hin, dass bei der Krankenbehandlung den besonderen Bedürfnissen psychisch Kranker Rechnung zu tragen ist, insbesondere bei der Versorgung mit Heilmitteln und bei der medizinischen Rehabilitation (Bundesregierung 14.01.2013). Diese Formulierung zeigt den besonderen Stellenwert psychischer Erkrankungen in der gesetzlichen Krankenversorgung und somit auch in der Krankenversicherung. Erkennbar wird dies bei der Schizophrenie als „schwerwiegende psychische Erkrankung“ (Gaebel und Wölwer 2010) daran, dass das Behandlungsziel der von Krankheitssymptomen weitgehend freie, zu selbstbestimmter Lebensführung fähige, therapeutische Maßnahmen in Kenntnis von Nutzen und Risiken abwägende Patient ist (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Das bedeutet nichts anderes, als dass die Fähigkeit der Betroffenen zu einer eigenständigen Lebensführung sowie Teilhabe am Sozialleben und der Arbeitswelt oftmals stark eingeschränkt ist, so dass sie von außen auf Unterstützung verschiedenster Art angewiesen sind. Dieser Umstand wird auch im SGB V berücksichtigt. So hat die Gesundheitspolitik mit dem § 118 SGB V psychiatrischen Krankenhäusern sowie Allgemeinkrankenhäusern mit selbständigen, fachärztlich geleiteten psychiatrischen Abteilungen mit regionaler Versorgungsverpflichtung die Möglichkeit zur ambulanten psychiatrischen und psychotherapeutischen Versorgung der Versicherten über das Betreiben von psychiatrischen Institutsambulanzen eingeräumt. Diese Versorgungsform füllt die Lücke zwischen der klassischen ambulanten Behandlung durch niedergelassene Vertragsärzte und der stationären Behandlung in entsprechend fachlich ausgerichteten Kliniken. Der Gesetzgeber hat zwei Situationen formuliert, in denen die Versorgung psychisch kranker Menschen in den Institutsambulanzen als erforderlich eingestuft wird. Demnach besteht eine Behandlungserfordernis aufgrund der Art, Schwere oder Dauer der Erkrankung und/oder wegen zu großer Entfernung zu geeigneten Ärzten. Die Behandlung schizophrener Patienten erfolgt unabhängig von der jeweiligen Versorgungsform multiprofessionell (Bundesregierung 14.01.2013). Näheres zum Gesamttherapiekonzept der Schizophrenie ist der S3-Praxisleitlinie oder vergleichbaren Quellen zu entnehmen. Die soeben geschilderte Versorgungssituation spiegelt also den „Standard of Care“ wider. Dazu ist aus meiner Sicht noch eine Bemerkung wichtig: In der jetzigen Form wird eine einheitliche, also über die Sektorengrenzen hinausgehende, aus klinisch-pharmazeutischen Gesichtspunkten optimierte Arzneimitteltherapie praktisch nicht

umgesetzt. Gleichwohl ist sie theoretisch denkbar. Wo befinden sich also die Hürden für die Kontinuität einer patientenorientierten medikamentösen Versorgung, welche die Compliance und Adhärenz der Patienten und Arzneimitteltherapiesicherheit durch oftmals unnötige Wechsel, zusätzliche Verordnungen oder Streichungen von Medikamenten gefährden?

Sicherlich bestehen krankheitsunabhängige intersektorale Hindernisse in der allgemeinen medizinischen Behandlung wie auch speziell in der Arzneimitteltherapie. Der Teil II des Sondergutachtens 2012 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen beschäftigt sich mit den Problemen eines unzureichenden Schnittstellenmanagements zwischen ambulantem und stationärem Sektor. Hierzu konstatiert der Sachverständigenrat, dass insbesondere chronisch erkrankte und multimorbide Patienten aufgrund häufiger Wechsel zwischen ambulanter und stationärer Behandlung von diesen Hindernissen betroffen sind. Ebenso sei die Arzneimittelversorgung an der Sektorengrenze unzureichend (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012). Mit diesen Schwierigkeiten hatte auch ich während meiner Tätigkeit als Krankenhausapothekerin in der Versorgung psychisch kranker Menschen beinahe täglich Kontakt. Von dieser Problemstellung sind also auch Patienten, bei denen eine Schizophrenie vorliegt, betroffen. Erschwerend mag hier noch hinzukommen, dass die Betroffenen oftmals krankheitsbedingt eine Therapienotwendigkeit nicht einsehen und daher auch nicht zur Mitarbeit bereit sind (Gaebel und Wölwer 2010). Dies kann zu einer Forcierung der Schnittstellenproblematik führen.

Im Sondergutachten 2012 wird geprüft, ob und wie weitreichend die Anwendung von Informations- und Kommunikationstechnologien die Schnittstellenhürde im Hinblick auf die Durchführung eines multidisziplinären Entlassmanagements zu überwinden vermag. Nach Ansicht des Sachverständigenrates stellt vor allem die Schnittstelle zwischen stationärem und ambulantem Sektor ein „großes Risikopotenzial für Ineffizienzen und Wohlfahrtsverluste“ dar. Ziel muss daher eine Optimierung der Koordination und Integration der beiden Versorgungsformen sein. Aus diesem Fazit generiert der Rat einige Empfehlungen zur Sicherstellung der intersektoralen Versorgungskontinuität, welche im Detail im Sondergutachten 2012 nachzulesen sind (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012).

Bereits im Vorfeld zu dem genannten Sondergutachten hat der Gesetzgeber die Akteure des Gesundheitswesens per Gesetz zur Vermeidung von Schnittstellenproblemen verpflichtet. Dies erfolgte durch den Erlass des Gesetzes zur Stärkung des Wettbewerbs

in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) im Jahr 2007 (Bundesregierung 28.03.2007) und des Gesetzes zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-VStG) im Jahr 2011 (Bundesregierung 27.12.2011). Diese gesetzlichen Vorgaben fanden ebenfalls Eingang in das SGB V, welches nun Regelungen zum Recht der Patienten auf ein Versorgungsmanagement (§ 11 Abs. 4 SGB V) und ein Entlassmanagement (§ 39 Abs. 1 SGB V) enthält (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012). Ich stimme dem Sachverständigenrat zu, dass damit nun wichtige Voraussetzungen geschaffen worden sind, um die Problematik der Schnittstellenversorgung anzugehen. Jedoch ist man meiner Ansicht nach von einer Problembhebung weit entfernt. Und auch das Potential einer erheblichen Verringerung der Hindernisse lässt aus meiner Sicht an vielen Stellen zu wünschen übrig (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012). Zurzeit sehe ich am ehesten Verbesserungschancen in dem Ausbau der intersektoralen Kommunikations- und Informationsübermittlung im Rahmen einer interdisziplinären Kooperation aller am Behandlungsprozess beteiligten Berufsgruppen. An dieser Stelle zeigen sich die Vorder- und Kehrseite der Medaille, welche man bei der Konzeptionierung der Pilotstudie zu betrachten hat. Die Vorderseite glänzt golden, wenn man darüber sinniert, welchen relevanten klinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen die Integration patientenindividueller pharmakogenetischer Daten in die intersektorale Kommunikations- und Informationsübermittlung haben kann. Aufgrund der optimierten individuellen Arzneimitteltherapie wäre sicherlich eine Verbesserung des klinischen Outcomes hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zu erwarten. In der Praxis findet dies z. B. Ausdruck in einer reduzierten Häufigkeit stationärer Aufenthalte, geringeren Ausgaben für die Therapie von unerwünschten Ereignissen sowie in einer geringeren Anzahl krankheitsbedingter Ausfallzeiten. Alle genannten Posten gehören aus Sicht der Kostenträger zu betriebswirtschaftlich bedeutsamen direkten und indirekten Kosten, so dass merkliche Kosteneinsparungen bei gleichzeitig relevantem Nutzen hier ein durchaus attraktives Ziel darstellen. Dies befähigt die Kostenträger zu einer strategisch günstigen Positionierung im Preis- und Qualitätswettbewerb. (Detaillierte Darstellung dazu in Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012, Kapitel 2.5, S. 28f.) Auf der Kehrseite der Medaille sind dem gesamten Vorhaben aktuell deutliche Grenzen gesetzt. Die Limitationen liegen meinem Erachten nach neben der schon dargestellten Problematik der Schnittstellenversorgung unter anderem in folgenden Bereichen:

### **3.3.1. Elektronische Gesundheitskarte (eGK)**

Der Nutzen der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) als kontinuierlich verfügbares Informationsmedium für patientenrelevante Daten ist noch nicht abschließend evaluiert. Unter anderem scheitert dies meiner Meinung nach zurzeit auch an der mangelnden Kooperationsbereitschaft der beteiligten Berufsgruppen sowie an den verfügbaren Systemvoraussetzungen. Der Sachverständigenrat stuft die eGK durchaus als Medium für die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit ein. Er gibt sich aber hinsichtlich Empfehlungen zur weitergehenden Anwendung zurückhaltend, bis das Ausmaß der Verbesserungen der sektorenübergreifenden Behandlungsqualität bezüglich patientenrelevanter Outcome-Parameter durch den Einsatz der eGK ausreichend evaluiert wurde (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012). Zum anderen müssen auch datenschutzrechtliche Beschränkungen sowie die Notwendigkeit der Einwilligung der Patienten in die Datennutzung berücksichtigt werden. Insbesondere der Aspekt der Patienteneinwilligung könnte vor dem Hintergrund der krankheitsbedingt vielfach reduzierten Krankheitseinsicht und Kooperationsbereitschaft der Betroffenen eine größere Schwierigkeit bedeuten. Das Beibehalten der papiergebundenen Kommunikation ist hinsichtlich der angestrebten Optimierung des Informationsflusses und der Kommunikation wenig hilfreich und wird von der Gesundheitspolitik auch nicht angestrebt (siehe dazu Bundesregierung 14.01.2013, § 67 Elektronische Kommunikation sowie § 68 Finanzierung einer persönlichen elektronischen Gesundheitsakte).

### **3.3.2. Ethische Aspekte**

Darüber hinaus dürfen auch ethische Fragestellungen nicht unberücksichtigt bleiben. Zwar hat die deutsche Gesetzgebung mit dem Gendiagnostik-Gesetz eine Rechtsgrundlage geschaffen, die dem Missbrauch genetischen Datenmaterials vorbeugen soll. Dennoch müssen die Patienten über das Ausmaß und die persönliche Bedeutung dieser Informationen aufgeklärt werden. Diese Technologie befindet sich erst am Anfang der Entwicklung und der gesellschaftliche Umgang mit genetischen Informationen kann nicht präzise vorhergesagt werden. Darauf verweisen auch Hoge und Appelbaum in ihrer Arbeit (Hoge und Appelbaum 2012). Weiter führen die beiden Autoren aus, dass die Anwendung genetischer Tests in der Praxis sich unter ethischen Gesichtspunkten auf den Prozess der Entscheidungsfindung durch den informierten Patienten konzentriert. Somit kommt den Ärzten die entscheidende Rolle zu, Nutzen und Risiken genetischer Tests mit den Betroffenen zu diskutieren. Dies stellt zweifellos einen Prozess dar, der im Einzelfall von zahlreichen Faktoren beeinflusst wird (Hoge und

Appelbaum 2012). Aktuell ist die Datenlage hinsichtlich der Korrelation zwischen einzelnen Genen und psychiatrischen Erkrankungen nicht eindeutig. Für die Schizophrenie schwanken die publizierten Angaben zu Odds Ratios zwischen 1,1 und 1,6, einige Quellen liefern sogar noch höhere Zahlen (Hoge und Appelbaum 2012). So nützlich genetisches Datenmaterial in der Medizin für eine effektive individualisierte Therapie auch sein kann, müssen sich die Patienten auch über die negativen Auswirkungen solcher Tests bewusst sein. Sie erfahren unter Umständen Fakten über Risiken möglicher lebensbeeinträchtigender Erkrankungen bei sich persönlich oder auch prognostische Aussagen zu ihren direkten Verwandten, welche aufgrund aktueller ungünstiger Prognosen zu psychischen Veränderungen wie Angst oder Depression führen können. Ferner ist zu berücksichtigen, dass sich im Laufe der weiterführenden Forschung Aussagen zu genetischen Varianten, welche zurzeit mit geringen oder hohen Risiken verknüpft sind, auch in entgegengesetzte Richtungen entwickeln können (Hoge und Appelbaum 2012). Vor diesem Hintergrund soll sich die genetische Testung in der Pilotstudie auf die Analyse pharmakogenetischer Daten beschränken, zumal Fragestellungen der Prävention und Früherkennung einer Schizophrenie hier explizit nicht behandelt werden.

### **3.3.3. Fachkenntnisse**

Eine weitere Begrenzung ergibt sich aus der fachlichen Expertise der medizinischen Berufsgruppen. Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag hat bereits 2005 angemerkt: „Erwartet wird allgemein, dass sich im Falle einer weitgehenden Nutzung pharmakogenetischer Arzneimittel und Diagnostika erhebliche Anforderungen an die Qualifikation des medizinischen Personals ergeben.“ (Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag 2005). Zum aktuellen Zeitpunkt ist die flächendeckende Qualifikation offensichtlich nach wie vor unzureichend. Man beobachtet allgemein eher mangelnde pharmakogenetische Kenntnisse der an der Arzneimitteltherapie beteiligten medizinischen Berufsgruppen. Dies bestätigt unter anderem eine aktuelle Untersuchung von Formea et al., welche sich mit der Entwicklung und Evaluation eines Lernprogrammes für Pharmakogenomik für die Zielgruppe der Apotheker in den USA befasst. Es wurden sowohl Klinikapotheker als auch Apotheker aus öffentlichen Apotheken in das Schulungsprogramm eingeschlossen. Der Wissensstand der Teilnehmer wurde zu Beginn des Programms sowie nach zwei Monaten getestet. Dabei zeigte sich zwar ein positives und signifikantes Schulungsergebnis, welches jedoch bezüglich der Nachhaltigkeit der Ausbildungsziele und –inhalte begrenzte Wirkung hatte. Das lässt die Autoren zu dem Schluss kommen, dass weitere Investitionen in die Pharmakogenomik-Ausbildung von Pharmazeuten

erforderlich ist, um deren Wissen und Kompetenz in dieser aufstrebenden Therapieoption zu verbessern (Formea et al. 2013). Den Apothekern als Arzneimittel-Spezialisten kommt eine besondere Bedeutung zu, wenn es um die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Arzneimitteltherapie vor dem Hintergrund vorliegender genetischer Informationen eines/r Patienten/in geht. Im Rahmen der Arzneimitteltherapiesicherheit bieten sie eine wertvolle Unterstützung des Arztes bei der Auswertung und Optimierung der Arzneitherapie. Daher ist es auch bei der Konzeptionierung der Pilotstudie erforderlich, entsprechende Schulungsmaßnahmen, zunächst beschränkt auf die Lerninhalte der Pharmakogenetik, für alle medizinischen Berufsgruppen einzuplanen und vor dem eigentlichen Beginn der Studie durchzuführen, um eine solide Wissensbasis zu generieren. Dies ist auch eine Forderung der European Science Foundation (ESF) (European Science Foundation 2012). Ansonsten wäre das Studienziel, also der Nachweis der klinischen Wirksamkeit und Kosteneffektivität eines pharmakogenetischen Screenings bei schizophrenen Patienten, wohl auch nicht zu erreichen.

#### **3.3.4. Nutzen der Gendiagnostik in der Arzneimitteltherapie**

Nicht unerwähnt darf ebenso bleiben, dass das Büro für Technikfolgenabschätzung 2005 in seinem Sachstandsbericht im Rahmen des Monitoring Gendiagnostik/ Genterapie beim Deutschen Bundestag feststellte: „Bezüglich der Auswirkungen auf die Kostenentwicklung im Gesundheitswesen lässt sich aus den untersuchten Studien keine eindeutige Aussage ableiten, da derzeit schwer einzuschätzen ist, in welchem Umfang eine Reduktion unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch Pharmakogenetik möglich ist.“ (Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag 2005).

Vom heutigen Stand der Wissenschaft und Technik aus gesehen beschäftigen sich seit mehreren Jahren zahlreiche Studien nicht ausschließlich mit der Auswirkung der Pharmakogenetik auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Im Fokus stehen weitere Forschungsansätze wie die Untersuchung der Hauptkandidatengene für die Entwicklung einer Schizophrenie. Es werden aber auch Fragestellungen zur Korrelation der Schizophrenie in ihrer genetischen Ausprägung mit anderen psychischen Erkrankungen sowie die Identifizierung valider Biomarker untersucht (Ayalew et al. 2012; Adkins et al. 2013). Diese Forschungsansätze tragen ebenso zur Weiterentwicklung der personalisierten Medizin bei wie die Ansätze der forschenden Pharmaindustrie zur Entwicklung von auf bestimmte genetische Merkmale zielenden Arzneistoffen. Auch wird das Ansprechen auf die Behandlung mit Antipsychotika sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in Abhängigkeit vom Genotyp mittels pharmakogenomischer

Analysen evaluiert (Adkins et al. 2010; Gerretsen et al. 2009; Lencz und Malhotra 2009; McClay et al. 2009; McClay et al. 2010; Plesnicar 2010).

Momentan sind sowohl die Epidemiologie als auch die grundlegenden genetischen Parameter der meisten genomischen Veränderungen, welche mit der Schizophrenie assoziiert sind, nicht hinreichend charakterisiert (Bassett und Costain 2012). Plesnicar konstatiert ebenfalls, dass viele Hindernisse bei der Untersuchung pharmakodynamischer Variablen existieren. Grund dafür ist die gegenüber der pharmakokinetisch relevanten Genvariabilität deutlich erhöhte genetische Komplexität pharmakodynamischer Zielstrukturen (Plesnicar 2010). Eine Voraussetzung für einen Nutzenbeleg und folglich für die Leistungserstattung ist unter anderem eine für klinische Praxis signifikante Korrelation zwischen einer genetischen Variation und dem Krankheitsbild. Daher finden Analysenverfahren, die aktuell mit Unsicherheit bezüglich ihrer klinischen Relevanz belegt sind, wegen unzureichender praktischer Anwendbarkeit keine Berücksichtigung. Somit ist die zurzeit offensichtlich unzureichende Evidenzlage in diesen Bereichen für die weiteren Ausführungen irrelevant.

Meinem Eindruck zufolge scheint der Bereich der Pharmakogenetik hinsichtlich der Validität und Spezifität der verschiedenen Genotypen der metabolischen Enzyme und Transportproteine sehr gut untersucht zu sein (Mihaljević-Peles et al. 2010; Plesnicar 2010; Temesvari et al. 2012). Dies kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) schon vor einigen Jahren den von Roche Diagnostics vertriebenen Amplichip® als diagnostischen Test für den klinischen Einsatz zugelassen hat (Arranz und Kapur 2008). Darüber hinaus fordern die Zulassungsbehörden von den pharmazeutischen Unternehmern Angaben zu pharmakogenetischen Daten in den Zulassungsunterlagen neuer Wirkstoffe. Daher enthalten auch immer mehr Fachinformationen Angaben zur Abhängigkeit der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes von bestimmten Genotypen (Tab. 6).



Table 1 Examples of drugs with genotype information included in their US Food and Drug Administration-approved labeling <sup>1</sup>		
Drug	Biomarker	Clinical implication
<b>Antidepressants, anxiolytics, and antipsychotics</b>		
Aripiprazole	CYP2D6	Increased drug exposure in CYP2D6 PMs; dose reduction is recommended
Atomoxetine	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs, which may increase the risk for adverse effects; dose adjustment is recommended
Clozapine	CYP2D6	Increased plasma concentrations possible in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear <sup>121</sup>
Diazepam	CYP2C19	Decreased enzyme activity may lead to increased sedation
Doxepine	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs; lower doses may be needed
Fluoxetine	CYP2D6	Increased plasma concentration of S-fluoxetine in PMs; clinical significance is unclear <sup>119</sup>
Protriptyline	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs; lower doses may be needed
Risperidone	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear <sup>121</sup>
Thioridazine	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs, which increases the risk for drug-induced QT-interval prolongation and arrhythmias. <sup>124</sup> Thioridazine is contraindicated in CYP2D6 PMs
Venlafaxine	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs; may increase the risk for adverse drug effects
<b>Analgesic drugs</b>		
Celecoxib	CYP2C9	Increased drug exposure with CYP2C9 reduced function alleles; use celecoxib with caution. Consider dose reduction in patients with the *3/*3 genotype
Codeine	CYP2D6	Decreased morphine plasma levels and analgesic effects in CYP2D6 PMs <sup>106-109</sup>
Tramadol	CYP2D6	Decreased O-desmethytramadol plasma levels and analgesic effects in CYP2D6 PMs <sup>106-109</sup>
<b>Cardiovascular drugs</b>		
Carvedilol	CYP2D6	Increased plasma levels of R-carvedilol in CYP2D6 PMs; potential increased risk for adverse effects, such as dizziness
Clopidogrel	CYP2C19	Decreased antiplatelet effects in CYP2C19 PMs; may increase risk for adverse cardiovascular events, including stent thrombosis <sup>93,77</sup>
Metoprolol	CYP2D6	Increased plasma levels in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear <sup>125,126</sup>
Propafenone	CYP2D6	Increased plasma levels in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear
Propranolol	CYP2D6	Increased plasma levels in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear <sup>125,126</sup>
Warfarin	CYP2C9	Reduced S-warfarin clearance with a CYP2C9 reduced function allele; need for lower dose requirements; increased bleeding risk <sup>21,22,24,33</sup>
<b>Proton pump inhibitors</b>		
Omeprazole	CYP2C19	Potentially lower efficacy in CYP2C19 EMs compared to PMs <sup>92</sup>
Rabeprazole	CYP2C19	Potentially lower efficacy in CYP2C19 EMs compared to PMs <sup>93</sup>
<b>Other drugs</b>		
Cevimeline	CYP2D6	Increased plasma levels in CYP2D6 PMs; may increase risk for adverse effects; use with caution in patients with known or suspected deficiency in CYP2D6 activity
Nelfinavir	CYP2C19	Increased nelfinavir plasma levels with reduced-function CYP2C19 alleles; may reduce risk for virologic failure <sup>29</sup>
Tetrabenazine	CYP2D6	Increased plasma concentrations of the primary drug metabolites of tetrabenazine are expected in PMs compared to EMs, leading to an increased risk for adverse effects. Patients needing doses above 50 mg/day should be genotyped for CYP2D6 variants. The maximum recommended dose is 50 mg/day, with no more than 25 mg administered in a single dose for PMs. The maximum recommended dose in EMs and IMs is 100 mg/day, with no more than 37.5 mg per dose
Tolterodine	CYP2D6	Increased plasma concentrations in CYP2D6 PMs; clinical significance is unclear
<b>Abbreviations:</b> PM, poor metabolizer; EM, extensive metabolizer; IM, intermediate metabolizer.		

Tabelle 6: Beispiele für Fachinformationen mit Angaben zur Abhängigkeit der Pharmakokinetik eines Wirkstoffes von bestimmten Genotypen (Cavallari et al. 2011)

Gleichwohl kommen manche Autoren zu dem Schluss, dass aufgrund mangelnder Evidenz hinsichtlich der Validität und des klinischen Nutzens eine generelle Empfehlung, beispielsweise zur CYP2D6-Testung, vor Verordnung eines Antipsychotikums momentan nicht ausgesprochen werden kann (Fleeman et al. 2011; Gerretsen et al. 2009). Trotz der konträren wissenschaftlichen Datenlage und Expertenmeinungen zur Effektivität eines generellen a priori- Einsatzes einer pharmakogenetischen Diagnostik besteht meiner Meinung nach mit dieser Methode dennoch eine Chance, die Effizienz der medikamentösen antipsychotischen Therapie durch Kenntnis der individuellen

genetischen Anlagen der Patienten zu steigern. Somit ließe sich eine Kostenreduktion aufseiten der Kostenträger aufgrund eines optimierten Gesamtergebnis erzielen.

### 3.3.5. Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung

Eine weitere Einschränkung besteht in der Tatsache, dass die Möglichkeiten, welche der Gesetzgeber im SGB V zur Weiterentwicklung der Gesundheitsversorgung geschaffen hat, von den Krankenkassen zu wenig genutzt werden. Dies betrifft z.B. die integrierte Versorgung auf der Grundlage der §§ 140a-d SGB V (Bundesregierung 14.01.2013). Zu diesem Ergebnis kommt der Sachverständigenrat in seinem Sondergutachten aufgrund einer Befragung der Krankenkassen. Anlass für die Evaluation war die unzureichende Datenlage, welche sich zu diesem Aspekt für die integrierte Versorgung nach dem Stopp der Anschubfinanzierung 2008 bietet (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012). Hinsichtlich der Bedeutung von Verträgen zur integrierten Versorgung als Instrument zur Kostensenkung, rangieren diese in der aus Krankenkassensicht erstellten Hitliste lediglich an dreizehnter Stelle (Tab. 7).

Instrumente	Mittelwert
Prüfung von Krankenhausrechnungen	4,77
Rabattverträge mit pharmazeutischen Unternehmen	4,45
Vermeidung oder Reduzierung von Krankengeldansprüchen	3,81
Prüfungen bei ambulanten Ärzten (Abrechnungen, Verordnungen etc.)	3,65
Case Management	3,51
Verträge mit Hilfsmittelherstellern	3,46
Prüfung von Heil- und Hilfsmittelverordnungen	3,44
Effizienzsteigerungen in der Verwaltung	3,26
Management der Leistungspflicht anderer Sozialversicherungsträger (Pflegeversicherung, Unfallversicherung, Rentenversicherung)	3,11
Kassenindividuelle Gestaltung der hausarztzentrierten Versorgung	3,10
Gezielte Präventionsmaßnahmen (Einsparungen auch aus Maßnahmen vorheriger Jahre)	3,09
Bekämpfung (sonstigen) Fehlverhaltens im Gesundheitswesen, z. B. Missbrauch von Versichertenkarten	3,04
Verträge zur integrierten Versorgung	2,96
Vereinbarungen mit Leistungserbringern über finanzielle Anreize für die Mitwirkung an der Erschließung von Wirtschaftlichkeitsreserven nach § 128 Abs. 6 SGB V	2,91
Kassenindividuelle Gestaltung von Rehabilitationsmaßnahmen	2,82
Kassenindividuelle Gestaltung strukturierter Behandlungsprogramme	2,74
Verträge zur besonderen ambulanten ärztlichen Versorgung	2,73
Zurückhaltende Gewährung von Rehabilitationsleistungen im Rahmen der gesetzlichen Vorgaben	2,54

**Tabelle 7: Instrumente der Krankenkassen zur Kostensenkung (Beurteilung aus Sicht der Krankenkassen)**  
n=87 Krankenkassen

Quelle: Eigene Berechnungen

Tabelle 7: Instrumente der Krankenkassen zur Kostensenkung, Beurteilung aus Sicht der Krankenkassen (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012, S. 127)

Weiterhin ist festgestellt worden, dass die Vertragszahlen seit 2008 stagnieren (Tab. 8).

	2008	2009	2010	2011
Verträge (brutto)	6 400	6 262	6 374	6 339
Teilnehmer	1 661 283	1 635 270	1 771 949	1 928 133
Ausgaben	1 225 064 973	1 224 214 387	1 353 068 055	1 352 305 185

Tabelle 5: Entwicklung der integrierten Versorgung

Quelle: Eigene Berechnungen, KJ1, KV 45

Tabelle 8: Entwicklung der Vertragslage der Integrierten Versorgung (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012, S. 110)

Ausdruck der geringen Gewichtung der integrierten Versorgung als Instrument zur Kostensteuerung ist wohl auch der Umstand, dass nur in seltenen Fällen eine externe Evaluation der Verträge und anschließende Publikation der Ergebnisse erfolgt.

In den Jahren 2010 und 2011 waren etwa zwei Drittel der Verträge sektorenübergreifend. Das Schnittstellenmanagement der Krankenkassen erfolgt vorwiegend über Maßnahmen zur Vermeidung von Doppeluntersuchungen, aber auch über eine Verbesserung des Informationsaustausches sowie transsektoraler Behandlungspfade. Weiterführende Aktivitäten zur Beseitigung der Sektorenhürde, die beispielsweise eine sektorenübergreifende elektronische Patientenakte umfassen könnten, werden nur selten betrieben (Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen 2012).

Wie schon mehrfach erwähnt, bedarf die Behandlung an Schizophrenie erkrankter Menschen eines umfassenden Gesamtbehandlungskonzeptes. Den passenden Rahmen kann zum einen ein Vertrag zur integrierten Versorgung liefern. Daneben bietet sich mit dem § 64b SGB V aber noch eine weitere Option in Form von Modellvorhaben zur Versorgung psychisch kranker Menschen (Bundesregierung 14.01.2013). Trotz der zuvor beschriebenen Positionierung der Krankenkassen zu Verträgen der integrierten Versorgung sehen die Krankenversicherungen dennoch den Benefit dieser Verträge für die Versorgung der an Schizophrenie erkrankten Versicherten. So haben beispielsweise die AOK Niedersachsen und die I3G GmbH einen Vertrag zur integrierten Versorgung von Patienten mit Schizophrenie geschlossen. Dabei übernimmt die I3G GmbH die Budgetverantwortung, während ihre Tochtergesellschaft Care4S GmbH (Care4S steht für Care for Schizophrenia) operativ tätig ist. Sie vernetzt die Leistungserbringer in den bereits vorhandenen Strukturen, wie z.B. niedergelassene Fachärzte und ambulante psychiatrische Fachpflegekräfte, miteinander. Dieses Vorgehen hat zum Ziel, eine

qualitativ bessere und effektivere Patientenversorgung zu erreichen. Dies soll durch eine im persönlichen Umfeld erfolgende Behandlung sowie die Kooperation und Koordinierung aller an der Versorgung beteiligten Personen erfolgen (I3G Institut für Innovation und Integration im Gesundheitswesen GmbH 2013).

Auch die Techniker Krankenkasse fokussiert im Rahmen des TK-„NetzWerk psychische Gesundheit“ auf die integrierte Versorgung psychisch kranker Menschen. Ruprecht schildert in seinem Artikel „Ambulant statt stationär: „Managed Care“ in der Psychiatrie“ den Wandel von der ursprünglich beabsichtigten De-Institutionalisierung zu einer nunmehr Um-Institutionalisierung psychiatrischer Versorgung mit entsprechenden Auswirkungen auf Seiten der Kostenträger. Demzufolge stiegen die Leistungsausgaben für akute (teil-) stationäre Behandlungen dynamisch und überproportional. Für die Techniker Krankenkasse führte dies über einen dreijährigen Zeitraum zu einem 20%igen Zuwachs bei den akutstationären Behandlungen. Diese werden zwar immer kürzer, steigen aber hinsichtlich ihrer Häufigkeit. Das trifft auch für die Schizophrenie zu (Ruprecht 2010). Ähnliche Ziele wie die AOK Niedersachsen verfolgt auch die Techniker Krankenkasse. Dazu wurde mit dem "NetzWerk psychische Gesundheit" ein Referenzvertrag zur integrierten Versorgung psychisch Kranker neu entwickelt. Dieser Referenzvertrag soll aus der Versichertensicht insbesondere für den Erhalt der Patientenautonomie sorgen, eine Chronifizierung durch frühzeitige Unterstützung und Behandlung verhindern. Gleichzeitig wird das Gewicht stärker auf die ambulante Behandlung gelegt sowie die Kontinuität der Behandlung durch transsektorale interdisziplinäre Zusammenarbeit sichergestellt. Aus Sicht der Techniker Krankenkasse als Kostenträger soll eine Allokation der Finanzmittel in den ambulanten Sektor durch Verlagerung der stationären auf die ambulante, integrierte sowie wohnortnahe Versorgung stattfinden. Dies soll zu einer qualitativ besseren Patientenversorgung bei stabilen oder auch sinkenden Gesamtkosten führen (Ruprecht 2010).

Aktuelle Informationen zur integrierten Versorgung in der Psychiatrie brachte im Mai 2011 die DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde) heraus. Hier werden neben laufenden Projekten zur integrierten Versorgung die momentan bevorzugten unterschiedlichen Vertragsvarianten der integrierten Versorgung sowie deren Ziele, Risiken und Effekte dargestellt. Dazu gehört zum einen die für den Vertrag zwischen der AOK Niedersachsen und der I3G GmbH verwendete Variante der Budgetverantwortung. Weitere Varianten sind umgewandelte Strukturverträge, Komplexpauschalen (z.T. mit Gewährleistung) sowie Case Management Verträge. Die Vertragsvariante der Budgetverantwortung hat von allen Formen den größten Effekt über die Sektoren hinweg (Deutsche Gesellschaft für

Psychiatrie, Psychotherapie 2011). Es stellt sich die Frage, inwieweit diese Form der integrierten Versorgung bzw. Verträge zur integrierten Versorgung allgemein dazu beitragen können, die Versorgungsschwierigkeiten an den Sektorengrenzen abzubauen. Zumindest scheinen diese Versorgungsformen meiner Meinung nach geeignet zu sein, die in vorherigen Abschnitten beschriebenen Limitationen abzumildern. Denn für den Nachweis der klinischen Relevanz eines pharmakogenetischen Screenings bei der Erstdiagnose der Schizophrenie stellen diese Limitationen systematische Fehler dar. Diese führen zu einem großen Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Nutzenbewertung des pharmakogenetischen Screenings. Aus diesen Überlegungen heraus entstand die Idee eines dreiarmligen Studiendesigns, in dem die integrierte Versorgung aus meiner Sicht das passende Setting für den zu untersuchenden klinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen eines pharmagenetischen Screenings bei Schizophrenie-Patienten liefert.

#### **3.4. Beschreibung der Methodik**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird nach Maßgabe des SGB V regelmäßig vom Gemeinsamen Bundesausschuss mit der Durchführung wissenschaftlichen Nutzenbewertungen beauftragt. In seinen „Allgemeinen Methoden Version 4.0“ führt das IQWiG zur Evidenzbasierten Medizin, deren Methodik auch in dieser Masterarbeit das Fundament für eine wissenschaftliche Betrachtung und Aufarbeitung der identifizierten Problemstellung bildet, sinngemäß Folgendes aus: Ausgangspunkt bildet eine präzise medizinische Fragestellung. Diese wird mit Hilfe des PICO-Schemas generiert. PICO steht dabei für Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome. Das PICO-Schema wird auch hier zur Formulierung der Arbeitshypothese herangezogen. Der patientenrelevante Nutzen einer medizinischen Intervention muss sich anhand definierter Parameter messen lassen. Diese Parameter werden auch als patientenrelevante Endpunkte bezeichnet und umfassen Veränderung bezüglich der Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Dabei erfolgt der Nachweis eines möglichen Patientennutzens stets für Populationen unter der Angabe der Wahrscheinlichkeit, mit der ein günstiger Effekt für diese Personen eintritt oder sich ein Risiko minimieren lässt. Durch die Wahl eines angemessenen Studiendesigns, welches das Risiko von effektverzerrenden Einflüssen auf ein Mindestmaß zu reduzieren versucht, muss die Ergebnisqualität der Studiendaten sichergestellt werden. Damit kann eine statistisch signifikante Aussage über die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß der beobachteten Effekte und konsekutiv über den zu erwartenden patientenrelevanten Nutzen getroffen werden. Diese Schritte sind eingebettet in eine Synopse aller für die Fragestellung relevanten Studien. Diese stellt somit den aktuellen Stand der

medizinischen Wissenschaft sowie einen indirekten Vergleich der Studien untereinander zur Untermauerung oder auch Widerlegung bisheriger Annahmen bzw. Aussagen dar (IQWiG 2011).

Leitet man die bereits auf den vorangegangenen Seiten formulierte Forschungsfrage mittels PICO-Schema her, so lassen sich folgende Eckpunkte erarbeiten:

Die Patienten oder Population „P“ , die hier betrachtet werden soll(en), sind in Deutschland gesetzlich krankenversicherte Erwachsene zwischen 18 und 65 Jahren, bei denen erstmalig eine Schizophrenie diagnostiziert wird.

Die Intervention „I“ besteht aus der Durchführung eines pharmakogenetischen Screenings unmittelbar nach Diagnosestellung innerhalb eines integrierten Behandlungskonzeptes. Ebenso umfasst sind die Auswertung dieser Daten sowie die Nutzung des Datenmaterials zur Individualisierung und somit zur Optimierung der medikamentösen Therapie im weiteren Behandlungsverlauf.

Die Behandlungsalternative „C“ (engl. „Comparison“) besteht in der Behandlung schizophrener Patienten unter Standardbedingungen. Parallel dazu erfolgt die Behandlung im Rahmen eines Konzeptes der integrierten Versorgung in einem weiteren Studienarm. Beide Behandlungsalternativen operieren jeweils ohne pharmakogenetische Diagnostik.

Die Evaluation der Ergebnisse „O“ (engl. „Outcome“) erfolgt hinsichtlich des Nachweises eines klinischen und ökonomischen Nutzens der Intervention „pharmakogenetisches Screening“ gegenüber den Vergleichsarmen.

Als Arbeitshypothese für die Pilotstudie dient demnach die Annahme, dass das pharmakogenetische Screening zu Beginn einer antipsychotischen Therapie innerhalb der integrierten Versorgung aus gesundheitsökonomischer Sicht ein effektiveres Kosten-Nutzen-Verhältnis aufweist als die reine Standardbehandlung oder die alleine Therapie im Rahmen der integrierten Versorgung.

Entsprechend der deutschen Empfehlungen des Hannoveraner Konsens wird vor Beginn einer gesundheitsökonomischen Erhebung die Erstellung eines Studienprotokolls zu medizinischen, ökonomischen und statischen Fragestellungen angeraten (Graf von der Schulenburg et al. 2007). An diesen Empfehlungen orientiert sich auch diese Masterarbeit. Zu Bearbeitung der einzelnen Themengebiete werden unterstützend weitere Leitlinien und Empfehlungen herangezogen. Dies soll eine Erarbeitung der

Sachlage auf einem wissenschaftlich adäquaten Niveau unter Berücksichtigung allgemein anerkannter Standards sicherstellen.

Es erfolgt zunächst ein Überblick über den aktuellen Sachstand der medikamentösen Schizophrenietherapie, der pharmakogenetischen Diagnostik sowie der Patientenversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung. Anschließend werden mögliche Hürden für die Planung und Umsetzung des Pilotprojektes in die Praxis erörtert. Die in Teilgebieten zu beleuchtenden Aspekte werden detailliert beantwortet. Jedoch wird dies nicht innerhalb eines Studienprotokolls, sondern getrennt in drei Teilabschnitten geschehen. Dabei wird zunächst mit den Ausführungen zu der medizinischen Evaluation begonnen. Anschließend folgt eine lediglich kurze Darstellung zur statistischen Analyse, um schließlich mit den Überlegungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation zu enden.

### **3.5. Aktueller Sachstand**

In der von der EMA 2012 publizierten "Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia" wird beschrieben: "In the treatment of schizophrenia usually a dose range is available and the correct dose is titrated individually." (EMA/CHMP 20.09.2012). Diese Bemerkung deutet auf eine Besonderheit in der klinischen Praxis der medikamentösen Behandlung der Schizophrenie hin, die Zhang und Malhotra sehr anschaulich darstellen: Viele Schizophreniepatienten unterbrechen oder wechseln aufgrund mangelnder Wirksamkeit bzw. arzneimittelbedingter Nebenwirkungen ihre antipsychotische Medikation. Gleichzeitig weist ein Großteil der Patienten unter laufender Therapie persistierende Symptome auf. Da die Einflussfaktoren für das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf die medikamentöse Therapie nicht hinreichend bekannt sind, findet die Entwicklung und Adaption effektiver Therapiestrategien an individuelle Patienten praktisch kaum statt. Aktuell wird die klinische Praxis eher durch einen „Trial and Error“-Ansatz geprägt. Das bedeutet, dass zu Therapiebeginn eine patientenindividuelle Entscheidung – auf der Grundlage nur weniger empirischer Daten – für einen bestimmten Wirkstoff getroffen wird. Nach einem erfolglosen Behandlungsversuch erfolgt gleichermaßen „evidenzbasiert“ wie zu Beginn der Arzneimitteltherapie der Wechsel auf ein anderes Antipsychotikum (Zhang und Malhotra 2011).

### **3.6. Pilotstudie – Studienform und inhaltliche Aspekte**

Trotz der Forderung, in klinischen Studien Arzneistoffspiegel zu bestimmen und diese mit den klinischen Ergebnisparametern zu korrelieren, gab es bis ins Jahr 2011 keine

Studien, welche einen prospektiven Forschungsansatz für die Genotypisierung in der klinischen Praxis aufweisen (Wiedemann 2011). Ähnlich äußern sich Zhang und Malhotra im gleichen Jahr zu der Thematik. Auch sie stellen fest, dass zwar Studien durchgeführt wurden, welche die Pharmakogenetik zum Forschungsthema hatten. Jedoch wurde in keiner dieser Studien a priori eine Genotypisierung der Patienten mit anschließender Behandlung in verschiedenen Studienarmen geführt. Darüber hinaus existiert auch keine prospektive Studie, welche ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis der Genotypisierung mit konsekutiver Arzneistoffauswahl und Dosisadaptation belegt (Zhang und Malhotra 2011). Aktuell in diesem Jahr ergänzten die beiden Autoren ihre zwei Jahre alten Ausführungen dahingehend, dass es bis dato keine randomisierte klinische Studie gibt, die eine generelle Empfehlung für den Einsatz genetischer Testverfahren zur Steuerung der Arzneimitteltherapie in der Psychiatrie geben kann. Die Mehrzahl der Studien ist retrospektiv angelegt und weist aufgrund der kleinen Fallzahlen eine begrenzte statistische Power auf (Zhang und Malhotra 2013).

Diese Aspekte sind Anlass genug, ein Konzept für eine prospektive Pilotstudie zu entwickeln. Diese beschäftigt sich mit der Frage, ob im aktuellen deutschen Versorgungskontext ein unmittelbar mit der Diagnose einer Schizophrenie durchgeführtes pharmakogenetisches Screening aus Sicht der GKV zu einer positiven Kosten-Nutzen-Bewertung führt.

Anhand dieser Forschungsfrage werden in den folgenden Kapiteln Eckpunkte und Details der Pilotstudie konzipiert und erläutert. Im Schlussteil erfolgen dann eine kritische Diskussion der erarbeiteten Thematik sowie ein Ausblick auf zukünftigen Fragestellungen.

### **3.6.1. Medizinische Evaluation**

Hinsichtlich des Nachweis der Validität des pharmakogenetischen Screening für die Schizophrenie sollen für das Konzept und die spätere Pilotstudie diagnostische Tests benutzt werden, die bereits für die Analyse genetischer Variationen der an dem ADME-Prozess beteiligten Enzyme und Transporter evaluiert sind. Darüber hinaus müssen diese Tests für eine spätere Anwendung in der klinischen Versorgung geeignet sein. So bietet beispielsweise ein Unternehmen ein Gen-Testset an, welches von Apothekern und ihren Patienten zur Optimierung der individuellen Arzneimitteltherapie ohne weiteren technischen Aufwand als die üblichen EDV- und Internetstandards genutzt werden kann (humatrix AG 2013).



Die Fragestellung, ob bestimmte genetische Biomarker eine Prognose bezüglich Entstehung, Schweregrad und Verlauf einer Schizophrenie ermöglichen, soll hier nicht behandelt werden. Bei Therapieresistenz und unzureichendem Ansprechen wäre sicherlich auch die Kenntnis von genetischen Varianten auf Rezeptorebene hilfreich, weil dies vermutlich ursächlich für eine von der Norm differierende Affinität zum Rezeptor und dessen Okkupation wäre. So weiß man bereits, dass ein SNP im DRD2-Dopaminrezeptorsubtyp einer der Marker ist, der genomweite Signifikanz erreicht. DRD2 ist verknüpft mit dem Ansprechen auf Antipsychotika und eine der Zielstrukturen der Substanzen dieser Wirkstoffklasse (McClay et al. 2010). Im Bereich der genom-basierten Prädiktion, Prävention und Verlaufsprognose der Schizophrenie existieren zwar weitere vielversprechende Forschungsansätze (Adkins et al. 2010; Adkins et al. 2013). Allerdings sprechen zurzeit einige Limitationen gegen den praktischen Einsatz genomweiter Daten in der Gesundheitsversorgung, beispielsweise im Bereich der individuellen Vorhersage bzw. Abschätzung eines Erkrankungsrisikos. Zum Teil zeigen sich bei der genetischen Analyse bekannter Varianten nur minimale Effekte, seltene Varianten werden bisher kaum erfasst. Der vermeintliche Mehrwert ist also begrenzenden Faktoren wie Kosten, erforderliche Fachkenntnissen, molekularen Analysen und der Ergebnisinterpretation gegenüberzustellen (Bassett und Costain 2012). Somit ist zum aktuellen Zeitpunkt aufgrund mangelnder Datenkonsistenz keine Relevanz für die praktische Gesundheitsversorgung erkennbar. Diese Bereiche der Gendiagnostik sind demnach für die hier formulierte Forschungsfrage irrelevant und werden folglich in dieser Abhandlung auch nicht weiter berücksichtigt.

Zu der Frage nach der Praxistauglichkeit pharmakogenetischer Tests bestätigt ein systematisches Review, dass die analytische Validität der Genotypisierung bei Schizophrenie hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zwischen 99 und 100% liegt (Fleeman et al. 2010). Für die zu entwerfende Pilotstudie ist dieser Befund zunächst ausreichend. Jedoch muss bei der Studienplanung und -durchführung gewährleistet werden, dass nur solche pharmakogenetische Tests Anwendung finden, deren analytische Validität belegt ist. Als Bewertungskriterium der analytischen Validität der einzusetzenden Diagnostika dienen die Richtlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der deutschen Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (ICH 2007; Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 26.07.2012).

In der EMA-Guideline "Note for guidance on definitions for Genomic biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories" erfolgt zwar keine Beschreibung der Validierungs- und Qualitätsprozessierung für genetische Biomarker, der Evidenz für die beabsichtigte Anwendung sowie der

Akzeptanzkriterien innerhalb der Mitgliedsländer der International Conference on Harmonization. Neben den Definitionen der Begriffe „Pharmakogenomik“ und „Pharmakogenetik“ liefert sie jedoch mit der Absicht einer einheitlich zu verwendenden Nomenklatur genetischer Fachbegriffe auch eine Definition für „genomische Biomarker“. Danach ist unter einem genomischen Biomarker ein messbares DNA- und/oder RNA-Charakteristikum zu verstehen, welches als Indikator für normal biologische Prozesse, pathogene Prozesse und/ oder für die Antwort auf therapeutische oder andere Interventionen gilt.“ Diese Festlegung umfasst eine Vielzahl anerkannter Mess- und Bestimmungsmethoden. Dazu zählen die Messung der Genexpression, -funktion und –regulation, bei den DNA-Charakteristika unter anderem die Bestimmung von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs), Haplotypen, Modifikationen (z.B. Methylierungen), Deletionen oder Insertionen von einem oder mehreren Nukleotiden etc.. Hinsichtlich der RNA-Charakteristika sind RNA-Sequenzen, -Expressionsstufen und -prozesse wie Splicing und Editierung inbegriffen. Von der Definition nicht miteinbezogen werden die Messung und Charakterisierung von Proteinen und niedermolekularen Metaboliten (ICH 2007).

Maßgeblich ist in Deutschland darüber hinaus die Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 26.07.2012). In dieser Richtlinie verweist die GEKO darauf, dass aufgrund bisher fehlender Referenzmethoden und nur weniger zertifizierter Referenzmaterialien sich der anerkannte Stand von Wissenschaft und Technik aktuell über Publikationen in der Fachliteratur generiert. Da sich die Methodik aus wissenschaftlichen Evaluationen ergibt, ist die direkte Übertragbarkeit in die Versorgungspraxis meist nicht gegeben. Es besteht also die Notwendigkeit der Validierung und Verifizierung des Verfahrens. Die Begriffe der Validierung und Verifizierung sind gemäß dieser Richtlinie folgendermaßen zu verstehen: „Die Leistungsfähigkeit eines Messverfahrens wird durch die Kriterien analytische Empfindlichkeit, analytische Spezifität, Messgenauigkeit, Richtigkeit ausgedrückt als systematische Messabweichung, Vergleichspräzision ausgedrückt als zufällige Messabweichung, Wiederholpräzision, Messbereich, theoretische und praktische Nachweisgrenze sowie Linearität beschrieben [3]. Nicht alle diese Parameter sind bei genetischen Analysen von Bedeutung“ [...] „Eine Validierung erfordert den objektiven Nachweis, dass die Anforderungen an das Messverfahren erfüllt werden. Objektive Nachweise können durch Beobachtung, Messung, Test oder mit anderen Mitteln erbracht werden [3].“....“Die Validierung von in-vitro-Diagnostika aus Eigenherstellung (§ 3 Nr. 22 MPG) ist in den §§ 7, 12 und 19 des Gesetzes über Medizinprodukte (MPG) [1] geregelt. Inhalt und Umfang der Validierung finden sich in Anhang I "Grundlegende

Anforderungen" der Richtlinie 98/79/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über in-vitro-Diagnostika (IVDD).“ und weiter „Verfahren, die für bestimmte Anwendungen bereits vom Hersteller validiert worden sind, müssen vom Labor verifiziert werden. Der Begriff "Verifizierung" wird für eine Ermittlung der Leistungsfähigkeit in eingeschränktem Umfang verwendet, wenn z.B. durch den Hersteller oder von anderer Seite bereits eine Validierung des gesamten oder von Teilen des Verfahrens vorgenommen worden ist und deren Ergebnisse dem Laboratorium zugänglich sind. Sofern vom Hersteller validierte Verfahren in modifizierter Weise oder außerhalb des vorgesehenen Anwendungszwecks benutzt werden sollen, müssen sie zuvor dafür validiert werden[...].“ Ferner wird als Beispiel für eine Einführung und Anleitung zur Validierung molekulargenetischer Untersuchungsverfahren auf eine Arbeit von Mattocks et al. verwiesen (Mattocks et al. 2010) (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 26.07.2012).

Um eine evidenzbasierte Vorgehensweise innerhalb der medizinischen Evaluation sicherzustellen, erfolgt die Festlegung der einzelnen Struktur- und Planungselemente der klinische Studie auf der Basis der zur Zeit noch gültigen Version der S3-Praxisleitlinie Schizophrenie. Ebenso finden relevante Empfehlungen der EMA-Richtlinie „Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia“ und die GCP-Richtlinie Berücksichtigung (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005; EMA/CHMP 20.09.2012; ICH 02.03.2006). Für die Erstellung der Eckpunkte in dieser Masterthesis dient zunächst die Kurzversion der evidenz- und konsensbasierten Praxisleitlinie.

Um die Wirksamkeit bzw. den Nutzen des Einsatzes pharmakogenetischer Tests bei der Erstdiagnose einer Schizophrenie mit hoher Aussagesicherheit nachweisen zu können, wird als Studienform die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) gewählt. Mit der Methodik der Randomisierung und Kontrolle bei RCTs werden die Grundbausteine für den Kausalitätsnachweis gelegt. Dieses Vorgehen vermeidet bzw. vermindert das Bias-Risiko durch einen weitest gehenden Ausschluss von bekannten, aber auch unbekanntem Confoundern (Störfaktoren). Darüber hinaus sind jedoch weitere Maßnahmen erforderlich, um ein valides Ergebnis zu erhalten, unabhängig von der Frage, ob die Arbeitshypothese be- oder widerlegt wird.

Die Entscheidung für die randomisierte kontrollierte klinische Studie als geeignete Studienart zum Wirksamkeitsnachweis eines pharmakogenetischen Screenings bedingt vor Initiierung der Untersuchung die Anfertigung eines Prüfprotokolls. Das Prüfprotokoll legt alle wesentlichen Eckpunkte der Studie fest und sollte hinsichtlich der Struktur- und Prozessqualität sehr differenziert ausgearbeitet sein. Nur so wird auch eine hohe Qualität

der während der Studie generierten Ergebnisse sichergestellt. Die einzelnen Inhaltspunkte des in dieser Arbeit abgebildeten Prüfprotokolls wurden übernommen aus der „Anleitung zur Bewertung klinischer Studien“ (Günther 2001). Dieses Vorgehen wird für die Konzeptionierung zunächst als ausreichend erachtet. Sollte zukünftig die Planung eines Pilotprojektes auf Grundlage dieser Ausführungen erfolgen, wären für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Berichterstattung von klinischen Prüfungen am Menschen die Empfehlungen der Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP) zu berücksichtigen (ICH 02.03.2006).

Die auf Grundlage des § 23 GenDG beim Robert Koch-Institut eingerichtete Gendiagnostik-Kommission (GEKO) erarbeitet verbindliche Gendiagnostik-Richtlinien, die bei der Durchführung der Pilotstudie ebenfalls berücksichtigt werden müssen.

Grundsätzlich ist die Studie so zu konzeptionieren, dass die externe Validität, also die Anwendbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Studiendaten auf die zu versorgende Patientenpopulation, möglichst hoch ist. Für den deutschen Versorgungskontext muss aber gleichzeitig auch der patientenrelevante Nutzen der Anwendung eines pharmakogenetischen Screenings bei der Erstdiagnose einer Schizophrenie nachgewiesen werden. Daneben erhebt die klinische Evaluation auch die Datengrundlage für eine weiterführende gesundheitsökonomische Betrachtung.

Während der gesamten Studienlaufzeit sind die in der S3-Praxisleitlinie definierten phasenspezifischen Behandlungsziele sowie die Ziele der Pharmakotherapie der Schizophrenie als für die Untersuchung verbindlich zu berücksichtigen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Analog gilt dies für die Regelungen des Gendiagnostikgesetzes. Dabei haben insbesondere folgende Paragraphen für die Planung und Durchführung einer Pilotstudie wichtig: § 4 (Benachteiligungsverbot), § 5 (Qualitätssicherung genetischer Analysen), § 7 (Arztvorbehalt), § 8 (Einwilligung), § 9 (Aufklärung), § 10 (Genetische Beratung), § 11 (Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen), § 12 (Aufbewahrung und Vernichtung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen), § 13 (Verwendung und Vernichtung genetischer Proben), § 14 (Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen), § 23 (Richtlinien) (Bundesregierung 04.08.2009).

In Anlehnung an die „Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia“ werden wichtige klinische Eckpfeiler für einen Wirksamkeitsnachweis einer Maßnahme, seien sie medikamentöser oder, wie in diesem Fall, technologischer Art, übernommen. Darüber hinaus werden die

sowohl in dieser Guideline als auch in den allgemein anerkannten Therapieleitlinien beschriebenen unerwünschten Ereignisse im Prüfprotokoll berücksichtigt (EMA/CHMP 20.09.2012; Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005).

#### **3.6.1.1. Charakterisierung der zu prüfenden Interventionen**

Die Prüfindervention besteht hier in der Anwendung eines pharmakogenetischen Screening-Verfahrens. Die Testung wird einmalig, das Einverständnis des Patienten vorausgesetzt, im Anschluss an die Diagnose einer schizophrenen Erkrankung vorgenommen. Alle zum jetzigen Zeitpunkt bekannten Enzym- und Transportervarianten, die einen Einfluss auf den ADME-Prozess haben, sind mit diesem Testverfahren zu erfassen. Für die Anwendung in der Schizophreniebehandlung muss die Validität dieser Testung belegt sein. Die Kontrollintervention ist „Standard of Care“, also die aktuelle evidenzbasierte Therapie. Es wird vorausgesetzt, dass die Empfehlungen der S3-Praxisleitlinie zur medikamentösen Therapie mit Antipsychotika berücksichtigt werden. Von der Leitlinie sind ebenso die notwendige Labordiagnostik und die Bewertung der Wirksamkeit hinsichtlich der psychopathologischen Symptomatik, Rezidivrate, Symptompersistenz, der sozialen Funktionsfähigkeit und Lebensqualität umfasst. Dies gilt selbstverständlich auch für die Hinweise zu Art der Arzneimittelapplikation, deren Dosierung sowie relativer Kontraindikationen und Nebenwirkungen. Die Anmerkung, dass bei der Substanzwahl in jedem Fall eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung des substanzspezifischen Nebenwirkungsprofils erfolgen muss, ist bei der diesem Konzept zugrunde liegenden Forschungsfrage meines Erachtens von besonderer Bedeutung (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Schließlich bieten die Ergebnisse der pharmakogenetischen Untersuchung zum Beispiel die Möglichkeit, mit Kenntnis des Metabolisierungsstatus eines Patienten über eine entsprechende Auswahl des Arzneistoffes und Anpassung der Dosierung eine verbesserte Wirkung bzw. verringerte Nebenwirkungen zu erzielen.

#### **3.6.1.2. Begründung und Zielsetzung der Prüfung**

Aufgrund der hohen Kostenlast, welche mit der Schizophrenie verbunden ist, geht es um die Frage, ob neuartige und innovative Methoden wie eine zu Beginn der Erkrankung durchgeführte pharmakogenetische Untersuchung über den Krankheitsverlauf hinweg langfristig eine positive Auswirkung bezüglich des klinischen Outcomes haben. Lässt sich ein positiver Effekt hinsichtlich Schwere und Verlauf der Schizophrenie nachweisen, ist letztendlich die logische Konsequenz eine deutlich niedrige Kostenlast für die gesetzliche Krankenversicherung. Die Kostenreduktion ergäbe sich dabei, wie bereits auf S. 26f. dargestellt, unter anderem aus einer verminderten Anzahl stationären Aufenthalte sowie

einer verringerten Inanspruchnahme von Krankengeldleistungen. Die klinische Relevanz dieser Diagnostik lässt sich anhand differierender Kriterien bestimmen. Diese Kriterien sind zusammengefasst in den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie bewertet werden. Bei der medizinischen Evaluation geht es zunächst um den Nachweis der klinischen Relevanz des Einsatzes eines pharmakogenetischen Screenings. Im Nachgang zu der klinischen Studie wird dann die gesundheitsökonomische Evaluation auf Basis der bezüglich der klinischen Fragestellung ermittelten Daten vollzogen. Selbstsprechend sind in beiden Fällen umfangreiche statistische Analysen eingeschlossen.

### **3.6.1.3. Beschreibung des Prüfdesigns und Definition der Beobachtungseinheit**

Hier wird das Parallelgruppendesign als geeignetes Prüfdesign gewählt. Da die Untersuchung unter realen Bedingungen erfolgt, ist ein Crossover-Design per se ausgeschlossen. Dieses Vorgehen entspricht auch nicht den Behandlungsempfehlungen der S3-Leitlinie und findet folglich in praxi somit ebenfalls keine Anwendung. Die Studie wird dreiarmig ausgestaltet. Grund dafür ist die im theoretischen Teil dargestellte medizinische Versorgungssituation an der Schnittstelle des ambulanten und stationären Leistungssektors, aber auch die Frage der vollständigen und kontinuierlichen Verfügbarkeit aktueller Patientendaten für jede am Behandlungsprozess teilnehmende medizinische Profession. Ergänzend sind die Qualifikation der Therapiebeteiligten hinsichtlich der Anwendung des pharmakogenetischen Testverfahrens sowie Analyse und Interpretation der Ergebnisse mit entsprechender Modifikation der patientenindividuellen Arzneimitteltherapie zu nennen. Der zusätzliche Vergleich der Handlungsalternativen „integrierte Versorgung“ (IV) und „Standard of Care“ dient der Überprüfung, ob bereits das IV-Behandlungskonzept einen signifikanten Effekt hinsichtlich der patientenrelevanten Outcome-Parameter erzielt. Dieser Effekt, unabhängig von seiner Richtung, ist bei der Auswertung und Beurteilung des Effektes im Interventionsarm entsprechend zu berücksichtigen. Dies soll einem systematischen Fehler vorbeugen.

### **3.6.1.4. Definition der Zielpopulation durch Ein- und Ausschlusskriterien**

#### **1. Einschlusskriterien:**

Es sollen nur Patienten mit der erstmaligen ICD-10 Diagnose F20 eingeschlossen werden. Das Alter der Patienten liegt zwischen 18 und 65 Jahren. Diese Spanne bildet zum einen die Altersgruppe der 18- bis 35-Jährigen ab, in der häufig die Erkrankung zum ersten Mal manifest wird. Zum anderen deckt sich das Intervall zu einem Großteil mit der

Altersstruktur der Erwerbstätigen. Somit ist hier bei der späteren gesundheitsökonomischen Datenanalyse eine möglichst altersumfassende Aussage zur Entwicklung der Krankheitskosten aus Sicht der GKV möglich.

Aufgrund des Einschlusses von Patienten mit einer Erstdiagnose ist ebenfalls feststehend, dass es sich hierbei um eine Population in einer akuten Krankheitsphase handelt. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Aufnahme in die Studie ist keine Aussage über den weiteren Krankheitsverlauf möglich. Bezüglich des Schweregrades der Erkrankung lässt sich jedoch eine ärztliche Einschätzung zum Zeitpunkt des Erstkontaktes treffen. Folglich kann für diesen Parameter eine Randomisierung sowie eine Subgruppenbildung bzw. spätere Stratifizierung bei der statistischen Analyse vorgenommen werden.

Bezüglich der Strata Gewicht, Rauchen und somatische Begleiterkrankungen erfolgen keine Einschränkungen, um eine möglichst hohe externe Validität hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die klinische Praxis zu erzeugen.

## 2. Ausschlusskriterien:

Auch wenn die Festlegung den bekannten Real-World-Bedingungen widerspricht, so werden in dieser Studie Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten, wie z.B. Depression, generalisierter Angststörung, Substanzmissbrauch und -abhängigkeit von der Teilnahme ausgeschlossen. Begründet ist diese Überlegung darin, möglichst wenige Einflussfaktoren bezüglich der Wirksamkeit eines pharmakogenetischen Screening auf den Therapieverlauf einer Schizophrenie anhand einer Stratifizierung und Subgruppenbildung untersuchen zu müssen. Denn dies hat stets auch eine Auswirkung auf die Power bzw. Fallzahlplanung. Um unter Berücksichtigung von Drop-outs im Verlauf der Studie am Ende der Untersuchung zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen, muss eine entsprechend große Anzahl Patienten in die Fallzahlkalkulation einfließen, damit die Studie eine ausreichende Power (hier definiert mit  $\beta = 90\%$ ) aufweist.

### **3.6.1.5. Methodik der Patientenauswahl**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgt sowohl ambulant als auch stationär in den per Protokoll festgelegten drei Studienregionen, in denen die Untersuchungen der Pilotstudien laufen sollen. Über einen Zeitraum von einem Jahr soll allen Patienten, welche in der ambulanten oder stationären Versorgung erstmalig eine Schizophrenie-Diagnose mit der ICD10-Codierung F20 erhalten und hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien geeignet sind, eine Teilnahme an der Pilotstudie angeboten werden.

#### **3.6.1.6. Begründete Angabe über die Zahl der Patienten bzw. Probanden unter Berücksichtigung der Ausfallrate**

Die Untersuchung erfolgt als Pilotstudie in einem regional begrenzten Rahmen sowie unter der Prämisse eines hinsichtlich des ICD-10 Diagnoseschlüssels sehr eng gefassten Einschlusskriteriums. Daher ist zu erwarten, dass die Rekrutierung einer großen Anzahl von Patienten, welche diese Kriterien erfüllen, nur schwer möglich sein wird. Unabhängig von der statistischen Fallzahlberechnung wäre aus der getroffenen Überlegung heraus denkbar, zunächst eine Gesamtzahl von ca. 300 Patienten anzustreben. Anhand von anonymisierten Versorgungsdaten der GKV müsste für die geplanten Studienzentren verifiziert werden, ob eine Rekrutierung dieser Anzahl an Personen innerhalb eines Jahres, dieser Zeitraum scheint bezüglich der Fragestellung und Ausgestaltung der Studie als angemessen, umzusetzen ist. Ferner sind in der späteren Planungsphase der Pilotstudie durch Statistiker vor dem Hintergrund der zuvor beschriebenen Versorgungslage entsprechende Fallzahlberechnungen durchzuführen.

#### **3.6.1.7. Bei multizentrischen Prüfungen: Anzahl der Zentren**

Im Verlauf der Untersuchung sind sowohl ambulante als auch stationäre Behandlungsphasen möglich. Vor diesem Hintergrund gelten als Prüfzentren innerhalb der teilnehmenden Landesregionen sowohl die dortigen psychiatrische Fachkliniken und Krankenhäuser mit psychiatrischen Fachabteilungen als auch niedergelassene Psychiater, die ihre Teilnahme an der Maßnahme zugesagt haben. Dieses Vorgehen spiegelt den regulären Versorgungsweg zwischen ambulanter und stationärer Behandlung wider. Da die Regionen, welche an der Studie beteiligt sein werden, zum jetzigen Zeitpunkt der Konzeptionierung noch nicht definiert sind, kann an dieser Stelle keine konkrete Anzahl genannt werden. Fest steht aber, dass drei Regionen ausgewählt werden. In jeder wird einer der drei Vergleichsarme evaluiert werden. Bedingt durch die Art der Intervention ist meines Erachtens eine andere Operationalisierung nicht möglich, da die Ergebnisse durch die Schulung der beteiligten Untersucher und der fehlenden Verblindung innerhalb der Zentren verzerrt würden.

#### **3.6.1.8. Behandlungsdauer und weitere Therapiemodi in den einzelnen Studienarmen**

Um eine fundierte Aussage zu der Wirksamkeit eines pharmakogenetischen Screenings auf den Krankheitsverlauf der Schizophrenie treffen zu können, wäre ein möglichst langer Betrachtungszeitraum, beispielsweise von fünf bis zehn Jahren angemessen. Jedoch ist es hinsichtlich der bereits im vorherigen Kapitel beschriebenen Problemkonstellationen zunächst fraglich, ob eine Pilotstudie mit unsicherem Ausgang über einen solchen



Zeitraum finanziert würde. Um den finanziellen Aufwand überschaubar und für den Rahmen einer Pilotstudie tragbar zu gestalten, wird im Anschluss an die Patientenrekrutierung eine für jeden Studienteilnehmer individuell beginnende Studiendauer von drei Jahren als sinnvoll erachtet. Damit endet diese Studie nach einer Gesamtzeit von spätestens vier Jahren, wenn die Dauer der Rekrutierung und der Beobachtungszeitraum addiert werden. Somit erfasst dieses Beobachtungsintervall aller Wahrscheinlichkeit nach bei einem Großteil der Patienten sowohl die Schizophrenie-spezifischen episodischen und phasischen Krankheitsverläufe mit den entsprechenden Behandlungsphasen als auch die Remissionsrate.

#### **1. Therapiemodus im Studienarm A (pharmakogenetisches Screening und engmaschige Betreuung durch in pharmakogenetischen Methoden geschultes medizinisches Personal)**

Im Rahmen der integrierten Versorgung als grundlegendes Behandlungskonzept erhalten die Patienten, deren Einwilligung vorausgesetzt, im Anschluss an die Diagnosestellung und Einschluss in das Studienprogramm ein pharmakogenetisches Screening. Dass dieses Screening hinsichtlich des Beginns der medikamentösen antipsychotischen Therapie a priori erfolgen muss, kann nicht bestimmt werden. In vielen Fällen stellt sich die psychotische Episode derart schwerwiegend dar, dass jede Verzögerung einer adäquaten Arzneimitteltherapie weder medizinisch noch ethisch vertretbar wäre. Um Behandlungsgleichheit innerhalb dieses Therapiearmes und auch über die gesamte Studienpopulation sicher zu stellen, erhält jeder Studienteilnehmer unmittelbar nach Diagnosestellung eine individuelle Arzneimitteltherapie. Die Auswahl der Medikation erfolgt anhand der Kriterien der evidenzbasierten Medizin und anerkannter Therapieleitlinien.

Die durch das pharmakogenetische Screening gewonnenen Erkenntnisse finden nicht nur für die psychiatrische, sondern auch für die somatische Medikation Anwendung. Somit finden Therapieadaptation über die gesamte Breite der von den Patienten einzunehmenden Arzneimittel statt. Die Entscheidung zur Änderung des Medikationsplans treffen Ärzte und/ oder Apotheker anhand der Ergebnisse ärztlicher körperlicher Untersuchungen und der Routinelabor-Diagnostik sowie von Plasmaspiegelmessungen im Rahmen des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM). Die Schulung der die Untersuchung durchführenden Ärzte und Apotheker ist unerlässlich. Denn ohne die Fertigkeiten der Analyse und Interpretation der Ergebnisse eines pharmakogenetischen Screening kann seitens des medizinischen Personals auch keine valide und effektive Ableitung auf die etwaige Optimierung der medikamentösen Therapie

erfolgen. Daher wäre ein solches Screening von vornherein wirkungslos und damit die gesamte Pilotstudie hinfällig.

## **2. Therapiemodus im Studienarm B (kein pharmakogenetisches Screening und engmaschige Betreuung durch medizinisches Personal)**

In diesem Studienarm gelten die gleichen Kriterien für die Patientenbetreuung und Therapieadaption wie für den Studienarm A, jedoch ohne aus pharmakogenetischen Untersuchungen herrührende Kenntnisse sowie eine entsprechende Schulung. Hintergrund dieser Festlegung ist die Hypothese, dass bereits eine Schulung der Mitglieder des therapeutischen Teams in den Methoden der Pharmakogenetik und deren praktischer Umsetzung zu einer Sensibilisierung gegenüber Arzneimittelwirkungen, -nebenwirkungen sowie der Interpretation von Ergebnissen des TDM führen kann. Damit bestünde ein Verzerrungsrisiko hinsichtlich der Beurteilung einer Effektmofifikation der relevanten Outcome-Parameter schizophrener Patienten. Dies käme insbesondere bei dem Vergleich des Behandlungskonzeptes der integrierten Versorgung mit der Standardversorgung des Studienarmes C zum Tragen. Der Studienarm B soll insbesondere dazu dienen aufzuzeigen, inwieweit die hinsichtlich des positiven Nutznachweis eines pharmakogenetischen Screenings bestehenden Limitationen durch das Setting der integrierten Versorgung reduziert oder sogar beseitigt werden können.

## **3. Therapiemodus im Studienarm C (Standard of Care des deutschen Versorgungskontextes, weder pharmakogenetisches Screening noch engmaschige Betreuung)**

Basis dieses Therapiemodus ist die im SGB V vorgegebene Regelversorgung, welche auch die Versorgung der Patienten über Psychiatrische Institutsambulanzen umfassen kann. In welcher Art sich die Versorgung bei der Studiendurchführung ausgestalten wird, ist abhängig von der medizinischen Infrastruktur der Region, die innerhalb der späteren Studienplanung für den Therapiearm C bestimmt werden wird.

### **3.6.1.9. Zulässige und unzulässige Begleittherapien (in Anlehnung an die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005)**

Zunächst sind alle leitliniengerechten medikamentösen Therapien zur Behandlung der Schizophrenie möglich. Begleitend wird sowohl im stationären als auch ambulanten Behandlungssetting ein intensives, umfassendes Therapiekonzept weiterer anerkannter Interventionen angeboten. Diese müssen im entsprechenden Versorgungskontext erstattungsfähig sein. Zu den psychotherapeutischen Interventionen zählen beispielweise die Psychoedukation und die kognitive Verhaltenstherapie. Als weitere therapeutische

Interventionen sind zu nennen: Familieninterventionen und Zusammenarbeit mit Angehörigen, Training sozialer Fertigkeiten, Kognitive Rehabilitation und Trainingsverfahren, psychodynamische oder psychoanalytische Therapien, Gesprächs-, Ergo- und andere Psychotherapien sowie weitere Therapieformen wie Kunst-, Musik-, Tanz-, Drama- und Bewegungstherapie. Wie die Aufzählung zeigt, stützt sich die Behandlung der Schizophrenie auf einen multitherapeutischen Ansatz, von dem sich nur schwer einzelne Maßnahmen ausgrenzen lassen. Allerdings muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass es hinsichtlich der Behandlungsgestaltung durchaus Unterschiede zwischen der stationären und ambulanten Versorgung geben kann. Ursächlich ist zum einen die Tatsache, dass ein Krankheitszustand, welcher die stationäre Aufnahme eines Patienten bedingt, meist eine Exazerbation darstellt. Somit bedarf der Betroffene einer intensiveren Behandlung bzw. Betreuung als ein ambulanter Patient in einem stabilen Krankheitsstadium. Zum anderen bestehen zwischen Klinik und ambulanter Praxis Unterschiede in der Finanzierung bzw. Erstattung von Leistungen. Beispielsweise können in der Klinik sehr viele unterschiedliche psychotherapeutische Behandlungsansätze angeboten werden, wohingegen in der ambulanten Versorgung nur die in der Psychotherapie-Richtlinie genannten Verfahren durch die GKV erstattet werden. Um einen möglichen Einfluss dieser Differenz an der Schnittstelle zwischen ambulantem und stationärem Versorgungssektor auf die patientenrelevanten Endpunkte bewerten zu können, muss dieser Umstand bei den Zeiten der Endpunkterhebung berücksichtigt werden.

Sollte es während der Beobachtungszeit zu einer weiteren psychiatrischen Erkrankung kommen oder sich die ursprüngliche Diagnose ändern, ist dies entsprechend zu dokumentieren und bei der späteren Datenanalyse zu stratifizieren. Die unter diesen Bedingungen erforderlichen pharmakotherapeutischen Interventionen sind lege artis anzuwenden. Sie gelten weder als Protokollverletzung, noch führen sie zum Ausschluss der Patienten aus der Studie. Dies würde der Zielsetzung der Pilotstudie, die Effekte eines pharmakogenetischen Screenings unter realen Bedingungen zu messen, entgegenstehen.

#### **3.6.1.10. Handhabung des Randomisierungsverfahrens**

Aufgrund der hier zum Nutznachweis erforderlichen „Real world“-Designs ist eine Randomisierung der identifizierten Patienten zu einem der Studienarme schwierig. Je nachdem, wo die für die Studie geeigneten Patienten ihren Lebensmittelpunkt haben, wird es nur schwer oder gar nicht möglich sein, die Patienten einem Prüfzentrum (und damit einem der drei Therapiearme) zuzuweisen, welches sehr weit von ihrem Wohnort

entfernt liegt. Hier besteht das Risiko, dass die Patienten gleich von Beginn an oder im Laufe der Evaluation aufgrund langer Anfahrtswege nicht bereit sind, weiterhin das für sie ausgewählte Prüfzentrum zu besuchen und damit die entsprechende Intervention zu erhalten. Auch widerspricht dies den im SGB V festgelegten Grundsatz der wohnortnahen Versorgung. Möglich erscheint eine Randomisierung lediglich für Personen, welche im Grenzbereich zwischen zwei Einzugsgebieten von Prüfzentren wohnen. Andererseits ist eine Randomisierung unbedingt erforderlich, um ein Selektionsbias des untersuchenden Arztes zu verhindern. Ein möglicher Lösungsansatz für dieses Problem könnte zunächst die telefonische Meldung aller geeigneten, teilnahmewilligen Personen mit einer F20-Diagnose nach ICD-10 an eine zentrale Stelle sein. Diese teilt gemäß des concealment of allocation -Ansatzes jedoch nicht wie sonst üblich mit, in welchen Prüfarm der Patient aufgenommen wird, sondern ob überhaupt eine Teilnahme des Patienten erfolgt. Dieser Modus wäre eine Variante, der drohenden Verzerrung bei der Patientenauswahl durch die Subjektivität des diagnostizierenden Arztes entgegen zu wirken.

#### **3.6.1.11. Ziel- und Begleitvariable**

Hinsichtlich der Kosten-Nutzen-Bewertung des pharmakogenetischen Screening zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens sowie im weiteren Verlauf der Schizophrenie ist zunächst die therapeutischen Wirksamkeit des Verfahrens auf die Akut-, Stabilisierungs- und Remissionsphase sowie auf Anzahl und Schwere von Exazerbationen, Klinikaufhalten und weiteren krankheitsspezifischen Parametern nachzuweisen.

Die zu erhebenden Endpunkte müssen aussagekräftig hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz für die Schizophrenie sein. Als patientenrelevant gelten hier die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtmorbidität, (gesundheitsbezogene) Lebensqualität sowie unerwünschte Begleiterscheinungen (Nebenwirkungen). Letztere werden unter einem separaten Punkt im Prüfprotokoll im Einzelnen dargestellt.

##### **- Gesamtmortalität:**

Hier ist, wenn möglich, die Todesursache zu kennzeichnen, um zu unterscheiden, ob ein Zusammenhang zur Schizophrenie besteht. Jedoch ist Tod durch Suizid als unerwünschtes Ereignis aufzufassen. Daher werden diese Fälle unter den unerwünschten Ereignissen klassifiziert.

##### **- Gesamtmorbidität:**

Die Messung der Wirksamkeit erfolgt über ein breites Spektrum Schizophrenie-typischer Symptome, also positiver und negativer wie auch kognitiver Symptome. Hier empfiehlt

die EMA- Guideline (EMA/CHMP 20.09.2012) die Verwendung der validierte Messskalen „Positive and Negative Symptome Scale“ (PANSS) oder „Brief Psychiatric Rating Scale“ (BPRS) (Weyer 2005). Diese dienen der Erhebung des primären Outcome als zusammengesetzte Messung der Symptome der Schizophrenie. Gemäß S3-Praxisleitlinie sind die Leitsymptome nach ICD-10 für Schizophrenie (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005):

1. Gedankenlautwerden, -eingebung, -entzug, -ausbreitung.
2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn; Gefühl des Gemachten bzgl. Körperbewegungen, Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen; Wahnwahrnehmungen.
3. Kommentierende oder dialogische Stimmen.
4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn (bizarrer Wahn).
5. Anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität.
6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen in den Gedankenfluss.
7. Katatone Symptome wie Erregung, Haltungsstereotypien, Negativismus oder Stupor.
8. Negative Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter oder inadäquater Affekte.

Daneben werden die Anzahl, Stärke, der Zeitpunkt des Auftretens, die Dauer akuter Episoden, sich daran anschließende Stabilisierungs- und Remissionsphasen, Relapse- und Rezidivraten sowie Residualsymptomatiken evaluiert.

In Anlehnung an die S3-Praxisleitlinie ist die kurzfristige Wirksamkeit der applizierten Antipsychotika anhand der Verbesserung der Psychopathologie (Positiv- und Negativsymptomatik, affektive, kognitive und allgemeine Symptome) zu überprüfen. Für die Beurteilung der medikamentösen Langzeitwirksamkeit werden die Rezidivraten, die Persistenz von Symptomen, die soziale Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität beurteilt (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Ebenso sollten Therapieabbrüche sowie die dazu führende Gründe gemessen werden. Gleiches gilt für die Erkrankungsschwere bzw. -verbesserung per Clinical Global Impression Skala (CGI) (Weyer 2005).

Alle Daten sollten in der späteren Auswertung als absolute und als relative Verbesserung im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt werden.

### **3.6.1.12. Angaben über die verwendeten Messverfahren und deren Standardisierung**

Die EMA-Guideline benennt eine Reihe krankheitsspezifischer, allgemein akzeptierter, zuverlässiger und valider Messskalen, mit denen eine Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit sowie die Aufrechterhaltung des Therapieeffektes möglich sind. Zur Erhebung des primären Outcomes als zusammengesetzte Messung der Schizophreniesymptome werden auch in diesem Konzept Messinstrumente wie PANSS oder BPRS herangezogen. Die Veränderung der kognitiven Symptomatik wird ebenfalls gemessen. Hierfür kann das Testspektrum aus MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia), umfasst sieben Parameter der Kognition) verwendet werden (Unbekannt). Für die spezifische Messung der Negativsymptomatik kann die PANSS-Subskala für die negative Symptomatik oder SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptomes) benutzt werden (Weyer 2005).

Bei der konkreten Studienplanung sollte durch die Projektleitung eine verbindliche Festlegung der zu verwendenden validierten Erhebungsinstrumente erfolgen. Die Anwendung anderer Messverfahren als den allgemein akzeptierten muss im Prüfplan genau begründet werden. Ferner müssen die Alternativen hinsichtlich der Zuverlässigkeit und Validität der Endpunktmessung eine den Standardmessinstrumenten vergleichbare Ergebnisqualität liefern.

### **3.6.1.13. Anweisung zur Ermittlung und Dokumentation unerwünschter Begleiterscheinungen**

Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UEs und SUEs) sind zum einen als Gesamtraten, zum anderen differenziert nach Krankheitskonzepten/ Organsystemen sowie nach Schweregrad darzustellen. Die detaillierte Auflistung nach Krankheitskonzepten/ Organsystemen sollte nach Möglichkeit in Form von Standardised MedDRA Queries (SMQs), ansonsten unterteilt in System Organ Classes (SOCs) gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) erfolgen. Die Klassifikation und Darstellung der Schweregrade unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wird anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) vorgenommen. Diese Regelungen entsprechen der allgemeinen internationalen Vorgehensweise.

Folgende unerwünschte Begleiterscheinungen sollten unter Berücksichtigung der Ausführungen der ICH E1-Empfehlung evaluiert werden (ICH 1995). Beobachtete unerwünschte Ereignisse, welche auch schwere unerwünschte Ereignisse und den Abbruch der Studienteilnahme verursachende unerwünschte Ereignisse umfassen, sind

entsprechend stratifiziert darzustellen. Dabei sollen Effekte wie Behandlungsdauer, Dosierung, Alter, Geschlecht sowie Zeit bis zur Symptombesserung analysiert werden. Es ist eine möglichst genaue Aussage über die Art, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse in den Vergleichsarmen, insbesondere hinsichtlich des durch die Schizophrenie selbst oft eingeschränkte Wahrnehmungs- und Artikulationsvermögens, zu treffen. Daher sollte neben der Erfassung von Nebenwirkungen durch die behandelnden Ärzte, unterstützt durch labordiagnostische und internistische Untersuchungen, gleichzeitig ein validiertes Messinstrument wie z.B. die für Psychopharmaka standardisierte UKU side effect rating- Skala verwendet werden. Damit ein valider Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgen kann, werden die notwendigen Untersuchungen standardmäßig beim jedem Arztkontakt durchgeführt. Zusätzlich wird jedem Patient einmal pro Quartal die UKU-Skala zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen bzw. unerwünschter Ereignisse vorgelegt. Darüber hinaus erfolgt eine Dokumentation und Behandlung möglicher Begleiterscheinungen zu jedem beliebigen Zeitpunkt, zu dem vonseiten der Patienten über ein solches Ereignis berichtet wird.

Bezogen auf die applizierten Arzneistoffe wird jeder Patient hinsichtlich der durch Substanzinteraktion auf Rezeptorebene zu erwartenden unerwünschten Wirkungen aufmerksam gemonitort. Da beispielsweise viele Neuroleptika sogenannte „Dirty Drugs“ sind, also eine Affinität zu zahlreiche Neurotransmitter-Rezeptoren aufweisen, können über die intensivierete Beobachtung solcher Effekte gegebenenfalls weitere Informationen zur klinischen Relevanz des pharmakogenetischen Screenings generiert werden. Die Klassifikation des Schweregrades eines unerwünschten Ereignisses erfolgt innerhalb der Dokumentation anhand der oben genannten anerkannten Kriterien.

#### Zu erfassende spezifische unerwünschte Ereignisse:

##### - Extrapyramidal-motorische Störungen (EPS):

Gemäß EMA-Empfehlungen sind auch hier spezielle, validierte Messinstrumente zu verwenden, mit welchen sich sowohl Ausmaß als auch Schweregrad der EPS erfassen lassen. Für die Messung motorischer Symptome sind in der Psychiatrie gängige Skalen die Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS), Extrapyramidale Symptom Skala (EPS), Hillside Akathisie Skala (HAS) sowie die Tardive Dyskinesia Rating Scale (TDRS) (Weyer 2005). Dabei sollte auch eine eventuell bestehende Korrelation zur Arzneimitteldosierung gemessen werden. Früh-, Spät- und tardive Dyskinesien sind neben den bereits erwähnten Parametern ebenfalls hinsichtlich des Zeitpunktes ihres Auftretens zu dokumentieren.

- Absetz- bzw. Entzugs- und Abhängigkeitssymptome:

Die Erfassung dieser Symptome ist relevant für die Adaption der Arzneimitteltherapie. Bei Kenntnis der Pharmakogenetik des jeweiligen Patienten soll eine Optimierung anhand der vorliegenden Metabolisierungsstadi für die klinisch relevanten Enzyme und Transporter des eingesetzten Antipsychotikums erfolgen. Für die Evaluation der Symptome sind ebenfalls entsprechende geeignete Messskalen zu verwenden.

- Psychische unerwünschte Ereignisse:

Psychische unerwünschte Ereignisse, wie z.B. depressive Episoden oder Angstzustände, sind zu erfassen, auch wenn eine Differenzierung zwischen Symptomen der schizophrenen Erkrankung und Nebenwirkung nicht immer klar abzugrenzen ist. Das Risiko einer Verzerrung bei der späteren Datenanalyse ist meines Erachtens im Kontext dieser Pilotstudie zu vernachlässigen. Die Messung ist auch hier mit passenden Messskalen vorzunehmen.

- Kognitive Funktionsstörungen:

Unerwünschte Effekte auf kognitive Leistungen sowie die Reaktionszeit sind mittels einer Subskala innerhalb der PANSS-Evaluation mit zu erfassen (Weyer 2005). Denkbar ist in diesem Zusammenhang auch eine Subgruppenanalyse hinsichtlich derjenigen Neuroleptika mit anticholinergen Eigenschaften im Vergleich zu Substanzen ohne Affinität zu muskarinergen Rezeptoren.

- Suizid:

Da suizidale Gedanken und suizidale Tendenzen regelhaft als Nebenwirkungen auftreten, sollten diese standardmäßig bei den Regeluntersuchungen erhoben werden. Es ist zu diskutieren, wie Suizidraten wissenschaftlich korrekt sowohl als Mortalitäts- und Morbiditätspunkte als auch als Nebenwirkungen erfasst und ausgewertet werden können. Geeignete Instrumente zur aktiven Erfassung sind unter anderem die „InterSePT-Scale for Suicidal Thinking“ oder auch die „Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)“ (Brown 2012).

- Metabolische Veränderungen:

Psychopharmaka haben je nach Wirkstoff deutliche Effekte auf das Körpergewicht sowie den Glucose- und Fettstoffwechsel. Daher erfolgt die Überprüfung dieser Laborwerte mindestens bei jedem regulären Arztkontakt.

- Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS):

Dieses unerwünschte Ereignis ist in die Kategorie schwerwiegend einzustufen. Daher sollte das mit der Einnahme Dopaminrezeptor-blockierender Antipsychotika verbundene



Syndrom ebenfalls in das Monitoring eingebunden und auch Verdachtsfälle in die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse aufgenommen werden.

- Unerwünschte Ereignisse in Blut und Blutbildenden Organen:

Da fast alle Antipsychotika Nebenwirkungen wie Neutropenie, Agranulozytose und aplastische Anämie hervorrufen können, sind diese Ereignisse ebenfalls zu monitoren. In der Praxis erfolgen die Untersuchung des Blutbildes sowie die Erstellung eines Differentialblutbildes bereits routinemäßig. Somit stellt die Überführung dieser Labordiagnostik keine große Schwierigkeit dar. Die Erhebung dieser Daten sollte regelhaft gemäß den Angaben der entsprechenden Arzneimittel-Fachinformationen bei jedem geplanten Arztkontakt sowie zusätzlich beim Auftreten unerwünschter Ereignisse erfolgen.

- Unerwünschte Ereignisse im hormonellen System:

Die Blockade dopaminerger Rezeptoren und damit der Eingriff in den Prolaktin gesteuerten Regelkreis ist bekanntlich mit einer Reihe endokrinologischer Veränderungen verbunden. Es sind Effekte auf die Sexualfunktion, Menstruationsbeschwerden bei Frauen, Galaktorrhö und Gynäkomastie zu nennen. Auf diese Symptome ist in Abhängigkeit von den eingesetzten Arzneistoffen verstärkt zu achten. Daher sollte mindestens bei jedem geplanten Arztkontakt gezielt auf das mögliche Vorhandensein solcher Symptome untersucht werden.

- Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse:

Im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems sind Ereignisse wie Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Arrhythmien, Bewusstseinsstörungen, Synkopen und QT-Zeitverlängerungen zu evaluieren. Auch dies sollte im Rahmen der ärztlichen Standarduntersuchungstermine sowie bei Meldung bzw. Verdachtsäußerung durch die Patienten erfolgen.

- Langzeitsicherheit:

Obwohl es sich bei dieser Pilotstudie nicht um einen Wirksamkeitsnachweis eines neuen Wirkstoffes handelt, spielt jedoch auch die Langzeitsicherheit eine große Rolle. Dies zielt weniger auf die Exposition des Patienten, sondern eher auf Spezifität, Präzision und Reliabilität des angewandten Testverfahrens ab. Denn diese Parameter und konsekutiv die Ergebnisqualität haben einen direkten Einfluss auf die Arzneimitteltherapie des Patienten. Die Güte der ermittelten Testergebnisse ist damit ein relevanter Beitrag bezüglich der Arzneimitteltherapiesicherheit. Daher wird eine Wiederholung des pharmakogenetischen Screenings empfohlen bei Unsicherheiten hinsichtlich auf der Grundlage der Testergebnisse erwarteter und zu beobachtender Therapieeffekte.

### **3.6.1.14. Ausführliche Beschreibung des Prüfablaufes einschließlich des Zeitplans für die Untersuchungstermine**

Mit Beginn des Rekrutierungszeitraumes erfolgt die Diagnosestellung durch die an der Pilotstudie teilnehmenden niedergelassenen und Klinik-Psychiater und anhand strukturierter Bewertungsinstrumente wie z.B. den SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder) (First 2011). Die Diagnose wird zugeordnet mittels ICD 10-Diagnosekriterien. Eine Schizophrenie liegt vor, wenn mindestens ein Leitsymptom der Gruppe 1-4 oder zwei Leitsymptome der Gruppe 5-8 fast ständig während eines Monats oder länger vorliegen. Eine entsprechende Differentialdiagnose zu andersartig gelagerten psychischen Störungen ist vorzunehmen (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Entsprechend der S3-Praxisleitlinie Schizophrenie ist eine Zusatzdiagnostik zur Diagnoseabsicherung und zum Ausschluss von Komorbiditäten durchzuführen. Diese zusätzliche Diagnostik umfasst folgende Parameter:

„Eine komplette körperliche und neurologische Untersuchung,

- ggf. mit testpsychologischer Untersuchung in den Bereichen Exekutivfunktionen, Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit
- ein Blutbild und Differentialblutbild
- die Bestimmung des C-reaktiven Proteins
- Leberwerte
- Nierenwerte
- TSH
- Drogen-Screening
- eine orientierende strukturelle Bildgebung des Gehirns (CT/MRT).

Ein raumfordernder oder entzündlicher Prozess muss ausgeschlossen werden. Bei entsprechendem Verdacht sollte ein HIV-Test, eine Lues-Serologie, eine Untersuchung des Liquor cerebrospinalis, ein EEG, ein EKG, eine Röntgen-Thorax-Untersuchung oder eine spezielle weiterführende bildgebende Diagnostik mittels zerebralem CT oder MRT erfolgen.“(Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005).

Erklärt der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Pilotstudie, findet die bereits unter dem Punkt „Handhabung des Randomisierungsverfahrens“ beschriebene Randomisierung statt. An dieser Stelle sind insbesondere § 4 (Benachteiligungsverbot), § 7 (Arztvorbehalt), § 8 (Einwilligung), § 9 (Aufklärung), § 14 (Genetische Untersuchungen bei nicht einwilligungsfähigen Personen) und § 23 (Richtlinien) GenDG zu beachten (Bundesregierung 04.08.2009).

Gleichzeitig startet die vierwöchige Studien-Vorphase. Diejenigen Patienten, welche dem Studienarm A zugeteilt werden, erhalten zu Anfang der Vorphase neben der medizinisch erforderlichen Startmedikation das pharmakogenetische Screening. Patienten, welche den Therapiearmen B und C zugeteilt wurden, erhalten ebenfalls zu diesem Zeitpunkt die erforderliche antipsychotische Medikation. Das komplette Testergebnis der pharmakogenetischen Untersuchung liegt schätzungsweise nach zwei bis drei Wochen vor. Damit müssten mit Ablauf der vierwöchigen Studien-Vorphase alle für die Studienfrage wichtigen pharmakogenetischen Informationen für Patienten im Therapiearm A vorliegen. Somit starten die Patienten aller Therapiearme mit einer medikamentösen Vorbehandlung von vier Wochen in die Hauptuntersuchungsphase. Diese Regelung soll die Behandlungsgleichheit der Therapiearme gewährleisten. Auf der Grundlage der Analysedaten erfolgen zu Beginn der Beobachtungsphase die genetische Beratung der Patienten sowie die Mitteilung der Ergebnisse genetischer Untersuchungen und Analysen gemäß §10 und § 11 GenDG. Dies hat nach § 7 GenDG durch einen entsprechend qualifizierten Arzt zu erfolgen. Darüber hinaus sind bezüglich der Verwendung und Vernichtung genetischer Proben die Vorschriften des § 13 GenDG mit einzubeziehen. Sofern durch die Gendiagnostik-Kommission vor dem Hintergrund des § 23 Richtlinien erlassen wurden, sind diese auf die Pilotstudie anzuwenden (Bundesregierung 04.08.2009). Hinsichtlich der hier vorliegenden Fragestellung sind relevant:

- die Richtlinien über die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 25.05.2012),
- die Richtlinien für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 26.07.2012),
- die Richtlinien über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 11.07.2011),
- die Richtlinien zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungsfähigen Personen nach § 14 (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 27.07.2011) und
- die Richtlinien für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken (Gendiagnostik-Kommission (GEKO) 26.07.2012).

Während der Studien-Vorphase führt ein Apotheker bei allen Studienteilnehmern eine Arzneimittelanamnese der bisherigen Medikation durch. Dies erfolgt in Zusammenarbeit mit den Patienten und gegebenenfalls mit den bisherigen Hausärzten bzw. Fachärzten.

Weitere Modifikationen erfolgen dahingehend, dass alle Studienteilnehmer eine Überprüfung und Optimierung ihrer aktuellen Medikation hinsichtlich Kontraindikationen, Dosierung und Interaktionen durch die jeweils den Studienarmen zugeteilten Apotheker erhalten. Die Ergebnisse des klinisch-pharmazeutischen Monitoring werden dem behandelnden Studienarzt mitgeteilt. Dieser leitet eventuell erforderliche Verordnungsänderungen ein. Im Medikationsplan, der für jeden teilnehmenden Patienten erstellt wird, werden die Änderungen entsprechend vermerkt. Der Medikationsplan wird in dieser Weise während der gesamten Untersuchungsdauer, unabhängig von der Zuteilung zu den Studienarmen, fortgeführt. Parallel dazu findet eine Erhebung des Ausgangszustandes bzw. der Basiswerte der Patienten statt. Bewertet werden erkrankungs- und patientenrelevanter Outcome-Parameter, wie z.B. die bereits unter „Ziel- und Begleitparameter“ dargestellten typischen Symptome der Schizophrenie, die Lebensqualität sowie bereits bestehende Symptome oder auch Nebenwirkungen aufgrund von Komorbiditäten und der damit verbundenen Arzneimitteltherapie. Die Auswertung dieser Daten beruht auf der Anwendung der validierten Messskalen und Fragebögen. Im Rahmen der Diagnosestellung sowie der Bewertung der Ausgangswerte ergibt sich für jeden Studienteilnehmer eine Zuteilung hinsichtlich des Schweregrades der Schizophrenie bzw. der Art und Ausprägung der Leitsymptome. Daher sollten die Patienten bei der späteren Datenanalyse hinsichtlich dieser Charakteristika stratifiziert bzw. Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Hier zeichnet sich auch ein unter Umständen relevantes Verzerrungsrisiko ab. Es besteht aufgrund des Studiendesigns, der geplanten Fallzahlgröße sowie des definierten Randomisierungsverfahrens eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass die Strukturgleichheit der Patienten in den drei Studienarmen nicht gegeben sein wird. Dieser Umstand ist bei der Planung der Pilotstudie zu berücksichtigen und, sofern möglich, zu optimieren.

Die Beobachtungsphase, und damit die eigentliche Untersuchung, beginnt direkt im Anschluss an die Vorphase. Patienten, die dem Studienarm A zugeteilt wurden, werden zunächst in einem Gespräch mit einem der zuständigen Studienärzte über das Ergebnis des pharmakogenetischen Screenings aufgeklärt. Weiter werden sofort notwendige Therapieadaptationen erläutert und die Adhärenz des Patienten gegenüber diesen Maßnahmen erfragt. Prinzipiell wird mit allen Teilnehmern ein Startgespräch geführt, um, über die im Rahmen der Einwilligung stattgefundenen Kontakte und verbreiteten Informationen, noch offene Fragen oder Bedürfnisse der Patienten zu erörtern. Im Weiteren erfolgen im ambulanten Bereich regelhafte Patienten-Arzt-Kontakte alle drei Monate. Ist aufgrund einer akuten Exazerbation der Erkrankung eine stationäre Aufnahme erforderlich, so sind im Rahmen der Diagnostik zum Aufnahmezeitpunkt alle unter dem Punkt „Ziel- und Begleitvariablen“ genannten Kriterien, sofern nicht bereits

über die Standarddiagnostik abgedeckt, zusätzlich zu erheben. Gleiches gilt für den Zeitpunkt der Entlassung. Hintergrund dieser Maßnahme ist eine genaue Erfassung akuter Verschlechterungen sowie der entsprechenden Krankheitsphase bzw. des -verlaufes. Bei der späteren Datenauswertung können dadurch gegebenenfalls Patientensubgruppen identifizieren und separat analysieren werden. Somit wird eine Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines klinisch relevanten Nutzens auch für Teilpopulationen ermöglicht. Etwaige Klinikaufenthalte führen nicht zu einer Verschiebung der ambulanten regelhaften Kontakte. Sie bedingen aber je nach Gesundheitszustand der Betroffenen unter Umständen weitere ambulante Arztkontakte. Um die Versorgungsrealität möglichst deckungsgleich zu imitieren, sollte das Prüfprotokoll hier keine Einschränkung machen. Es ist vielmehr mit dem Ziel einer bedarfsadaptierten Patientenversorgung zu handeln. Zum Ende der Beobachtungszeit ist ebenfalls eine Abschlussuntersuchung hinsichtlich der Routinelabordiagnostik sowie der vor Beginn der Studie festgelegten Outcome-Parameter vorzunehmen.

- Angaben zur Überprüfung der Compliance:

In den Studienarmen A und B erfolgt eine Überprüfung der Compliance stationär durch Einnahme der oralen Medikation unter Sichtkontrolle der Pflegekräfte. Bei der Verabreichung von Depotpräparaten ist die Erfassung der Compliance durch die vom Behandler oder der Fachpflegekraft durchzuführende Injektion automatisch gegeben. Im ambulanten Bereich gilt dies für die Depotinjektionen gleichermaßen. Hingegen ist die Kontrolle der Compliance einer regelmäßigen Einnahme der oralen Medikation deutlich schwieriger. Dies kann und sollte nur im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung, z.B. über den Abgleich des im Medikationsplan des Patienten dokumentierten Dosierungsschemas mit der Frequenz der Rezepteinlösung in der Apotheke, sowie über TDM erfolgen. Bei letzterem ist also bezüglich der Interpretation der gemessenen Arzneistoffspiegel vor Therapieadaption aufgrund fehlender oder unzureichender Wirkungen stets die Möglichkeit einer bestehenden Non-Compliance zu eruieren. Im Studienarm C finden keine zusätzlichen Maßnahmen statt. Hier erfolgt die Erhebung der Compliance nach dem Ermessen des medizinischen Personals.

Vor dem Hintergrund der hier zu erörternden Fragestellung sollten weitere Restriktionen der Patienten bezüglich der Compliance oder auch Adhärenz nicht vorgenommen werden. Die intensivere Beeinflussung dieser Faktoren würde nicht den Gegebenheiten der realen Versorgungswelt entsprechen. Somit wäre hinsichtlich dieses Aspektes die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die praktische Patientenversorgung fraglich. Letztlich ist bei einer weitergehenden Manipulation mit einer Ergebnisverzerrung im Hinblick auf die patientenrelevanten Endpunkte zu rechnen.

### **3.6.1.15.    Projektierte Gesamtdauer der Prüfung**

Wie bereits unter dem Punkt „Behandlungsdauer und weitere Therapiemodi in den einzelnen Studienarmen“ erläutert, soll die Gesamtdauer der Studie, also der Summe aus Rekrutierungszeit und Beobachtungszeit, vier Jahre betragen. Berücksichtigt man weiter die erforderlichen Zeiten für die ausführliche Planung der Studie sowie die Nachbereitung im Sinne der Datenauswertung und Publikation, so ist mit zwei weiteren Jahren zu rechnen.

### **3.6.1.16.    Auswertungsverfahren sowie Zeitpunkt und Umfang von Zwischen- auswertungen**

Die Auswertung sollte nach dem intention to treat-Prinzip erfolgen. Ein solches Vorgehen berücksichtigt auch die Patienten, welche die Studie abgebrochen haben, verzogen oder auch verstorben sind. Zur Verdeutlichung des Patientenflusses während des Studienverlaufs kann das Flussdiagramm des CONSORT-Statements herangezogen werden (Abb. 4, s. Anhang) (Schulz et al. 2010). Zusätzlich kann auch eine per protocoll-Analyse durchgeführt werden, um zu sehen, ob sich in der statistischen Auswertung Differenzen hinsichtlich der statistischen Signifikanz ergeben.

Ziel ist, die Rate der Studienabbrecher möglichst gering zu halten, auch wenn dies bei an Schizophrenie Erkrankten aufgrund ihrer krankheitsbedingten Einschränkung zur Kooperation schwieriger sein mag als bei somatischen Gesundheitsstörungen. Gründe für einen Studienabbruch sind entsprechend zu dokumentieren. Über diese Daten kann bei der späteren statistischen Analyse eine genauere Aussage zum Schaden der Intervention hinsichtlich fehlender Wirksamkeit und unerwünschten Effekten vorgenommen werden. Der Einfluss der Drop out-Rate auf die evaluierten Interventionseffekte ist entsprechend zu diskutieren.

### **3.6.1.17.    Abbruchkriterien sowohl für den Einzelfall als auch für die gesamte Prüfung**

Für den Einzelfall ist die Studienteilnahme beim Eintritt folgender Kriterien zu beenden:

- Wohnortwechsel über die örtlichen Grenzen der Pilotstudie hinaus,
- Fehldiagnose.

Abbruchkriterien für die gesamte Prüfung:

Die gesamte Prüfung ist zu beenden, falls sich in den Zwischenauswertungen eine statistisch signifikante Verschlechterung der patientenrelevanten Endpunkte und unerwünschten Ereignisse innerhalb des Interventionsarmes (Studienarm A) sowie im Vergleich dieses Armes mit den beiden anderen Studienarmen zeigt.

### **3.6.1.18. Quellenangaben für verwendete Informationen, insbesondere für benutzte oder zu benutzende historische oder bibliographische Daten**

Zum jetzigen Zeitpunkt besteht außer bei der Planung des Rekrutierungszeitraumes zwecks Erreichens der notwendigen Patientenzahlen keine Erfordernis der Verwendung historischer Patientendaten. Alle Quellen sind bei der Präsentation bzw. Veröffentlichung der Ergebnisse vollständig und für jedermann einsehbar darzulegen.

### **3.6.2. Statistische Datenanalyse**

Die genauen statistischen Verfahren, welche zur Datenanalyse herangezogen werden, sollen an dieser Stelle nicht näher betrachtet, sondern erst zum Zeitpunkt der konkreten Studienplanung festgelegt werden. Für die detaillierte statistische Planung sind die international anerkannten Regeln zu beachten wie beispielsweise die Empfehlungen der ICH E9 (ICH 05.02.1998).

Um die Aussagekraft des Ergebnisses zum Nutzen des pharmakogenetischen Screenings bei Schizophrenie zu erhöhen, ist die Pilotstudie als Überlegenheitsstudie zu planen. Die Festlegung basiert auf der medizinischen Arbeitshypothese, welche von einer Überlegenheit der Kombination von integrierter Versorgung und pharmakogenetischem Screening ausgeht. Aufgrund der beschriebenen Limitationen, die aktuell bei der Standardversorgung bestehen, gilt neben der Haupt-Arbeitshypothese die weitere Annahme, dass die integrierte Versorgung dem „Standard of Care“ überlegen ist.

Daraus abgeleitet ergeben sich die statistische Null- und Alternativhypothese als:

Nullhypothese  $H_0$ :  $A^1 \leq B^2$  und  $A \leq C^3$  sowie  $B = C$  sowie

Alternativhypothese  $H_A$ :  $A^1 > B^2$  und  $A > C^3$  sowie  $B > C$ .

### **3.6.3. Gesundheitsökonomische Evaluation**

Auf folgende Fragen sollen durch die Umsetzung des Konzeptes signifikante Antworten gefunden werden:

1. Besteht aus Sicht der Kostenträger (GKV) ein gesundheitsökonomischer Nutzen, bei Erstdiagnose der Schizophrenie die Kosten einer pharmakogenetischen Untersuchung der Patienten zu übernehmen?
2. Birgt diese Strategie eine Optimierung der Ressourcenallokation bei gleichzeitiger Reduktion der Gesamtkrankheitskosten?

---

<sup>1</sup> Studienarm A mit pharmakogenetischem Screening und integrierter Versorgung

<sup>2</sup> Studienarm B mit integrierter Versorgung

<sup>3</sup> Studienarm C mit Standardversorgung

### 3. Erfahren die Patienten dadurch eine Steigerung der Lebensqualität?

Einen systematischen Review, welcher sich genau mit dieser Fragestellung beschäftigt, lieferten Fleeman et al. im Jahr 2010 mit ihrer Arbeit „The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation“ (Fleeman et al. 2010).

Nun könnte man an dieser Stelle einwerfen, dass die in der Masterthesis zu bearbeitende Fragestellung der Konzeptionierung eines Pilotprojektes gar nicht neu sei. Das ist insofern richtig, als dass die Fragestellung fast identisch klingt. Jedoch handelt es sich bei der Arbeit von Fleeman et al. nicht um einen prospektiven Untersuchungsansatz, sondern um eine systematische Übersichtsarbeit, welche zunächst eruiert, ob die Datenlage bis 2009 überhaupt Antworten auf die Forschungsfrage liefern kann. Darüber hinaus bezieht sie sich auf das Gesundheitssystem Großbritanniens. Somit ergibt sich für den deutschen Versorgungskontext nach wie vor eine unklare Sachlage, insbesondere hinsichtlich der Kosteneffektivität. Aus meiner Sicht sind die Ergebnisse dieses Reviews zur analytischen und medizinischen Validität des Testverfahrens unabhängig vom jeweils vorherrschenden Gesundheitssystem zu sehen, so dass eine Übertragung der Daten und Schlussfolgerungen dieser beiden Aspekte auf Deutschland gerechtfertigt ist.

Zielsetzung der Autoren war die Untersuchung, ob das Testen auf CYP450-Polymorphismen bei erwachsenen Schizophreniekranken vor Beginn einer antipsychotischen Behandlung zu einer Verbesserung der Ergebnisparameter führt. Gleichzeitig sollte der Nutzen für die medizinische, persönliche sowie Entscheidungsfindung des Gesundheitswesens sowie der Beitrag zu einer kosteneffektiven Verwendung der Ressourcen des Gesundheitswesens verifiziert werden. Betrachtet wurden sowohl die analytische als auch die klinische Validität des Verfahrens sowie der klinische Nutzen der Methode. Zusätzlich erfolgte ein Review zu ökonomischen Evaluationen von CYP450-Testverfahren in der Psychiatrie sowie zu ökonomischen Modellen mit Bezug auf die Schizophrenie. Die analytische Validität der CYP450-Genotypisierung scheint hinreichend präzise zu sein, wie die 46 eingeschlossenen Studien zeigen. Jedoch mangelt es an überzeugender Evidenz hinsichtlich der klinischen Validität und des klinischen Nutzens. Auch das Fehlen ökonomischer Studien und passender ökonomischer Modelle für die Schizophrenie verhinderte mitunter die Entwicklung eines eigenen gesundheitsökonomischen Modells. Jedoch konnte ein Vorschlag zu entsprechenden Rahmenbedingungen für eine solche Modellierung erarbeitet werden. Dieser Vorschlag ist aus meiner Sicht sehr sinnvoll. Er



sieht vier Hauptmodule vor. Das erste Modul sieht die pharmakogenetische Testung und die Phänotypisierung der Patienten vor. In dem zweiten Modul zu den klinischen Effekten erfolgt dann die Verknüpfung der Phänotypen mit den klinischen Ergebnissen, um konsekutiv im dritten Übergangsmodule den Effekt der Testergebnisse auf eine klinische Entscheidung zu übertragen. Das vierte Modul ist schließlich das Schizophrenie-Modul, in dem die Projektierung der Therapieeffekte auf die Lebenszeit der Patienten erfolgt. Fleeman et al. behaupten, dass ohne die vier Komponenten und deren Verbreitung in der Fachwelt eine Bewertung der Kosteneffektivität von pharmakogenetischen CYP-Bestimmungen für die Schizophrenie nicht möglich sei (Fleeman et al. 2010). Dem kann man bezogen auf den jetzigen Versorgungsstandard mit all den vorherrschenden Limitationen sicherlich zustimmen. Für weitergehende Ausführungen zu den bestehenden Versorgungshürden sei auf den Punkt „Ist-Zustand und Analyse notwendiger Voraussetzungen/ Methoden-Entwicklung“ verwiesen. Für die Pilotstudie ist das Setting der integrierten Versorgung gewählt worden, da es im deutschen Gesundheitswesen eine spezielle Versorgungsform mit abgemilderter Schnittstellenproblematik und multiprofessionellem Behandlungsansatz widerspiegelt. Somit bestünde für die im Interventionsarm umfasste Teilpopulation gemäß der Fleeman'schen Position die Möglichkeit des Nutznachweises sowohl für Kostenträger als auch für die Betroffenen.

Fleeman et al. propagieren, dass theoretisch bei Kosten von rund £300 pro Test und Patienten der zu erwartende Lebenszeitnutzen nur bei etwa 0,01 QALYs pro Patient liegen müsse, um eine Kosteneffektivität von ca. £ 30,000 pro gewonnenem QALY zu erzielen. Diese Einsparungsstufe sei angemessen, sofern sich irgendeine Lebensverbesserung feststellen ließe, insbesondere aber dann, wenn zukünftig Möglichkeiten geschaffen würden, gezielt denjenigen Patienten, welche am ehesten Verbesserungen der Behandlungsergebnisse erwarten lassen, ein pharmakogenetisches Screening anzubieten. Dies sei vielversprechend, benötige aber weitere Forschungsanstrengungen (Fleeman et al. 2010). Wenn also, basierend auf dem hier erarbeiteten Konzept, mit der späteren Pilotstudie der Beweis dieses Gedankenspiels gelänge, würde diese Masterarbeit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Evidenz bezüglich der Kosteneffektivität des pharmakogenetischen Screenings bei der Schizophrenie leisten.

Die Erfassung ökonomischer Daten zwecks Belegens der Kosteneffektivität erfolgt in der Pilotstudie zunächst als „Add on“, also im sogenannten „piggy back“-Verfahren, zu der medizinischen Evaluation. Es wird empfohlen, für weitergehende Untersuchungen, welche auf die hier konzipierte Pilotstudie aufbauen, bei der Studienplanung die Erfordernisse gesundheitsökonomischer Evaluationen zu berücksichtigen (Graf von der

Schulenburg et al. 2007). Diese Empfehlung ist bereits im Konzept integriert, indem der Hannoveraner Konsensus als Basis zur Erhebung der essentiellen gesundheitsökonomischen Daten herangezogen wird.

Zunächst soll erörtert werden, welche Form der gesundheitsökonomischen Evaluation für die hier zu bearbeitende Fragestellung geeignet ist.

Bei der Kosten-Nutzwert-Analyse wird der Behandlungserfolg einer medizinischen Maßnahme aus Patientensicht hinsichtlich deren Lebensqualität und Lebenserwartung bewertet (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

Eine mangelnde Krankheitseinsicht scheint einen Einfluss auf die Selbsteinschätzung der Lebensqualität bei schizophrenen Patienten zu haben. So kamen Aghababian et al. zu dem Ergebnis, dass an Schizophrenie Erkrankte mit guter Krankheitseinsicht eher einen niedrigeren Punktwert der Gesamtlebensqualität erzielen, während Betroffene mit geringer Krankheitseinsicht eher zur Überschätzung ihrer Gesamtlebensqualität neigen. Als valides Messinstrument wurde zur Bewertung der Krankheitseinsicht die „Scale to assess Unawareness of Mental Disorder“ (SUMD) verwendet, eine standardisierte professionelle Rangskala auf Basis eines Patienteninterviews, welches neun Dimensionen umfasst. Für die Bewertung der subjektiven Lebensqualität zog man den S-QoL-Fragebogen heran. Bei diesem Fragebogen handelt es sich um ein krankheitsspezifisches validiertes Instrument zur Selbsteinschätzung, das aus Patientensicht 41 Punkte umfasst, damit acht Dimensionen abdeckt und in einen Summenscore mündet (Aghababian et al. 2011).

Auch wenn das Ausmaß der Krankheitseinsicht als Confounder für die Erhebung der Lebensqualität gelten mag, so weisen doch andere Untersuchungen darauf hin, dass die Bewertung der Lebensqualität als unabhängiger Vorhersagewert für die Rezidivrate herangezogen werden kann. Dabei ist als Messinstrument der SF-36 offensichtlich besser geeignet als das Lebensqualitäts-Interview (QoLI). Daher empfehlen beispielsweise Boyer et al., die Erhebung der Lebensqualität neben anderen Standardbewertungsverfahren in die klinische Praxis der Psychiatrie zu integrieren (Boyer et al. 2013). Wenn Daten zur Lebensqualität schizophrener Patienten erhoben werden, so mangelt es an der Integration in die Pläne zur Gesundheitsversorgung. Daher ist kaum bekannt, ob eine Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Schizophrenie überhaupt einen Beitrag zu anderen wünschenswerten Ergebnissen wie bessere Compliance oder eine geringe Nutzung von Gesundheits- und psychiatrischen Einrichtungen leisten kann. Das Gebiet der Lebensqualität in der Schizophrenie muss seine wissenschaftliche Grundlage durch enge Zusammenarbeit praktischer Ärzte und

Gesundheitsökonomien verbessern, um Daten der Nutzwert-Analyse in bedeutsame Informationen für medizinische Entscheidungsprozesse zu verwandeln (Awad 2011).

Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten wird von einer Verwendung der Kosten-Nutzwert-Analyse abgesehen, obwohl die Lebensqualität bei medizinischen wie gesundheitsökonomischen Evaluationen als auch bei der Nutzenbewertung des G-BA zu den patientenrelevanten Endpunkten zählt. Darüber hinaus ist aus Sicht der Gesetzlichen Krankenversicherung eine Kosten-Nutzwert-Betrachtung hinsichtlich ökonomischer Entscheidungskriterien, welche sowohl die adäquate Versorgung der Versicherten gemäß § 12 SGB V (Bundesregierung 14.01.2013) als auch die strategische Unternehmenslenkung aus betriebswirtschaftlicher Sicht umfasst, meines Erachtens wenig aussagekräftig.

Die Konzeptionierung des gesundheitsökonomischen Teils der Pilotstudie erfolgt, wie eingangs bereits dargestellt, anhand der Empfehlungen der dritten aktualisierten Fassung des Hannoveraner Konsens (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Damit soll die Einhaltung des allgemein anerkannten methodischen Standards der Studienerstellung gesundheitsökonomischer Evaluationen gewährleistet werden.

Sicher werden viele Aspekte, welche im Rahmen der medizinischen Evaluation schon angeführt werden, im Rahmen des ökonomischen Studienteils ebenfalls erörtert. Um unnötige Doppelungen zu vermeiden, soll versucht werden, sich bei dem am Hannoveraner Konsensus orientierenden ökonomischen Studienteil möglichst auf die Darstellung diesbezüglich relevanter Punkte zu beschränken.

In den Ausführungen zur medizinischen Evaluation wurde erläutert, dass der Nutzen des pharmakogenetischen Screenings für die GKV nur festgestellt werden kann, wenn ein Vergleich gegen eine Handlungsalternative erfolgt. Auf S. 48ff. wurden die Gründe für die Wahl zweier Handlungsalternativen, die Integrierte Versorgung ohne pharmakogenetisches Screening sowie die bisher etablierte psychiatrische Versorgung als „Standard of Care“, erläutert. Auf Basis dieser Vergleichsarme sollen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens des pharmakogenetischen Screenings bezüglich aller für die Kostenträger der GKV im Versorgungskontext relevanten Nutzenparameter bewertet werden. Laut Hannoveraner Konsens sollen als Datenquellen für eine derartige Bewertung entsprechend der Evidenzstufen zunächst randomisierte klinische Studien und Metaanalysen herangezogen werden. Des Weiteren werden epidemiologische Beobachtungsdaten, Kohortenstudien, Daten aus Versorgungsforschung sowie Daten über aktuelle Behandlungsstandards in die Analysen eingeschlossen. Falls keine andere Evidenz verfügbar ist, finden ggf. auch

Expertenmeinungen Berücksichtigung (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Als Datenquellen dienen bei der Pilotstudie zum einen die eigenen Daten, welche im medizinischen Studienteil der randomisierten kontrollierten Studie erhoben werden. Daneben werden, wie unter dem Punkt „Patientenrekrutierung“ in der medizinischen Evaluation dargestellt, historische Diagnosedaten der Studienregionen zur Abschätzung des Rekrutierungszeitraumes genutzt. Falls die geschätzte Inzidenzrate nicht ausreichend ist, um die berechnete erforderliche Fallzahl zu erreichen, müssen entweder der Rekrutierungszeitraum verlängert, die Studienregion vergrößert werden oder beide genannten Maßnahmen parallel erfolgen. Sollte dieses Vorgehen ebenfalls nicht zu einer adäquaten Patientenzahl für die Studienteilnahme führen, ist eine andere Studienregion zu wählen.

Die im Konsens empfohlene Berücksichtigung verschiedener Nutzendimensionen geschieht in diesem Konzept zunächst im Rahmen der medizinischen Evaluation. Im klinischen Teil der Studie werden Daten zur Wirksamkeit (efficacy) mittels verschiedener krankheitsspezifischen Teilendpunkten generiert, welche sich in den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen subsumieren. Dabei werden auch Daten zu Outcome-Parametern wie Compliance und Arbeitsfähigkeit sowie weitere kostenrelevanten Faktoren berücksichtigt. Diese sind alle direkten und indirekten Kosten, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen und aus der Perspektive der GKV ins Gewicht fallen. Sie bilden den zweiten wesentlichen Teil der Nutzenbewertung des pharmakogenetischen Screening, also die Bewertung der sogenannten „effectiveness“. Zu den Kosten der Schizophrenie in Deutschland führen Konnopka et al. in einem systematischen Literaturüberblick an: „[...] Direkte Versorgungskosten pro Patient und Jahr lagen in Preisen des Jahres 2007 meist bei 14.000-18.000 Euro. Zusätzlich entstanden Privatausgaben durch Angehörige in Höhe von 950-1.700 Euro und Produktivitätsverluste von 25.000-30.000 Euro.“ (Konopka et al. 2009).

Nach den aktuellen Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Krankheitskostenrechnung der Schizophrenie liegen die Ausgaben für die Jahre 2002 bis 2008 bei rund 2 Mrd. Euro, wobei seit 2006 ein leichter Rückgang der Kosten zu verzeichnen ist. Bezogen auf die Gesamtkrankheitskosten in Deutschland liegt der Anteil nach wie vor deutlich unter 1% (Tab. 9; Abb. 3).

Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD10)					
Krankheitskostenrechnung					
Deutschland					
Krankheitskosten (Mill. EUR)					
Krankheitsdiagnosen (ICD10)		2002	2004	2006	2008
ICD10-F20	Schizophrenie	1 723	1 818	2 010	1 964
	Insgesamt	218 768	224 970	236 524	254 280

Tabelle 6: Krankheitskosten der Schizophrenie gegenüber der Gesamtkrankheitskosten in Deutschland für die Jahre 2002 bis 2008 (Statistisches Bundesamt Zugriff 22.07.2013b)

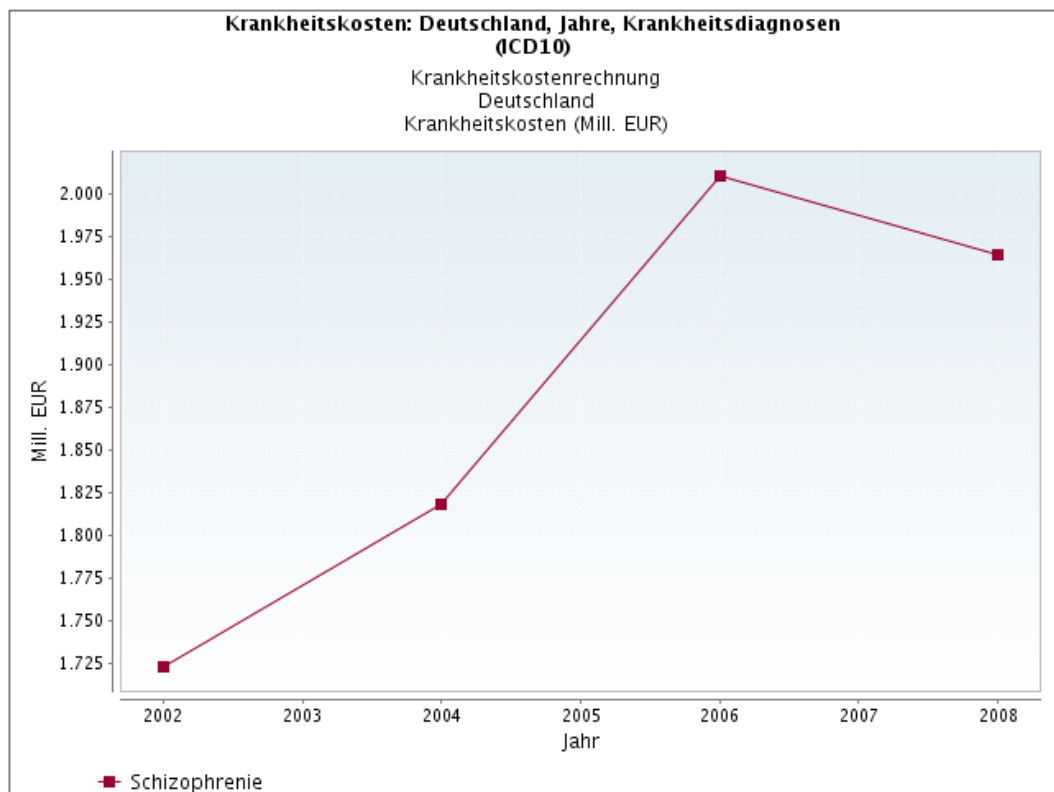


Abbildung 4: Krankheitskosten der Schizophrenie in Deutschland von 2002 bis 2008 (Statistisches Bundesamt Zugriff 22.07.2013a)

Zur Wahl der GKV-Perspektive führen die Autoren aus: „Bei Entscheidungen über Leistungspakete von Krankenversicherungen wird häufig der Vergleich zur Standardbehandlung im praktischen Alltag gewählt.“ (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Dies wird in diesem Konzept berücksichtigt. Schließlich bietet nur ein Vergleich mit dem aktuell etablierten Therapieverfahren der medizinischen Versorgungsrealität die Möglichkeit, einen zusätzlichen Nutzen einer Handlungsalternative gegenüber der Standardtherapie in Ausmaß und Wahrscheinlichkeit abzubilden.

### **3.6.3.1. Studiendesign**

#### **- Darstellung der Zielsetzung:**

Aufgrund der hohen Kostenlast, welche mit der Schizophrenie verbunden ist, geht es um die Frage, ob neuartige und innovative Methoden wie eine zu Beginn der Erkrankung durchgeführte pharmakogenetische Untersuchung über den Krankheitsverlauf hinweg langfristig eine positive Auswirkung bezüglich des klinischen Outcome haben. Lässt sich ein positiver Effekt hinsichtlich Schwere und Verlauf der Schizophrenie nachweisen, ist letztendlich die logische Konsequenz eine deutlich niedrige Kostenlast für die GKV. Die Kostenreduktion ergäbe sich dabei unter anderem aus einer verminderten Anzahl stationären Aufenthalte sowie einer verringerten Inanspruchnahme von Krankengeldleistungen (siehe S. 26f.).

Wie bereits in den Ausführungen zur medizinischen Evaluation dargestellt, ist über die Verbesserung der klinischen Outcome-Parameter schizophrener Patienten durch den Einsatz pharmakogenetischer Testverfahren zu Erkrankungsbeginn mit einer signifikanten Ausgabenreduktion auf Seiten der GKV zu rechnen. Das Hauptaugenmerk liegt bei der ökonomischen Evaluation auf der umfassenden Erhebung aller für die GKV-Perspektive relevanten Kostenaspekte für die jeweiligen Handlungsalternativen. Der Kosten-Nutzen-Vergleich der zur Auswahl stehenden medizinischen Maßnahmen liefert Argumente, ob eine (innovative) medizinische Maßnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung aufgenommen wird. Die Entscheidung für die Erstattungsfähigkeit einer neu aufgenommenen Leistung wird dabei aufgrund der Annahmen getroffen, dass diese, in Anlehnung an die auf S. 13 dargestellten Entscheidungsregeln, die beste Ressourcenallokation bietet.

Die im medizinischen Teil ausgeführte Herleitung der Arbeitshypothese sowie der Null- und Alternativhypothese sind auf den ökonomischen Teilbereich übertragbar. Die Wahl der zu bewertenden Alternativen begründet sich in dem Verbesserungspotential, welches die pharmakogenetische Diagnostik hinsichtlich klinischer und konsekutiv ökonomischer Parameter verspricht. Dieses Potential wird durch aktuell im Versorgungskontext

bestehende Stolpersteine limitiert, so dass ein Vergleich mit dem „Standard of Care“ sowie mit dem „limitationsreduzierten“ Behandlungskonzept der integrierten Versorgung erforderlich ist.

- Angaben zur Methodik:

Die Definition der Zielpopulation umfasst die Patientengruppe der Erwerbstätigen, um neben den direkten Kosten die aus GKV-Sicht ebenfalls relevanten Kosten wie z.B. Krankengeldzahlungen erheben zu können. Mit der definierten Studienpopulation wird auch ein Großteil der für die Versorgungspraxis maßgeblichen Gesamtpopulation abgebildet. Damit haben die zu ermittelnden Ergebnisse der Pilotstudie hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Übertragbarkeit eine signifikante Relevanz für den Versorgungsauftrag der GKV. Eine weitergehende Erläuterung erfolgte bereits in den Ausführungen zur medizinischen Evaluation.

### **3.6.3.2. Perspektive**

Die Definition der Perspektive ist bereits über die Formulierung der Forschungsfrage erfolgt. Die Implementierung der Erstattungsfähigkeit von medizinischen Leistungen ist basierend auf § 12 SGB V (Bundesregierung 14.01.2013) auf der Kostenträgerseite eine originäre Frage der gesetzlichen Krankenversicherung. Im Sinne einer optimalen Ressourcenallokation, gewichtet als Opportunitätskosten, wird die Aufnahme des pharmakogenetischen Screenings bei Schizophrenie in den Leistungskatalog der GKV dann erfolgen, wenn für diese Diagnostik gegenüber einer Handlungsalternative mehr Nutzen bei gleichen oder sogar weniger Kosten besteht. Bietet eine Maßnahme einen größeren Nutzen bei gleichzeitig höheren Kosten oder aber einen geringeren Nutzen und ebenfalls geringere Kosten, so hängt die Finanzierungsentscheidung vom Kosten-Nutzen-Verhältnis ab (Tab. 2). Also sind für eine gesundheitsökonomische Bewertung Kosten und Nutzen des pharmakogenetischen Screenings aus Sicht der Krankenkassen zu erfassen und zu bewerten. Gemäß der Empfehlungen des Hannoveraner Konsens sollte dabei eine Synchronisierung von Kosten und Nutzen für einzelne Komponenten der beiden Outcome-Dimensionen vorgenommen werden (Graf von der Schulenburg et al. 2007).

### **3.6.3.3. Studienformen**

Die geeignete gesundheitsökonomische Studienform ergibt sich aus der Art und Weise der Nutzenerfassung sowie der Darstellung gegenüber den ermittelten Kosten (Graf von der Schulenburg et al. 2007).

Aus dem Pool der vergleichenden Studienformen gesundheitsökonomischer Evaluationen kommt die Kostenminimierungs-Analyse nicht in Frage, da hier a priori nicht von einer Ergebnisgleichheit der drei Studienarme auszugehen ist. Nur wenn diese Annahme zutrifft, kann sich die Bewertung auf einen reinen Kostenvergleich beschränken (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012). Warum die Kosten-Nutzwert-Analyse ebenfalls nicht als geeignet erachtet wird, wurde zu Beginn der Ausführungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation bereits eingehend dargestellt. Als weitere vergleichende Studienformen sind die Kosten-Nutzen-Analyse sowie die Kosten-Effektivitäts-Analyse zu nennen. Eine detaillierte Diskussion der möglichen Eignung dieser beiden Analyseformen erfolgt unter dem Punkt „Kostenermittlung“ auf den folgenden Seiten.

Bei der späteren Umsetzung der Pilotstudie muss über eine eventuell erforderliche Durchführung gesundheitsökonomischer Modellierungen entschieden werden. Die Entwicklung gesundheitsökonomischer Modelle ist notwendig, wenn die verfügbaren Kosten- und Effektivitätsdaten keine hinreichende externe Validität hinsichtlich der vollständigen Abbildung der Versorgungsrealität aufweisen. Aus meiner Sicht bietet das Konzept jedoch eine verlässliche Basis für die Generierung validen Datenmaterials, so dass für die primäre Auswertung voraussichtlich keine Modellierung vorgenommen werden muss. Denkbar ist allerdings die Anwendung solcher Modelle im Rahmen von Robustheitsanalysen zur Verifizierung der Studienergebnisse. Dann wären alle verwendeten Datenquellen, die getroffenen strukturellen und quantitativen Annahmen darzulegen. Ferner müssten eine ausführliche Begründung der Modellstruktur, die Durchführung von Sensitivitätsanalysen sowie die Angabe des verwendeten Rechenprogrammes erfolgen.

Die Festlegung und Bewertung von Surrogatparametern sowie die Herleitung der Alternativenwahl wurde bereits in der medizinischen Evaluation erörtert. Daher wird an dieser Stelle auf eine nochmalige detaillierte Darstellung verzichtet.

#### **3.6.3.4. Validität und Datenquellen**

Hinsichtlich der Datenquellen werden sowohl Informationen zur medizinischen Wirksamkeit als auch zu ökonomischen Folgen der zu betrachtenden Handlungsalternativen gefordert. Ferner müssen versorgungsrelevante ökonomische, medizinische sowie epidemiologische Aspekte betrachtet werden (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Diese Forderungen des Hannoveraner Konsens finden im Rahmen der Ausgestaltung der medizinischen Evaluation ebenso Berücksichtigung wie die Diskussion des Studienziels, der Perspektivenwahl sowie der internen und externen Validität der



Pilotstudie. Um den Kostenaufwand für den kompletten Studienprozess möglichst gering zu halten, ist versucht worden, das Konzept so zu gestalten, dass innerhalb des medizinischen Studienteils eine hinreichende externe Validität erzielt wird. Damit soll die Notwendigkeit einer weiteren separaten gesundheitsökonomischen Studie zumindest im Rahmen der Pilotierung vermieden werden. Eine an die Pilotstudie anknüpfende größere wissenschaftliche Untersuchung könnte jedoch eine zusätzliche gesundheitsökonomische Evaluation erfordern, um erste Erkenntnisse aus der Pilotierung zu verifizieren.

Die für die ökonomische Evaluation benötigten Daten haben ihren Ursprung in dem Datenmaterial, welches innerhalb der medizinischen Evaluation zur Wirksamkeit des pharmakogenetischen Screenings erhoben wird. Da die Pilotstudie innerhalb der realen Versorgungspraxis durchgeführt wird, werden über die etablierten Abrechnungssysteme des ambulanten und stationären Gesundheitssektors alle aus Sicht der GKV relevanten Kostendaten automatisch generiert. Somit entfällt an dieser Stelle eine weitere Beschreibung.

#### **3.6.3.5. Kostenermittlung**

Essentiell für eine valide Datenerhebung ist die Ermittlung und Berücksichtigung aller perspektivisch relevanten Kosten und Ergebnisgrößen (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Die Kostenerhebung findet dabei in drei Schritten statt:

1. Identifikation relevanter Kostenkomponenten,
2. Messung der Ressourcenverbräuche,
3. monetäre Bewertung der Ressourceneinheiten (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Folgende Ergebnisgrößen sind für die GKV-Perspektive relevant:

- Anzahl und Art der ambulant verordneten Arzneimittel
- Anzahl und Art der stationär verordneten Arzneimittel
- Anzahl und Art der pharmakogenetischen Diagnostik
- Anzahl und Art der Labordiagnostik
- Anzahl und Art der Heil- und Hilfsmittel
- Anzahl der Krankschreibungen
- Ursache der Krankschreibung (differenziert nach Art der Erkrankung)
- Anzahl der Krankheitstage
- Anzahl der Krankheitsphasen > 6 Wochen (Ende des max. Anspruchs auf Lohnfortzahlung im Krankheitsfall; Beginn der Krankengeldzahlung durch die Krankenversicherung)

Art und Häufigkeit der Nutzung von Serviceleistungen der Gesundheitssysteme, unterteilt nach:

- Anzahl der stationären Einweisungen
- Anzahl der Pflgetage während der stationären Aufenthalte
- Anzahl der zusätzlichen Arztkontakt
- Art der zusätzlichen Arztkontakte
- Kosten der zusätzlichen Arztkontakte
- Höhe der Abweichung von regulären Arztkontakten und damit verbundene Kosten
- Anzahl der zusätzlichen Kontakte zu Pflegekräften/ -diensten
- Art der zusätzlichen Kontakte zu Pflegekräften/ -diensten
- Höhe der Abweichung von regulären Kontakten zu Pflegekräften/ -diensten
- Anzahl der zusätzlichen Kontakte zu Psychologen/Psychotherapeuten
- Art der zusätzlichen Kontakte zu Psychologen/Psychotherapeuten
- Höhe der Abweichung von regulären Kontakten zu Psychologen/ Psychotherapeuten
- Anzahl der zusätzlichen Kontakte zu Sozialarbeitern/-diensten
- Art der zusätzlichen Kontakte zu Sozialarbeitern/-diensten
- Höhe der Abweichung von regulären Kontakten zu Sozialarbeitern/-diensten
- Anzahl der zusätzlichen Kontakte zu Apotheken/-mitarbeitern
- Art der zusätzlichen Kontakte zu Apotheken/-mitarbeitern
- Höhe der Abweichung von regulären Kontakten zu Apotheken/-mitarbeitern
- Anzahl der zusätzlichen Kontakte zu sonstigen Gesundheitseinrichtungen
- Art der zusätzlichen Kontakte zu sonstigen Gesundheitseinrichtungen
- Höhe der Abweichung von regulären Kontakten zu sonstigen Gesundheits-einrichtungen
- Anzahl und Dauer von Rehabilitationsmaßnahmen
- Krankenfahrten
- Anzahl der Kontakte zu Krankenkassenmitarbeitern
- Art der Kontakte zu Krankenkassenmitarbeitern
- Schizophrene Symptomatik / Funktionsstatus
- Kosten mit Korrelation zu Exazerbationen (akute schizophrene Episode/ Phase) und zu Einschränkungen des Funktionsstatus
- Einsatzzeiten und Kosten für häusliche Pflege/Pflegekräfte
- Einsatzzeiten und Kosten für gesetzliche Betreuer
- Lebensqualität
- Adhärenz hinsichtlich der Medikation
- Aus Substanzmissbrauch resultierende Komplikationen mit Ressourcenmehrverbrauch

- Zufriedenheit mit der Versorgung (differenzierte Darstellung für das jeweilige Versorgungsmodell)

#### Erläuterungen zu den Ergebnisgrößen Lebensqualität und Medikationsadhärenz:

Wie auf S. 68f. ausgeführt handelt es sich bei der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität um einen aus medizinischer Sicht patientenrelevanten Endpunkt, der jedoch hinsichtlich seiner ökonomischen Aussagekraft mit Unsicherheit behaftet ist. Daher ist aus meiner Sicht die Kosten-Nutzwert-Analyse bei Patientenpopulationen mit diagnostizierter Schizophrenie ungeeignet und wird bei der Konzeptionierung der Pilotstudie als Studienform nicht berücksichtigt.

Zu den möglichen Adhärenz steigernden therapeutischen Maßnahmen zählt unter anderem die Gabe von Depotneuroleptika. Hierdurch ist laut Furiak et al. neben einer Verbesserung der Patientenadhärenz gegenüber einer oralen Applikation auch eine Einsparung direkter medizinischer Kosten zu erzielen (Furiak et al. 2012). Darauf verweisen auch DiBonaventura et al. und kommen zu dem Schluss, dass bei schizophrenen Patienten eine hohe Prävalenz arzneimittelbezogener Nebenwirkungen existiert. Diese unerwünschten Wirkungen sind signifikant mit Nonadhärenz gegenüber der Medikation verknüpft. Dabei führt diese Nonadhärenz nachweislich zu einem erhöhten Ressourcenverbrauch innerhalb der Gesundheitsversorgung. Zur Steigerung der Adhärenz sowie Reduktion des Ressourcenverbrauchs stellen die Prävention, Identifizierung und das effektive Management von arzneimittelbezogenen Nebenwirkungen demnach wichtige Aspekte der medikamentösen Schizophrenietherapie dar (DiBonaventura et al. 2012).

Die Fokussierung auf arzneimittelbezogene Nebenwirkungen ist aber nur eine der möglichen Maßnahmen zur Adhärenzsteigerung. In einer Übersichtsarbeit von Velligan et al. werden weitergehende Strategien zur Adressierung von Adhärenzproblemen bei Patienten mit schwerwiegenden und anhaltenden mentalen Erkrankungen diskutiert. Die Bewertung erfolgt auf der Grundlage der 2009 ausgesprochenen Empfehlungen der entsprechenden Experten Konsensus Leitlinien. So werden zahlreiche psychosoziale/ programmatische und pharmakologische Interventionen (z.B. die Umstellung auf Depotpräparate sowie das Monitoring von Nebenwirkungen bzw. fortschreitender Krankheitssymptomatik) unterschieden, die nach Meinung der Experten positive Auswirkungen auf die Patientenadhärenz haben (Velligan et al. 2010). Da offensichtlich ein multifaktorieller Einfluss auf die Patientenadhärenz besteht, ist bei der Pilotstudie mit einem nicht zu unterschätzenden Confounding des Endpunktes „Adhärenz“ zu rechnen. Damit wird die valide Bewertung eines Effektes des pharmakogenetischen Screenings

auf die Patientenadhärenz erschwert. Jedoch bietet das konzipierte Studiensetting die Möglichkeit, den Einfluss einer intensivierten, hier als integrierte Versorgung ausgestalteten medizinischen Betreuung mit dem Effekt einer Kombination aus integrierter Versorgung und pharmakogenetischem Screening sowie der Standardbehandlung als solcher zu vergleichen. Damit ist theoretisch das Verzerrungspotential durch entsprechend präsente Confounder geringer bzw. in gewisser Weise transparent bzw. messbar.

Die Erhebung der Daten erfolgt zeitgleich zu der Endpunkterhebung der medizinischen Evaluation. Diese Ergebnisgrößen bestimmen auch die zu ermittelnden Kosten. Welche Kostenkomponenten sind aus Sicht der GKV für an Schizophrenie erkrankte Versicherte relevant?

Es erfolgt sowohl bei den Kosten als auch beim Nutzen von medizinischen Maßnahmen eine Unterscheidung in direkte und indirekte Komponenten. Nach Greiner und Damm erfassen indirekte Kosten Parameter wie krankheitsbedingte Arbeitsausfälle, Invalidität oder auch vorzeitigen Tod, also in erster Linie den volkswirtschaftlichen Produktionsverlust. Indirekte Kosten stellen insbesondere bei chronischen Erkrankungen einen Kostentreiber dar. Direkte und indirekte Kosten können darüber hinaus hinsichtlich ihrer Tangibilität differenziert werden. Neben der monetären Bewertbarkeit tangibler Effekte stellen beispielsweise Schmerz, das psychische Wohlbefinden, die Teilhabe am Sozialleben Effekte dar, die in Form intangibler Kosten und Nutzen gemessen werden. Dabei ist die monetäre Messung nicht oder nur eingeschränkt über speziell entwickelte gesundheitsökonomische Bewertungsmethoden wie z.B. den Willingness-to-Pay- Ansatz möglich (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

Wesentlich für die gesundheitsökonomische Betrachtung ist die Erfassung aller Ressourcenverbräuche, die mit der medizinischen Behandlung sowie der Betreuung schizophrener Patienten in Zusammenhang stehen. Hier sind die Krankenkassen laut SGB V oder entsprechend lautender Einzelverträge zur Kostenübernahme verpflichtet. Empfohlen wird im Hannoveraner Konsens, die Auflistung des Ressourcenverbrauches in Mengeneinheiten generell getrennt von Preisen vorzunehmen. Sicherlich ist Bewertung der Ressourcenverbräuche mittels Opportunitätskosten-Ansatz wünschenswert, um eine optimale Ressourcenallokation zu erzielen. Ich vertrete jedoch die Auffassung, dass der Bewertungsaufwand dieses Ansatzes für eine Pilotstudie nicht gerechtfertigt ist. Die Anwendung macht meinem Erachten nach erst in umfassender angelegten Studien der Versorgungsforschung Sinn. Daher sollen zur Kostenkalkulation die entsprechenden Kostensätze, welche im DRG-System, den ambulanten Gebührenordnungen und

weiteren Versorgungsverträgen festgelegt sind, verwendet werden. Zu den relevanten Kosten sind bei der Pilotstudie je nach Ausmaß und Gewichtung gegebenenfalls auch die Verwaltungs- sowie weitere interne Kosten der Krankenkassen zu zählen. Wichtig ist jedoch für die Gewährleistung der Ergebnisqualität und -validität, dass eine Kostenüberschätzung vermieden wird. Demnach sind aus meiner Sicht Verwaltungs- und sonstige interne Kosten der Krankenkassen nur dann aufzuführen, wenn sie über den durchschnittlichen Standard hinausreichen, also beispielsweise aufgrund eines erhöhten Kontakts zu den Versicherten und damit verbundenem erhöhten Verwaltungsaufwand.

Unter direkten Kosten versteht man alle Kosten, die unmittelbar durch die Behandlung entstehen. Dabei werden diese noch weiter in medizinische und nichtmedizinische Kosten unterteilt (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Zu den direkten medizinischen Kosten gehören demnach Arzneimittelkosten, Kosten für Labordiagnostik inklusive pharmakogenetischer Testung und TDM-Plasmaspiegelbestimmung, Kosten für ärztliche Leistungen, Kosten für psychotherapeutische und weitere Therapieleistungen sowie Kosten für die Krankenhausbehandlung. Zu den direkten nichtmedizinischen Kosten können beispielsweise die Hotel- und Verwaltungskosten während stationärer Aufenthalte, Transportkosten oder auch Kosten für gesetzliche Betreuung gezählt werden. Indirekte Kosten umfassen somit alle sonstigen Kosten, die mittelbar durch die Erkrankung bzw. deren Behandlung verursacht werden (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Laut Greiner und Damm zählen Krankengeldzahlungen allerdings nicht zu den indirekten Kosten, da sie Transferzahlungen darstellen. Diese Zahlungen sind jedoch für die hier gewählte GKV-Perspektive relevant, da sie für die Krankenkassen eine nicht unbedeutende Folgelast von Erkrankungen in der betriebswirtschaftlichen Bilanzierung darstellen. Aus volkswirtschaftlicher Sicht handelt es sich jedoch um umverteilte Kosten. Daher besteht die Übereinkunft, diese Kosten zwar aufzuführen, wenn sie für die gewählte Perspektive Relevanz haben, sie aber als Transferzahlungen separat auszuweisen (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012).

Zu der Frage, warum die Erfassung intangibler Nutzen- und Kostendaten wichtig ist, stellen Greiner und Damm fest: „Gerade bei chronischen Erkrankungen, bei denen es keine vollständige Heilung oder Verminderung von Mortalität gibt, ist es für die Beurteilung einer Leistung wichtig, die Wohlbefindensverbesserungen für den Patienten transparent zu machen, um den Nutzen einer Maßnahme korrekt anzugeben. Das gilt in erster Linie aus Patientensicht, kann aber auch für seine Sachverwalter (z.B. Ärzte, Krankenhäuser und Krankenkassen) wichtig sein, wenn sie das Ziel haben, für ihre beschränkten Ressourcen einen möglichst hohen Nutzen (der im Gesundheitswesen nicht immer einen monetären Preis hat) zu realisieren.“ (Schöffski und Graf von der

Schulenburg 2012). Da es sich bei der Schizophrenie, wie eingangs dargestellt, um eine Erkrankung handelt, die bei einem Großteil der Betroffenen chronifiziert, spielt die Wirkung einer medizinischen Intervention auf intangible Effekte eine wichtige Rolle. Allerdings verweisen die Autoren des Hannoveraner Konsens darauf, dass die Kosten-Nutzen-Analyse nicht in jedem Fall angemessen sei. Insbesondere, wenn methodische Probleme bzgl. Bewertung intangibler Effekte in Geldeinheiten ungelöst sind (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Dies scheint nach den Ergebnissen meiner Literaturrecherche für die Anwendung von pharmakogenetischen Testverfahren bei Erstdiagnose der Schizophrenie zuzutreffen. Es entstand bei der Quellensichtung nicht der Eindruck einer validen themenbezogenen Datenbasis bzgl. dieser Analysenform. Dies bestätigen auch Fleeman et al. mit ihrer Feststellung: „There is currently no available evidence on the costs and benefits of *CYP* testing for prescribing antipsychotics. Expanding the search to include *CYP* testing for prescribing any drug in the field of psychiatry produced only one study<sup>24</sup>, which was a very limited exploratory analysis considering only immediate costs and benefits in separate analyses (some of which were not fully reported). This report did, however, highlight the difficulties in obtaining accurate parameter values to populate a model of *CYP* testing and provides a framework for future evaluations in this area.” (Fleeman et al. 2010).

Ferner besteht Unsicherheit hinsichtlich der Validität der Datenbasis zur Ermittlung der monetären Einheiten. Zwar bieten die hier eingesetzten Messinstrumente die Möglichkeit, intangible Effekte zu evaluieren. Allerdings besteht aufgrund der durch die Schizophrenie verursachten möglichen Verzerrung hinsichtlich Krankheitseinsicht und Selbsteinschätzung das Risiko einer unzureichenden Datenkonsistenz. In der Konsequenz wird daher, obwohl die Abschätzung intangibler Effekte durchaus in Zusammenhang mit den evaluierten Endpunkten Adhärenz und Lebensqualität steht, die Kosten-Nutzen-Analyse als ungeeignet für die Beantwortung der Forschungsfrage eingestuft.

Eine Bewertungsalternative der Effekte medizinischer Maßnahmen in gesundheitsökonomischen Evaluationen bietet sich in der Gegenüberstellung von zu messenden medizinisch-klinischen Outcome-Parametern und den jeweils entstandenen Kosten. Bei dieser Kosten-Wirksamkeits- oder auch Kosten-Effektivitäts-Analyse genannten Studienform wird das medizinische Ergebnis in den üblicherweise verwendeten Parameter-spezifischen Messeinheiten dargestellt und ein Kosten-Wirksamkeits-Quotient gebildet. Somit ist ein Vergleich zweier (Be-) Handlungsalternativen im Gesundheitswesen möglich. Die absolute Einheit des Quotienten lässt zunächst keine Bewertungen unterschiedlicher medizinischer

Ergebnisgrößen zu. Daher muss der Vergleich zunächst auf der Ebene der einzelnen Outcome-Parameter der zu bewertenden Maßnahmen erfolgen. Jedoch ermöglicht die relative Darstellung der Kosten-Nutzen-Quotienten auf Einzelparameterebene unter der möglichen Berücksichtigung der medizinischen Gewichtung der einzelnen klinischen Endpunkte die Bildung eines Gesamt- bzw. Kumulations-Scores. Das hier beschriebene Vorgehen stellt eine Ableitung sowie Kurzfassung der von Schöffski beschriebenen Charakteristika und Anwendungsmöglichkeiten einer Kosten-Effektivitäts-Analyse dar. Details sollen hier nicht weiter ausgeführt werden und können in der entsprechenden Literatur entnommen werden (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012). Meiner Ansicht nach stellt diese Analyseform aus GKV-Sicht die bestgeeignete Variante dar, um den Nutzen des pharmakogenetischen Screenings bei der Erstdiagnose einer Schizophrenie anhand zahlreicher medizinischer Zielkriterien zu bewerten. Durch die in diesem Konzept beschriebene Vorgehensweise werden parallel dazu alle für die Krankenversicherung relevanten Kostenanteile erfasst. Somit wird durch eine kumulative Darstellung des medizinischen Gesamtnutzens versus der entstandenen Gesamtkosten die Bildung eines Kosten-Wirksamkeits-Quotienten je Handlungsalternative respektive Therapiemodus ermöglicht. Letztendlich kann eine daran anschließende Gegenüberstellung der Gesamtquotienten der Therapiemodi zu einer Vorabentscheidung führen. Hierbei erfolgt die Abwägung, inwieweit angesichts der seitens der GKV gesetzten Budgetierung für die Diagnose „Schizophrenie“ ein über die Pilotstudie hinausgehender Studienansatz lohnenswert ist, um die in der Pilotstudie generierten Daten zu verifizieren und gegebenenfalls eine Nutzenbewertung zu veranlassen.

Bei den indirekten Kosten ist zu diskutieren, ob bzw. inwieweit der Produktivitätsverlust für die GKV-Perspektive eine Rolle spielt. In der Regel wird dieser Parameter aus der gesamtgesellschaftlichen Perspektive betrachtet. Dennoch können durch die Schizophrenie bedingte langfristige Arbeitsausfälle sowie vorzeitige Berentungen für die Krankenversicherer durchaus einen relevanten Kostenparameter darstellen. Dies beruht neben den Krankengeldzahlungen auf Einbußen bei den Beitragseinnahmen, welche aufgrund der bestehenden Sozialgesetzgebung an die Arbeitslöhne gekoppelt sind.

Epidemiologische Daten belegen chronische Verläufe der Schizophrenie. In die Pilotstudie werden jedoch Patienten mit einer Erstdiagnose dieser Erkrankung eingeschlossen. Somit kann zwar zum Zeitpunkt der Diagnoseerhebung eine valide Aussage zur Krankheitsschwere, jedoch keinesfalls zum Krankheitsverlauf getroffen werden. Ferner wird hier basierend auf der durchschnittlichen Lebenserwartung ein bezüglich chronischer Erkrankungen vergleichsweise kurzer Zeitraum untersucht. Angesichts der vorgeschlagenen Fallzahlen von je 100 Patienten pro Therapiearm ist a

priori nicht zu ermessen, ob im dreijährigen Beobachtungsintervall überhaupt ein Fall vorzeitiger Berentung zu verzeichnen ist. Somit wird bei der Studienplanung zunächst auf die Erhebung von Berentungszahlen und daraus resultierenden Einnahmedefiziten auf der Kassenseite verzichtet. Sollte sich während der laufenden Studie bzw. in der anschließenden Datenauswertung allerdings eine entsprechende Erhebungsnotwendigkeit abzeichnen, so wäre eine post hoc erstellte Subgruppenanalyse vermutlich ausreichend für die Kostenabbildung. In diesem Fall wären die Empfehlungen des Hannoveraner Konsensus zur Evaluation des Produktivitätsverlustes sowie der Verwendung eines adäquaten Referenzwertes zu berücksichtigen.

#### **3.6.3.6. Erhebung der Ergebnisparameter**

Die zu erhebenden Ergebnisparameter ergeben sich größtenteils aus der medizinischen Evaluation. Die dort analysierten patientenrelevanten Endpunkte dienen zum einen der Abbildung des medizinischen Nutzens pharmakogenetischer Testverfahren zu Beginn der medikamentösen Schizophrenietherapie. Zum anderen sind diese Ergebnisparameter auch unmittelbar mit Kosten verknüpft, welche sich über die üblichen Abrechnungssysteme des ambulanten und stationären Versorgungssektors ohne großen Aufwand erheben lassen. Der Verzicht auf eine Kosten-Nutzwert-Analyse aufgrund des möglichen Verzerrungspotentials hinsichtlich der Patientenbeurteilung der Lebensqualität wurde bereits erläutert. Zwar wird die Lebensqualität aufgrund der medizinischen Fragestellung evaluiert. Aus den genannten Gründen halte ich jedoch eine gesundheitsökonomische Untersuchung, deren ökonomischer Zielwert sich ausschließlich auf einen Bias-behafteten Parameter bezieht, für ungeeignet zur Generierung valider Aussagen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit eines gesundheitsökonomischen Nutzens.

#### **3.6.3.7. Zeithorizont**

Bei der Schizophrenie handelt es sich um eine Erkrankung mit in vielen Fällen unvollständiger Remission und auch chronischen Verläufen. Vor diesem Hintergrund verlangt die Forschungsfrage nach einer Datenevaluation, welche sich über mehrere Jahre oder besser noch Jahrzehnte bis lebenslang erstreckt. Es besteht von Expertenseite die Forderung: „In jedem Fall ist der gesamte Zeitraum zu wählen, in dem ein Einfluss einer Handlungsalternative auf den Ressourcenverbrauch, die Effektivität, den Nutzwert oder die Lebensqualität zu erwarten bzw. durch Daten belegt ist.“ (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Jedoch ist es meiner Meinung nach äußerst schwierig, basierend auf dem Opportunitätskosten-Ansatz einen Sponsor für eine mehrere Dekaden umfassende Studie mit unsicherem Ausgang bzgl. des Kosten-Nutzen-Verhältnisses zu



finden. In dieser Überlegung begründet sich, die Untersuchung der Forschungsfrage zunächst mit einer in der Regel weniger kostenintensiven Pilotstudie zu starten. Dennoch sollen in dieser Studie durch die Definition von Evaluationszeitpunkten valide Aussagen zur Kostenentwicklung unter der Intervention „pharmakogenetisches Screening bei Erstdiagnose einer Schizophrenie“ generiert werden.

#### **3.6.3.8. Diskontierung/ Sensitivitätsanalyse**

Da die relevanten medizinischen und ökonomischen Outcome-Parameter über einen Zeitraum von etwas mehr als drei Jahren betrachtet werden, ist eine Diskontierung erforderlich. Darunter ist laut Hannoveraner Konsens die Berechnung von Gegenwartswerten der Kosten und Gesundheitseffekte zu verstehen. Dies soll die Vergleichbarkeit der Zahlungsströme und des assoziierten Nutzens gewährleisten. Allgemein üblich ist eine Diskontierungsrate von 5%, wobei die Robustheit der Ergebnisse mittels einer Sensitivitätsanalyse mit Diskontierungssätzen von 0%, 3% und 10% für beide Ergebniskomponenten geprüft und diskutiert wird (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Dieses Vorgehen ist auch für die Pilotstudie verpflichtend. Die Entscheidung, ob die Interaktionstestung mit einem uni- oder multivariaten Ansatz erfolgt, soll erst bei der späteren Studienplanung durch Fachexperten getroffen werden.

#### **3.6.3.9. Ergebnisdarstellung und –diskussion**

Wie für wissenschaftliche Publikationen allgemein üblich, sind alle Ergebnisse mit ihren statistischen Lage- und Streuungsmaßen darzustellen. Darüber hinaus sollten die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität unter Berücksichtigung bereits bekannter Veröffentlichungen diskutiert werden (Graf von der Schulenburg et al. 2007). Problematisch ist hier, dass die aktuelle Datenlage für den deutschen Versorgungskontext zu der Forschungsfrage dürftig ist. Zwar liefern Studien wie die von Konnopka et al. durchschnittliche Einzeldaten für einen bottom-up-Ansatz zur Krankheitskostenanalyse. Jedoch stammen diese bereits aus dem Jahr 2007 (Konnopka et al. 2009). Auch die aggregierte Krankheitskostenrechnung des Statistischen Bundesamtes nach dem Top-down-Ansatz liefert kaum aktuellere Daten (Tab. 9; Abb. 4). Zwar können diese Datenquellen vergleichend für die in der Pilotstudie generierten Zahlen herangezogen werden. Sie sind aber aufgrund ihres Alters und Unsicherheiten bezüglich ihrer Zusammensetzung nicht brauchbar für eine valide Bewertung. Daher ist eine zusätzlich in der Pilotstudie durchgeführte Krankheitskostenanalyse sinnvoll. Diese sollte für jeden Studienarm erfolgen, um die Krankheitskosten vor dem Hintergrund verschiedener Versorgungs- und Behandlungskonzepte zu erfassen. Des Weiteren kann so überprüft werden, ob einer der Vergleichsarme in dem ersten Jahr deutlich geringere

Gesamtkosten hervorbringt. Diese Beobachtung wäre dann hinsichtlich der Behauptung der S3-Praxislinie Schizophrenie, dass 30% der Behandlungskosten im ersten Jahr entstehen, kritisch zu diskutieren (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie 2005). Denn neben der Diskussion der Grenzen und Unsicherheiten der Ergebnisse und Methodik könnte dieser Aspekt für die GKV ein wichtiges Kriterium bei der Entscheidung zur Erstattungsfähigkeit des pharmakogenetischen Screenings bei der Schizophrenie sein (vgl. dazu Graf von der Schulenburg et al. 2007).

### **3.6.3.10. Publikation der Ergebnisse**

Um möglichst Experten aller Fachrichtungen zu erreichen und Transparenz und Studienqualität zu fördern, empfiehlt sich gemäß Hannoveraner Konsens die Veröffentlichung in Zeitschriften mit Peer-Review-Verfahren sowohl im Bereich der Gesundheitsökonomie als auch der Psychiatrie und Human- bzw. Pharmakogenetik.

Dabei sollten sowohl der Methodenteil als auch die Ergebnisse in kumulierter Form und auch in Einzeldarstellung für Interessierte zugänglich sein. Dabei sind die Ergebnisse hinsichtlich ihrer Aussagekraft mit denen gleichartig thematisierter Studien zu vergleichen. Unterschiede in wesentlichen Eckpunkten sollten dabei hinsichtlich ihrer Effekte auf die Resultate herausgearbeitet und die Bedeutung für die Entscheidungsträger erläutert werden.

Die Pilotstudie ist unabhängig vom erzielten Ergebnis zu veröffentlichen, um ein Publikationsbias zu vermeiden. Dies wird inzwischen hinsichtlich einer verlässlichen Evidenz international ebenso gefordert wie die Bekanntgabe von Interessenskonflikten und Sponsoring (Graf von der Schulenburg et al. 2007).

## **4. Diskussion der erarbeiteten Methodik im Sinne einer Machbarkeitsanalyse**

Im Fall der Initiierung des Pilotprojektes stellt sich zunächst die Frage nach der Finanzierung dieses Projektes. Als Sponsor käme aufgrund der formulierten Fragestellung eine oder auch ein Zusammenschluss mehrerer Krankenkassen in Betracht. Sowohl die Allgemeinen Ortskrankenkassen als auch die Techniker Krankenkasse haben in verschiedenen Bundesländern Verträge zur Integrierten Versorgung oder auch zu Projekten mit anderen Versorgungskonzepten geschlossen (Bramesfeld et al. 2013). Daher ist basierend auf dem hier erstellten Konzept auch die Finanzierung einer Pilotstudie vonseiten dieser Krankenkassen denkbar. Der Mehraufwand, welcher den Leistungserbringern durch die Teilnahme an der Pilotstudie neben der alltäglichen Routineversorgung entsteht, muss entsprechend vergütet werden.

In der ambulanten wie auch in der stationären Versorgung existieren mit den Gebührenordnungen, Leistungsverträgen und dem DRG- bzw. OPS-System bereits Vergütungssysteme, die entsprechende Abrechnungsmöglichkeiten von Behandlungsleistungen bieten. Diese sollten zunächst die Vergütungsgrundlage bilden. Sofern bei der detaillierten Planung des Pilotprojektes Leistungen anfallen, die in den Vergütungssystemen nicht abgebildet werden, sind diese hinsichtlich Art und Höhe der Vergütung im Sinne eines Zusatzentgeltes vertraglich zu vereinbaren.

Bei der Erarbeitung des Konzeptes ist mir angesichts der Komplexität der Fragestellung sehr deutlich geworden, dass die Studienplanung eine multiprofessionelle Aufgabe darstellt, um die geforderte Evidenz generieren zu können. Ich habe mich intensiv bemüht, ein Selektions- und Publikationsbias bei der Recherche und Darstellung der wissenschaftlichen Daten zu vermeiden. Die Sachlage möglichst realitätsgetreu abzubilden, ist mir hoffentlich gelungen. Ich bin überzeugt, dass diese Arbeit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der personalisierten Medizin in der psychiatrischen Gesundheitsversorgung leisten kann.

Die Planung, Durchführung und Auswertung der Pilotstudie halte ich basierend auf dem ausgearbeiteten Konzept für praktisch umsetzbar. Allerdings wird aufgrund der beschriebenen Limitationen auch deutlich, welchen Schwierigkeiten die deutsche medizinische Versorgungsrealität zurzeit unterliegt. Erwartungsgemäß wird eine Extension auf eine breitere Forschungsbasis zur Generierung weiterer valider Daten nur dann stattfinden, wenn die Pilotstudie zumindest einen Hinweis auf einen Kosten-Nutzen-Vorteil des pharmakogenetischen Screenings bei Schizophrenie liefert.

Sowohl die konzeptionierte Pilotstudie als auch eine spätere, darauf aufbauende Studie enthalten zahlreiche Leistungsfaktoren, welche die in dieser Arbeit diskutierten Effektivitätshürden eines pharmakogenetischen Screening bei schizophrenen Patienten reduzieren. Diese Leistungsfaktoren sind nicht Bestandteil der Regelversorgung des deutschen Gesundheitssystems. Solange weiterhin Kommunikations- und Informationslücken an den Versorgungsschnittstellen bestehen, pharmakogenetisches Fachwissen und interdisziplinäre Kooperation nicht flächendeckend etabliert sind und keine adäquate medizinisch-therapeutische Versorgungsstruktur sowie entsprechende Leistungsvergütung existiert, wird die standardisierte Anwendung pharmakogenetischer Untersuchungsmethoden bei der Schizophreniebehandlung nicht stattfinden. Dies ist nur folgerichtig, da trotz einer vergleichsweise hohen externen Validität die Studienrealität nicht völlig deckungsgleich mit der momentanen Versorgungsrealität des deutschen Gesundheitssystems ist. Damit besteht zurzeit aus Sicht der GKV keine Veranlassung,

eine Erstattungsfähigkeit pharmakogenetischer Screening-Verfahren für die Therapie der Schizophrenie über eine entsprechende Beantragung einer Richtlinien-Änderung beim G-BA zu implementieren.

Für 2014 ist das Erscheinen einer aktualisierten Version der S3-Praxisleitlinie Schizophrenie angekündigt. Formuliertes Ziel ist die Präsentation von „Empfehlungen zur Diagnose, Therapie und Rehabilitation der Schizophrenie unter Einbezug der strukturierten und integrierten Versorgung auf der Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse und Expertenkonsens“ (Univ.-Prof. med. Peter Falkai). Es bleibt abzuwarten, in welchem Maße das anstehende Update durch den Einbezug der strukturierten und integrierten Versorgung in Behandlungsalltag zu einer weitergehenden Fokussierung auf diese Versorgungsformen führen wird.

## **5. Blick in die Zukunft- Umsetzung in die Praxis als Pilotprojekt**

Die European Science Foundation (ESF) beschreibt die Personalisierte Medizin als neuen Ansatz zur Klassifikation des Verständnisses, der Behandlung und Prävention von Erkrankungen, der auf Daten und Informationen individueller Unterschiede bzgl. biologischer und Umweltfaktoren beruht (European Science Foundation 2012).

In vielen Bereichen der Medizin hält dieser Ansatz mehr und mehr Einzug, wie beispielsweise in der Onkologie. Dabei stellt das Gebiet der pharmakogenetischen Testung nur einen kleinen Teil der vielfältigen Forschungs- und Anwendungsbereiche dar. Natürlich ist die Untersuchung der genetischen Ursachen von Krankheiten bzw. diesen zugrundeliegenden Genveränderungen essentiell für die Prävention, frühzeitige Behandlung oder – besser noch – Heilung momentan unheilbarer Erkrankungen. Hier findet mit der rasanten technologischen Entwicklung der Gendiagnostik beinahe täglich medizinischer Erkenntniszuwachs statt.

Da es sich bei psychischen Erkrankungen um ein sehr komplexes, individuell stark differierendes Therapiegebiet handelt, sind neue Erkenntnisse zur Entstehungsgenese, zum Verlauf und zur Therapie psychischer Erkrankungen von großer Bedeutung. Die stetige humangenetische Forschung in diesem Bereich wird zukünftig sicherlich wertvolle, valide Daten für weitergehende medizinische Behandlungsstrategien liefern.

Jedoch kann eine dauerhafte Implementierung pharmakogenetischer Testverfahren in die klinische Praxis nur gelingen, wenn alle Angehörigen des Gesundheitssystems, also nicht nur die medizinischen Berufsgruppen, sondern auch Wissenschaftler anderer Fachrichtungen und die gesundheitspolitische Gesetzgebung, interdisziplinär und sektorenübergreifend zielgerichtet zusammenwirken. Nur dann können die bislang noch

bestehenden Limitationen überwunden und der auf einer rationalen Kosten-Nutzen-Bewertung basierende effiziente Einsatz humangenetischer Diagnoseverfahren in der medizinischen Versorgung etabliert werden. Zu dieser Einschätzung gelangt auch die ESF (European Science Foundation 2012).

Auch auf nationaler Ebene gibt es Bewegung in Sachen "Individualisierter Medizin". Diese Entwicklung ist sehr zu begrüßen. So stellte Bundesforschungsministerin Wanka im April diesen Jahres in Berlin den Aktionsplan „Individualisierte Medizin: Ein neuer Weg in Forschung und Gesundheitsversorgung“ vor. Dieser Plan sieht eine Förderung der individualisierten Medizin als „eines der vielversprechendsten Felder unserer modernen Medizin und eine zentralen Herausforderungen der Gesundheitsforschung“ mit bis zu 100 Mio. Euro in den Jahren 2013 bis 2016 vor (Unbekannt 2013). Wenn diese Unterstützung auch in den psychiatrischen Behandlungsalltag Einzug hielte, wäre ein großer Schritt in Richtung Therapie- und Kosteneffizienz getan.

Denn bislang ist es auch aus meiner Sicht so, wie Lam in der Schlussbemerkung seines Artikels „Scientific Challenges and Implementation Barriers to Translation of Pharmacogenomics in Clinical Practice“ schreibt: „Although significant scientific and technological advances enable identification of variants in (or haplotypes linked to) genes that regulate the disposition and target pathways of drugs, translating the pharmacogenomic findings into clinical practice has been met with continued scientific debates, as well as commercial, economical, educational, ethical, legal, and societal barriers. Despite the well-known potentials of improving drug efficacy and safety, as well as the efficiency of the drug development process, the logistical issues and challenges identified for incorporating pharmacogenomics into clinical practice and drug development could only be addressed with all stakeholders in the field working together and occasionally accepting a paradigm change in their current approach.“ (Lam 2013).

Weitere Forschungstätigkeit sowie die praktische Erprobung neuer gendiagnostischen Verfahren sind, basierend auf versorgungsbezogenen Pilotstudien wie der hier konzeptionierten, fachübergreifend erforderlich, um die Relevanz der Methodik für den psychiatrischen Versorgungsalltag zu belegen.

## Anhang

### Abbildungen

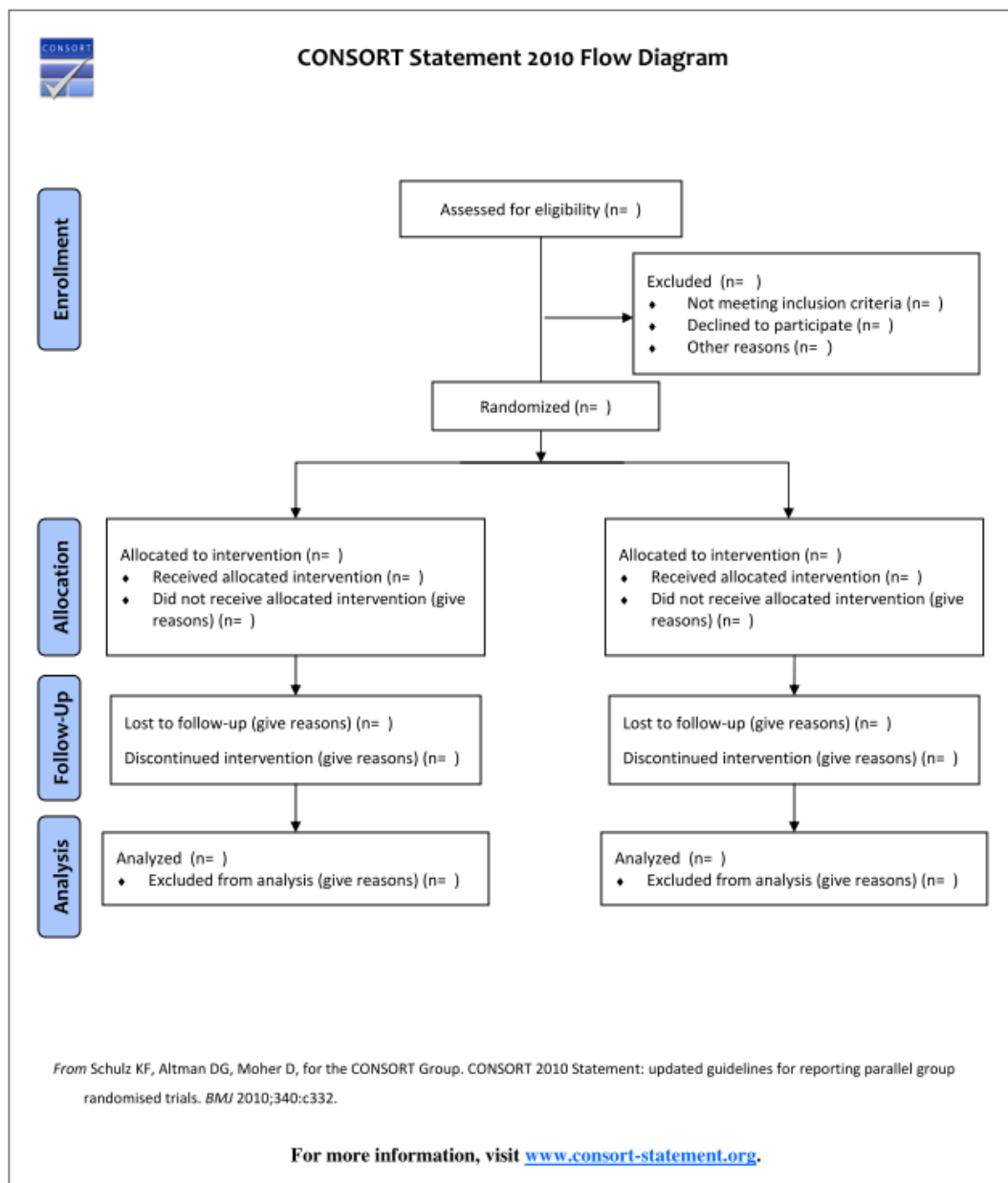


Abbildung 5: CONSORT Statement 2010 Flussdiagramm (Schulz et al. 2010)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Entwicklungsschritte und Implementierung pharmakogenetischer Tests in die klinische Praxis (Arranz und Kapur 2008) .....	8
Abbildung 2: Beispiel eines Kosteneffektivitätsdiagramms (Horn et al. 2013).....	12
Abbildung 3: genetische und nichtgenetische Einflussfaktoren bzgl des klinischen Outcomes (Arranz und Kapur 2008) .....	20
Abbildung 4: Krankheitskosten der Schizophrenie in Deutschland von 2002 bis 2008 (Statistisches Bundesamt Zugriff 22.07.2013a).....	71
Abbildung 5: CONSORT Statement 2010 Flussdiagramm (Schulz et al. 2010) .....	VII

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio. € (Statistisches Bundesamt 15.06.2013).....	4
Tabelle 2: Entscheidungsregeln für eine allokativ optimale Mittelverwendung (Quelle: in Anlehnung an Rothgang et al. 2004, S. 308) .....	13
Tabelle 3: Ausgewählte Beispiele für Arzneistoffe, bei denen nur für Teilpopulationen ein klinischen Nutzen und somit ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis besteht.....	14
Tabelle 4: Störungen psychischer Funktionen bei schizophrenen Erkrankungen (Gaebel und Wölwer 2010) .....	17
Tabelle 5: Nichtgenetische Faktoren mit Einfluss auf das Ansprechen einer antipsychotischen Arzneimitteltherapie (vgl. Tab. 1, Arranz und Kapur 2008) .....	21
Tabelle 6: Krankheitskosten der Schizophrenie gegenüber der Gesamtkrankheitskosten in Deutschland für die Jahre 2002 bis 2008 (Statistisches Bundesamt Zugriff 22.07.2013b).....	71

## **Glossar**

Absorption (Resorption):

Aufnahme eines Arzneistoffes in den Organismus (Mutschler 2013, S. 4)

Bias:

die durch systematische Fehler verursachte Verzerrung von Studienergebnissen (Günther 2001)

Bioverfügbarkeit:

Ausmaß und Geschwindigkeit, mit der ein therapeutisch wirksamer Bestandteil (...) aus einer Arzneiform freigesetzt, resorbiert und letztendlich am Wirkort verfügbar sein wird. (Mutschler 2013, S.39)

concealment of allocation:

Zuteilungsprozess der Patienten auf die Untersuchungsgruppen einer randomisierten Studie, bei dem der untersuchende und behandelnde Arzt und die die Zuteilung vornehmende Person nicht identisch sind (Günther 2001)

Confounder:

Störfaktor; Faktoren, die zusammen mit anderen Faktoren die Ursache für einen beobachteten Zusammenhang darstellen (Günther 2001)

Direkte Kosten:

alle Kosten, die unmittelbar durch die Behandlung entstehen (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Diskontierung:

Berechnung von Gegenwartswerten der Kosten und Gesundheitseffekte zur Vergleichbarkeit der Zahlungsströme und des assoziierten Nutzens (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Distribution (Verteilung):

Reversibler Stofftransport zwischen Blut und Geweben (Mutschler 2013, S. 17)

DRG-System:

Fallpauschalen-Vergütungssystem in der stationären Versorgung ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de))

Erstdiagnose:

Erstmalig erfolgende ärztliche Diagnose einer Erkrankung

Exkretion:

Ausscheidung des Arzneistoffes bzw. seiner Metabolite, im Wesentlichen mit dem Fäzes und dem Urin (Mutschler 2013, S. 22)



Genvariationen (humatrix AG 2013):

- ABCB1-Gen; 7q21.12 (5 SNPs)

Das ABCB1-Gen kodiert für den ABC-Transporter B1, der auch P-Glykoprotein genannt wird und verschiedenste Substrate durch Zellmembranen transportiert. Seine Hauptaufgabe besteht darin, Fremdstoffe aus Körperzellen hinaus zu transportieren. Er ist u.a. an der Resorption im Darm beteiligt und Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke. Da viele Wirkstoffe für eine erfolgreiche Verteilung im Organismus zunächst den ABCB1-Transporter "überwinden" müssen, wird ABCB1 auch "Multi-Drug-Resistenz-Gen" genannt.

Durch Variationen in diesem Gen kann sich der Wirkspiegel der transportierten Arzneimittel im Körper verändern. Wenn der Transporter zu wenig exprimiert wird oder nicht die volle Aktivität besitzt, funktioniert der Auswärtstransport nicht ausreichend und die Wirkstoffe erreichen zu hohe Konzentrationen.

- ABCG2-Gen; 4q22-q23 (3 SNPs)

Das ABCG2-Gen kodiert für den ABC-Transporter G2, der ähnlich wie der ABC-Transporter B1 verschiedene Wirkstoffe aus Körperzellen hinaus transportiert.

Die Variationen dieses Gens wirken sich allerdings auf deutlich weniger Wirkstoffe aus, als es bei B1 der Fall ist. Betroffen sind hauptsächlich Methotrexat und verschiedene Statine.

- ADRB1-Gen; 10q24-q26 (2 SNPs)

Das ADRB1-Gen enthält den Bauplan des  $\beta$ 1-Adrenozeptors, welcher durch Adrenalin aktiviert wird und hauptsächlich für die Regulation der Herzfunktion verantwortlich ist, aber auch im Fettstoffwechsel und der Kreislaufregulation eine Rolle spielt.

Der Rezeptor ist der Wirkort der Betablocker, die antagonistisch Variationen in diesem Gen führen zu morphologischen Veränderungen am Rezeptor und wirken sich so auf die Wirksamkeit von blutdrucksenkenden Arzneistoffen aus.

- ADRB2-Gen; 5q31-q32 (2 SNPs)

Das ADRB2-Gen kodiert für den  $\beta$ 2-Adrenozeptor, welcher für die Regulation des Muskeltonus der glatten Muskulatur u.a. in den Bronchien verantwortlich ist. Außerdem beeinflusst er den Blutzuckerspiegel und spielt eine wichtige Rolle bei der Steigerung der Herzfunktion.

Variationen in diesem Gen können den Therapieerfolg bei Asthma bronchiale beeinflussen. Auch blutdrucksenkende Medikamente haben hierdurch möglicherweise eine veränderte Wirksamkeit.

- ATM-Gen; 11q22-q23 (1 SNP)

Das ATM-Gen kodiert für ein wichtiges Enzym des Zellzyklus, welches bei Erkennung einer DNA-Schädigung aktiviert wird. Es aktiviert weitere Signalwege, die letztendlich zur DNA-Reparatur bzw. zum kontrollierten Zelltod führen.

Variationen in diesem Gen können durch Veränderungen des Enzyms die Wirksamkeit von oralen Antidiabetika beeinflussen.

- COMT-Gen; 22q11.21 (4 SNPs)

Das Genprodukt des COMT-Gens ist ein Enzym, welches für die Inaktivierung von körpereigenen Botenstoffen wie Dopamin und Adrenalin zuständig ist. Es kommt in einer frei beweglichen und einer membrangebundenen Form vor.

Variationen im COMT-Gen können sich auf den Therapieerfolg bei Erkrankungen, die maßgeblich durch COMT-abbaubare Botenstoffe beeinflusst werden, auswirken. Dazu zählen u.a. psychische Erkrankungen, aber auch die allgemeine Schmerzempfindung. Außerdem wird der Chemotherapie-induzierte Hörverlust mit genetischen Veränderungen im COMT-Gen assoziiert.

- COQ2-Gen; 4q21.23 (2 SNPs)

Das COQ2-Gen kodiert für ein wichtiges Enzym der Biosynthese von Ubichinon-10 (Q-10). Q-10 ist an der Bereitstellung der Körperenergie in Form von ATP beteiligt und somit Teil der mitochondrialen Atmungskette.

Einige Wirkstoffe, darunter verschiedene Statine, sind mit Muskelschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung assoziiert. Diese Nebenwirkungen können durch Variationen im COQ2-Gen noch verstärkt werden.

- CYP1A2-Gen; 15q24.1 (2 SNPs)

Die Cytochrome P450 (CYP) sind maßgeblich am Abbau körpereigener und körperfremder Substanzen beteiligt. Sie kommen in allen Organen vor, werden aber vor allem in der Leber exprimiert. Dort wandeln sie Stoffe in der Regel so um, dass sie vom Körper einfacher eliminiert werden können.

Das CYP1A2-Enzym metabolisiert u.a. Östrogene und Koffein sowie verschiedene Antipsychotika. Variationen im CYP1A2-Gen können die Wirksamkeit dieser Stoffklasse beeinflussen.

- CYP2B6-Gen; 19q13.2 (5 SNPs)

Das Enzym CYP2B6 ist ebenfalls ein Vertreter der Cytochrome P450 und neben der Leber vor allem auch im Gehirn aktiv. Die Expression des Enzyms ist individuell stark unterschiedlich, man geht von Schwankungen um das ca. 20- bis 200-fache aus.

Genetische Variationen haben hieran einen großen Anteil. Da CYP2B6 maßgeblich am Metabolismus wichtiger HIV-Therapeutika beteiligt ist, wird der Einfluss dieser Variationen immer stärker untersucht und besser verstanden.

- CYP2C8-Gen; 10q24.1 (3 SNPs)

Ein weiteres Cytochrom P450 ist CYP2C8. Es spielt vor allem eine Rolle bei der Verstoffwechslung von Bisphosphonaten. Die genetische Variabilität des CYP2C8 ist nicht so groß wie die anderer CYP-Enzyme, aber dennoch kommen Varianten mit verminderter Aktivität vor.

- CYP2C9-Gen; 10q24.1 (6 SNPs)

Das CYP2C9-Enzym ist nach CYP3A4 das quantitativ am meisten exprimierte Cytochrom P450 und für die Clearance von 15-20% aller Wirkstoffe verantwortlich, die in Phase I metabolisiert werden.

Pharmakogenetisch sind mehrere Varianten mit eingeschränkter Enzymfunktion relevant, die sich auf verschiedene Wirkstoffe auswirken, darunter einige mit geringer therapeutischer Breite wie z.B. Warfarin.

- CYP2C19-Gen; 10q24 (4 SNPs)

Verschiedene Variationen im CYP2C19-Gen führen zu stark verminderter Enzymaktivität. Ist nur eine der beiden Genkopien, die man normalerweise trägt, betroffen, wird die Person als Intermediate Metabolizer (IM) bezeichnet. Sind beide Kopien betroffen, spricht man von einem Poor Metabolizer (PM). Nicht betroffene Personen sind Extensive Metabolizer (EM). Eine bestimmte Variation verstärkt jedoch auch die CYP2C19-Aktivität, was zum sog. Ultrarapid Metabolizer (UM)-Status führt.

CYP2C19 spielt eine wichtige Rolle beim Metabolismus verschiedener Antidepressiva, Benzodiazepine und Protonenpumpen-Inhibitoren, ist aber z.B. auch an der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel beteiligt. Der individuelle Metabolisierungsstatus kann bei der Einnahme dieser Medikamente berücksichtigt werden, um Unwirksamkeiten und Nebenwirkungen zu vermeiden.

- CYP2D6-Gen; 22q13.1 (13 SNPs)

Auch im CYP2D6-Gen unterscheidet man aufgrund der genetischen Variabilität zwischen den vier Metabolisierungstypen EM, IM, PM und UM. Letzteres kommt im Falle des CYP2D6 durch eine oder mehrere zusätzliche Genkopien zustande, die betroffenen Personen haben also den Bauplan mehr als zweimal vorliegen und bilden daher auch mehr des Enzyms.

CYP2D6 ist eines der wichtigsten und am besten verstandenen, pharmakogenetisch relevanten Enzyme. Ca. 25% aller gängigen Arzneimittel werden durch CYP2D6

metabolisiert, darunter viele Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika, Betablocker, Opioid-Analgetika und Krebsmedikamente.

- CYP3A4-Gen; 7q21.1 (2 SNPs)

Das durch das CYP3A4-Gen kodierte Enzym ist für die Metabolisierung von über 50% der klinisch relevanten Arzneimittel verantwortlich und das quantitativ am meisten exprimierte Cytochrom.

Mittlerweile sind zwar einige Varianten des Gens mit eingeschränkter Enzymaktivität bekannt, auf die meisten der davon metabolisierten Wirkstoffe haben diese jedoch anscheinend keinen Einfluss. Das Enzym ist offenbar an vielen Stoffwechselwegen beteiligt, aber nur selten maßgeblich.

- CYP3A5-Gen; 7q21.1 (1 SNP)

Das extrahepatisch – also außerhalb der Leber – am häufigsten exprimierte Cytochrom ist CYP3A5. Ähnlich wie CYP3A4 zeigt es zahlreiche genetische Variationen, aus denen aber bisher nur wenige pharmakogenetisch relevante Zusammenhänge abgeleitet werden konnten. Die meisten Varianten führen zur Bildung des Enzyms mit stark eingeschränkter Aktivität. Hiervon betroffen sind u.a. verschiedene Immunsuppressiva und HIV-Therapeutika.

- DPYD-Gen; 1q22 (6 SNPs)

Das Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPYD) ist am Abbau der körpereigenen DNA-Bausteine Thymin und Uracil beteiligt und reguliert somit ihre Verfügbarkeit im Körper. Einige Zytostatika imitieren die Struktur dieser DNA-Bausteine, um die DNA-Synthese zu blockieren, und werden somit ebenfalls durch das Enzym abgebaut.

Genetische Variationen im DPYD-Gen können zu einer verminderten oder gar nicht vorhandenen Aktivität des Enzyms führen. Dies führt bei Einnahme der entsprechenden Zytostatika zu einer massiven Überdosierung mit schweren, teilweise sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

- FLOT1-Gen; 6q21.3 (1 SNP)

Das FLOT1-Gen kodiert für ein Membranprotein der inneren Zellmembran, dessen Funktion noch nicht endgültig erforscht ist. Vermutlich ist es als Gerüstprotein am Stoffaustausch beteiligt.

Pharmakogenetisch relevant ist das Gen jedoch ohnehin nicht aufgrund seiner Funktion, sondern weil eine Variation innerhalb des Gens als Marker (sog. „tagging SNP“) für ein bestimmtes HLA-Allel verwendet wird, das sich auf das Nebenwirkungsprofil von Carbamazepin auswirkt.

- GNB3-Gen; 12p13 (1 SNP)

Membranständige G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten und sind maßgeblich an der Signalweiterleitung zwischen Rezeptoren und Second Messenger-Systemen beteiligt. Das GNB3-Gen kodiert für eine der Untereinheiten.

Variationen in diesem Gen können durch Veränderungen des Proteins die Wirkung und Verträglichkeit einiger Arzneistoffe beeinflussen.

- HCP5-Gen; 6p21.3 (1 SNP)

Das HCP5-Gen enthält den Bauplan für einen endogenen Retrovirus, der im Laufe der Evolution Bestandteil des menschlichen Genoms wurde. Variationen in diesem Gen können die Therapie des HI-Virus beeinflussen, der ebenfalls zur Klasse der Retroviren gehört.

- HMGCR-Gen; 5q13.3-q14 (3 SNPs)

Das Genprodukt des HMGCR-Gens ist ein Enzym, welches maßgeblich an der Synthese von Cholesterin in der Leber beteiligt ist. Von Variationen dieses Gens sind hauptsächlich Statine betroffen, die als Hemmstoffe des Enzyms zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt werden. Durch die Veränderungen im Bauplan des Zielenzym kann die Wirksamkeit der Statine eingeschränkt sein.

- HTR2A-Gen; 13q14-q21 (4 SNPs)

Das HTR2A-Gen kodiert für einen Serotonin-Rezeptor, der vor allem im zentralen Nervensystem, aber auch in Zellen des kardiovaskulären Systems und des peripheren Nervensystems lokalisiert ist. Er vermittelt zahlreiche Wirkungen des Neurotransmitters Serotonin, u.a. menschliches Verhalten (Angst), Kontrolle des Appetits und des Schlafs, Anspannung der glatten Muskulatur und vieles mehr.

Variationen in diesem Gen können durch Veränderungen des Rezeptors die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika und Antidepressiva beeinflussen.

- IL28B-Gen; 19q13.13 (2 SNPs)

Zytokine, zu denen das Genprodukt des IL28B-Gens gehört, sind körpereigene Botenstoffe des Immunsystems, welche vor allem für die Bekämpfung viraler Infektionen produziert und freigesetzt werden.

Durch Variationen im IL28B-Gen kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von durch Viren ausgelöster Hepatitis C beeinflusst werden.

- ITPA-Gen; 20p (1 SNP)

Das ITPA-Genprodukt ist ein Enzym, welches sekundäre Botenstoffe für die Signalübertragung in Zellen abbaut. Genetische Variationen führen zu einer veränderten

Aktivität des Enzyms, was sich negativ auf die Therapie von rheumatoider Arthritis und Hepatitis C auswirken kann.

- MTRNR1-Gen; Mitochondriale DNA (3 SNPs)

Aminoglykosid-Antibiotika stören die Proteinsynthese der Bakterien und bewirken hierdurch, dass sich die Bakterien nicht weiter vermehren können. Hierzu blockieren die Aminoglykoside einen Teil des Proteinsyntheseapparats, die sog. rRNA.

Eine Mutation im MTRNR1-Gen hat zur Folge, dass die hierdurch codierte menschliche rRNA genauso wie die bakterielle von Aminoglykosiden angegriffen wird, was zu starken Hörschädigungen führen kann.

- NAT2-Gen; 8p22 (3 SNPs)

Die vom NAT2-Gen kodierte N-Acetyltransferase ist ein Enzym, welches Stoffe in der Regel so umwandelt, dass sie für den Körper leichter eliminierbar sind.

Variationen in diesem Gen lassen sich in drei Phenotypen unterteilen, die auf der Aktivität des Enzyms basieren: die langsamen, normalen und schnellen Acetylierer. Bei langsamen Acetylierern kann es bei Einnahme mancher Medikamente zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, da der Arzneistoff zu langsam abgebaut wird.

- OPRM1-Gen; 6q24-q25 (1 SNP)

Das OPRM1-Gen kodiert für den Opioid-Rezeptor  $\mu_1$ , welcher im zentralen und peripheren Nervengewebe die schmerzlindernden Wirkungen von endogenen Peptiden vermittelt. Variationen in diesem Gen führen möglicherweise zu einer veränderten Wirksamkeit von Opioid-Analgetika wie beispielsweise Morphin.

- P2RY12-Gen; 3q24-q25 (1 SNP)

Der P2RY12-Rezeptor kommt hauptsächlich auf der Oberfläche der Blutplättchen vor und ist maßgeblich an der Thrombozytenaggregation (Blutgerinnung) beteiligt. Der Rezeptor ist das pharmakologische Target von Thrombocytenaggregationshemmern wie Clopidogrel. Eine Variation im genetischen Bauplan kann deren Wirksamkeit beeinflussen.

- SLC19A1-Gen; 21q22.3 (1 SNP)

Der vom SLC19A1-Gen kodierte Folat-Transporter ist für die Regulation der intrazellulären Menge an Folsäure verantwortlich. Auch Folsäure-Antagonisten wie beispielsweise Methotrexat werden über diesen Weg in die Zelle transportiert.

Verschiedene Varianten des Gens verändern die Aktivität des Transporters und können hierdurch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der darüber transportierten Arzneistoffe beeinflussen.

- SLCO1B1-Gen; 12p12 (4 SNPs)

Der membrangebundene organische Anionen-Transporter 1B1 ist ein Carrierprotein und Mitglied der SLC-Transporterfamilie. Er ist für den Transport zahlreicher endogener Stoffe verantwortlich.

Durch Variationen im SLCO1B1-Gen, das für den Transporter kodiert, verändert sich die Transportaktivität. Dies hat z.B. Auswirkungen auf die Wirkspiegel von Statinen, die über diesen Weg zu ihrem Wirkort transportiert werden.

- TPMT-Gen; 6q22.3 (5 SNPs)

Die Thiopurin S-Methyltransferase – kodiert durch das TPMT-Gen – katalysiert die Methylierung von Thiopurinen als Teil der Biotransformation körperfremder Substanzen.

Es sind verschiedene Variationen im TPMT-Gen bekannt, die die Aktivität des Enzyms stark einschränken. Bei Vorliegen einer solchen Variation können die Substrate nicht ausreichend methyliert und dadurch inaktiviert werden. Hierzu gehören u.a. Azathioprin, Mercaptopurin und Thioguanin.

- VKORC1-Gen; 16p11.2 (6 SNPs)

Das VKORC1-Gen kodiert für das Enzym Vitamin K Epoxid Reduktase, welches für die Aktivierung von Vitamin K verantwortlich ist. Vitamin K spielt eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung, da es benötigt wird, um wichtige Gerinnungsfaktoren in ihre gerinnungswirksamen Formen zu überführen. Das Enzym ist das pharmakologische Target der Cumarine, die als Vitamin K-Antagonisten gerinnungshemmend wirken.

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Warfarin, das eine geringe therapeutische Breite aufweist und individuell dosiert werden sollte, da bei der Behandlung häufig unerwünschte Blutungen auftreten. Eine Analyse der Variationen des VKORC1-Gens kann helfen, die optimale Dosierung zu finden.

Health Technology Assessment:

bezeichnet die systematische wissenschaftliche Bewertung gesundheitsrelevanter Maßnahmen (Impfungen, medizinische Behandlungen, Vorsorgemaßnahmen, etc.) ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de))

Indirekte Kosten:

alle sonstigen Kosten, die mittelbar durch die Erkrankung bzw. deren Behandlung verursacht werden (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Intangible Kosten:

drücken Effekte wie Schmerz, Freude, physische Beschränkungen in monetären Einheiten aus (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

**Kosten-Nutzen-Relation:**

Verhältnis zwischen gemessenem medizinischem Nutzen einer Handlungsalternative und den entstandenen Kosten; dient dem Vergleich verschiedener Handlungsalternative und der Entscheidungsfindung auf der Kostenträgerseite (in Anlehnung an Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012.)

**Metabolisierung (Biotransformation):**

Umwandlungsprozesse von Fremdstoffen/Arzneistoffen, vor allem in der Leber, aber auch in anderen Organen (z.B. Darm, Niere, Lunge, Milz, Muskulatur, Haut, Blut) (Mutschler 2013, S. 22)

**Metabolite:**

Stoffwechselprodukte von Arzneistoffen, die im Rahmen der Biotransformation entstehen

**Nonadhärenz:**

beschreibt die Nichteinhaltung ärztlicher Vorgaben durch den aktiv in die Therapie eingebundenen Patienten (in Anlehnung an Jaehde, Radziwill, Kloft; Klinische Pharmazie, Grundlagen und Anwendung 3. Auflage, 2010)

**Opportunitätskosten:**

Alternativkosten, entgangene Erträge oder Nutzen im Vergleich zur besten, nicht realisierten Handlungsalternative

(<http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/opportunitaetskosten.html#definition>; letzter Zugriff 14.09.2013)

**Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS):**

amtliche Klassifikation zum Verschlüsseln von Operationen, Prozeduren und allgemein medizinischen Maßnahmen im stationären Bereich und beim ambulanten Operieren; wichtige Grundlage für das pauschalierende Entgeltsystem G-DRG; als Psychiatrie OPS auf die speziellen Konstellationen psychiatrischer Behandlung und Betreuung ausgerichtet (www.dimdi.de)

**Pharmakodynamik:**

Lehre von den Pharmakawirkungen am Wirkort bzw. an verschiedenen Wirkorten im Körper (Mutschler 2013, S.4)

**Pharmakogenetik:**

Unterform der Pharmakogenomik, welche die Variationen in der DNA-Sequenz hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ansprechen auf ein Arzneimittel (oder das zu erforschende Produkt) erforscht (ICH 2007)



Pharmakogenomik:

Untersuchung von Variationen der DNA- und RNA-Charakteristika hinsichtlich ihres Einflusses auf das Ansprechen auf ein Arzneimittel (oder das zu erforschende Produkt) zu verstehen (ICH 2007)

Pharmakokinetik:

befasst sich mit den Konzentrationsveränderungen von Pharmaka im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit (Mutschler 2013, S.4)

Piggy back- Verfahren:

Verfahren zur Erfassung der ökonomischen Variablen als Anhängsel zur medizinischen Wirksamkeitsprüfung (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Prodrug:

Substanz, die selbst biologisch weitgehend inaktiv ist, die aber im Organismus enzymatisch oder nichtenzymatisch in eine aktive Form umgewandelt wird (Mutschler 2013, S. 34)

Ressourcenallokation:

Zuweisung knapper Mittel auf die bestmögliche Verwendungsart (Schöffski und Graf von der Schulenburg 2012)

Single Nucleotid Polymorphisms (SNPs):

sog. Punktmutationen in der Basenpaarfolge der DNA (ICH 2007)

Therapeutisches Drug Monitoring:

Bestimmung von Plasmaspiegeln mit dem Ziel, Informationen über die individuelle Pharmakokinetik des betreffenden Patienten zu bekommen und dadurch, falls erforderlich, die Dosierung gezielt anpassen zu können. (Mutschler 2013, S. 50)

## Literaturverzeichnis

- Adkins, D. E.; Åberg, K.; McClay, J. L.; Bukszár, J.; Zhao, Z.; Jia, P. et al. (2010): Genomewide pharmacogenomic study of metabolic side effects to antipsychotic drugs. In: *Mol Psychiatry* 16 (3), S. 321–332.
- Adkins, Daniel E.; Souza, Renan P.; Åberg, Karolina; Clark, Shaunna L.; McClay, Joseph L.; Sullivan, Patrick F. et al. (2013): Genotype-Based Ancestral Background Consistently Predicts Efficacy and Side Effects across Treatments in CATIE and STAR\*D. In: *PLoS ONE* 8 (2), S. e55239.
- Aghababian, V.; Auquier, P.; Baumstarck-Barrau, K.; Lançon, C. (2011): Influence des troubles de la conscience sur l'auto-évaluation de la qualité de vie des patients souffrant de schizophrénie. In: *Encephale* 37 (3), S. 162–171.
- Arranz, M. J.; Kapur, S. (2008): Pharmacogenetics in Psychiatry: Are We Ready for Widespread Clinical Use? In: *Schizophrenia Bulletin* 34 (6), S. 1130–1144.
- Awad, A. George (2011): Quality-of-life assessment in schizophrenia: the unfulfilled promise. In: *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 11 (5), S. 491–493.
- Ayalew, M.; Le-Niculescu, H.; Levey, D. F.; Jain, N.; Changala, B.; Patel, S. D. et al. (2012): Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction. In: *Mol Psychiatry* 17 (9), S. 887–905.
- Bassett, Anne S.; Costain, Gregory (2012): Clinical applications of schizophrenia genetics: genetic diagnosis, risk, and counseling in the molecular era. In: *TACG*, S. 1.
- Boyer, Laurent; Millier, Aurelie; Perthame, Emeline; Aballea, Samuel; Auquier, Pascal; Toumi, Mondher (2013): Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. In: *BMC Psychiatry* 13 (1), S. 15.
- Bramesfeld, Anke; Moock, Jörn; Kopke, Kirsten; Büchtemann, Dorothea; Kästner, Denise; Radisch, Jeanett; Rössler, Wulf (2013): Effectiveness and efficiency of assertive outreach for Schizophrenia in Germany: study protocol on a pragmatic quasi-experimental controlled trial. In: *BMC Psychiatry* 13 (1), S. 56.
- Brown, Gregory K. (2012): COLUMBIA-SUICIDE SEVERITY RATING SCALE (C-SSRS). C-SSRS-Risk\_Assessment\_Version, 21.06.2012.
- Bundesregierung (26.09.1994): Psychiatrie-Personalverordnung vom 18. Dezember 1990 (BGBl. I S. 2930), die durch Artikel 4 der Verordnung vom 26. September 1994 (BGBl. I S. 2750) geändert worden ist". Psych-PV, vom 26.09.1994.

Bundesregierung (28.03.2007): Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG). GKV-WSG, vom 26.03.2007. Fundstelle: Bundesgesetzblatt Teil 1; Nr. 11.

Bundesregierung (04.08.2009): Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009.

Bundesregierung (22.12.2010): Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz). AMNOG.

Bundesregierung (27.12.2011): Gesetz zur Verbesserung der Versorgungsstrukturen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstrukturgesetz – GKV-VStG). GKV-VStG, vom 22.12.2011. Fundstelle: bgbl111070 2937.3032.

Bundesregierung (14.01.2013): SGB V.

Bundesregierung (20.06.2013): "Strafprozeßordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 7. April 1987 (BGBl. I S. 1074, 1319), die durch Artikel 8 des Gesetzes vom 31. August 2013 (BGBl. I S. 3533) geändert worden ist". StPO, vom 20.06.2013.

Bundesregierung (04.07.2013): "Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998 (BGBl. I S. 3322), das zuletzt durch Artikel 15 des Gesetzes vom 4. Juli 2013 (BGBl. I S. 1981) geändert worden ist" StGB, vom 13.11.1998.

Büro für Technikfolgenabschätzung beim deutschen Bundestag (2005): Pharmakogenetik. Sachstandsbericht im Rahmen des Monitoring Gendiagnostik/ Gentherapie. Hintergrundpapier Nr. 13, September 2005

Cavallari, Larisa; Jeong; Bress (2011): Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. In: *PGPM*, S. 123.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V (DGPPN) (2005): S3-Praxisleitlinie Schizophrenie. Registernummer 038 - 009, 23.11.2005.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) (2011): IV-Projekte.

DiBonaventura, Marco; Gabriel, Susan; Dupclay, Leon; Gupta, Shaloo; Kim, Edward (2012): A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. In: *BMC Psychiatry* 12 (1), S. 20.

EMA/CHMP (01.08.2012): Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products. EMA/CHMP/37646/2009.

EMA/CHMP (20.09.2012): Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1, vom 20.09.2012.

European Science Foundation (2012): Personalised Medicine for the European Citizen. Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease (iPM).

First, Michael B. Spitzer Robert L. Gibbon Miriam and Williams Janet B.W (2011): Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-patient Edition. (SCID-I/NP), Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute. New York.

Fleeman, N.; Dundar, Y.; Dickson, R.; Jorgensen, A.; Pushpakom, S.; McLeod, C. et al. (2011): Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. In: *Pharmacogenomics J* 11 (1), S. 1–14.

Fleeman, N.; McLeod, C.; Bagust, A.; Beale, S.; Boland, A.; Dundar, Y. et al. (2010): The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. In: *Health Technol Assess* 14 (3), S. 1-157, iii.

Formea, Christine M.; Nicholson, Wayne T.; McCullough, Kristen B.; Berg, Kevin D.; Berg, Melody L.; Cunningham, Julie L. et al. (2013): Development and Evaluation of a Pharmacogenomics Educational Program for Pharmacists. In: *Am J Pharm Educ* 77 (1), S. 10.

Fricke, Anno (2013): Personalisierte Medizin: Industrie macht die Gegenrechnung. In: *Ärzte Zeitung* 2013, 22.05.2013.

Furiak, Nicolas M.; Gahn, James C.; Klein, Robert W.; Camper, Stephen B.; Summers, Kent H. (2012): Estimated economic benefits from low-frequency administration of atypical antipsychotics in treatment of schizophrenia: a decision model. In: *Ann Gen Psychiatry* 11 (1), S. 29.

Gaebel, Wolfgang; Wölwer, Wolfgang (2010): Schizophrenie. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (50).

Gemeinsamer Bundesausschuss (12.03.2011): Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“). Kinder-Richtlinien, vom in der Fassung vom 26.04.1976 (veröffentlicht als Beilage Nr. 28 zum Bundesanzeiger Nr. 214

vom 11.11.1976) zuletzt geändert am 16.12.2010 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011; Nr. 40: S. 1013 in Kraft getreten am 12.03.2011.

Gemeinsamer Bundesausschuss (31.08.2012): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib, letzter Zugriff am 24.07.2013. Online verfügbar unter [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06\\_AM-RL-XII\\_Vemurafenib\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf).

Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): Arbeitsweise des Gemeinsamen Bundesausschusses. Online verfügbar unter <http://www.g-ba.de/institution/aufgabe/arbeitsweise>.

Gemeinsamer Bundesausschuss (14.08.2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. VerFO G-BA, vom in der Fassung vom 18.12.2008, zuletzt geändert am 20.06.2013.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (11.07.2011): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) über die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß 23 Abs. 2 Nr. 2a und 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG In der Fassung vom 01.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 11.07.2011, vom 01.07.2011. In: *Bundesgesundheitsbl.* 54 (11), S. 1248–1256.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (27.07.2011): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen bei nicht-einwilligungs-fähigen Personen nach 14 in Verbindung mit 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG In der Fassung vom 26.07.2011, veröffentlicht und in Kraft getreten am 27.07.2011, vom 26.07.2011. In: *Bundesgesundheitsbl.* 54 (11), S. 1257–1261.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (25.05.2012): Bekanntmachung eines Beschlusses der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) vom 16.11.2012 über eine Änderung der Richtlinie für die Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG vom 27.04.2012, veröffentlicht und in Kraft getreten am 25.05.2012. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (2), S. 325.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (26.07.2012): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualitätssicherung genetischer Analysen zu medizinischen Zwecken gemäß 23 Abs. 2 Nr. 4 GenDG in der Fassung vom 06.07.2012; veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012, vom 06.07.2012. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (1), S. 163–168.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (26.07.2012): Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Beurteilung genetischer Eigenschaften hinsichtlich ihrer Bedeutung für Erkrankungen oder gesundheitliche Störungen sowie für die Möglichkeiten, sie zu vermeiden, ihnen vorzubeugen oder sie zu behandeln gemäß 23 Abs. 2 Nr. 1a GenDG in der Fassung vom 17.07.2012; veröffentlicht und in Kraft getreten am 26.07.2012, vom 17.07.2012. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (1), S. 159–162.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) (2013): Erster Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission. Erster Bericht gemäß § 23 Abs. 4 Gendiagnostikgesetz (GenDG) für den Zeitraum vom 19.11.2009 bis 31.12.2012.

Gerretsen, Philip; Müller, Daniel J.; Tiwari, Arun; Mamo, David; Pollock, Bruce G. (2009): The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. In: *Dialogues Clin Neurosci* 11 (4), S. 363–376.

Graf von der Schulenburg, J.-M; Greiner, W.; Jost, F.; Klusen, N.; Kubin, M.; Leidl, R. et al. (2007): Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation - dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. In: *Gesundh ökon Qual manag* 12 (5), S. 285–290.

Günther, Judith (2001): Anleitung zur Bewertung klinischer Studien. Mit 17 Tabellen. Stuttgart: Dt. Apotheker-Verl. (Reihe "Materialien für die Weiterbildung").

Hiemke, C.; Baumann, P.; Bergemann, N.; Conca, A.; Dietmaier, O.; Egberts, K. et al. (2011): AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. In: *Pharmacopsychiatry* 44 (06), S. 195–235.

Hoge, Steven K.; Appelbaum, Paul S. (2012): Ethics and neuropsychiatric genetics: a review of major issues. In: *Int. J. Neuropsychopharm.* 15 (10), S. 1547–1557.

Hong, Jihyung; Windmeijer, Frank; Novick, Diego; Haro, Josep Maria; Brown, Jacqueline (2009): The cost of relapse in patients with schizophrenia in the European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) study. In: *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 33 (5), S. 835–841.

Horn, J.; Damm, O.; Kretzschmar, M.E.E; Deleré, Y.; Wichmann, O.; Kaufmann, A.M et al. (2013): Estimating the long-term effects of HPV vaccination in Germany. In: *Vaccine* 31 (19), S. 2372–2380.

humatrix AG (2013): Übersicht SNPs Gen-Testset Stratipharm. Online verfügbar unter [www.stratipharm.de](http://www.stratipharm.de), zuletzt aktualisiert am 02.09.2013.

I3G Institut für Innovation und Integration im Gesundheitswesen GmbH (2013): Versorgung Schizophrenie. Hg. v. I3G Institut für Innovation und Integration im

Gesundheitswesen GmbH. Online verfügbar unter <http://www.i3g-gmbh.de/versorgung-schizophrenie>, zuletzt aktualisiert am 15.05.2013.

ICH (1995): E1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety. CPMP/ICH/375/95.

ICH (1998): E9 Statistical Principles for Clinical Trials. ICH E9, Step 4 version.

ICH (2006): E6 Guideline for Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95.

ICH (2007): E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. EMEA/CHMP/ICH/437986/2006.

IQWiG (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0.

Kilimann, Stephanie (2013): Gendatenbanken. Internetadressen.

Konnopka, Alexander; Klingberg, Stefan; Wittorf, Andreas; König, Hans-Helmut (2009): Die Kosten der Schizophrenie in Deutschland: Ein systematischer Literaturüberblick. In: *Psychiatr Prax* 36 (5), S. 211–218.

Lam, Y. W. Francis (2013): Scientific Challenges and Implementation Barriers to Translation of Pharmacogenomics in Clinical Practice. In: *ISRN Pharmacology* 2013 (8), S. 1–17.

Landesregierung NRW (15.06.1999): Maßregelvollzugsgesetz. MRVG NRW, vom 15.06.1999.

Landesregierung NRW (17.12.1999): Gesetz über Hilfen und Schutzmaßnahmen bei psychischen Krankheiten NRW. PsychKG NRW, vom 17.12.1999.

Lencz, Todd; Malhotra, Anil K. (2009): Pharmacogenetics of antipsychotic-induced side effects. In: *Dialogues Clin Neurosci.* (11), S. 405–415.

Mattocks, Christopher J.; Morris, Michael A.; Matthijs, Gert; Swinnen, Elfriede; Corveleyn, Anniek; Dequeker, Els et al. (2010): A standardized framework for the validation and verification of clinical molecular genetic tests. In: *Eur J Hum Genet* 18 (12), S. 1276–1288.

McClay, J. L.; Adkins, D. E.; Åberg, K.; Stroup, S.; Perkins, D. O.; Vladimirov, V. I. et al. (2009): Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. In: *Mol Psychiatry* 16 (1), S. 76–85.

McClay, Joseph L.; Adkins, Daniel E.; Åberg, Karolina; Bukszár, Jozsef; Khachane, Amit N.; Keefe, Richard S. E. et al. (2010): Genome-Wide Pharmacogenomic Study of

Neurocognition As an Indicator of Antipsychotic Treatment Response in Schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology* 36 (3), S. 616–626.

Mihaljević-Peles, Alma; Sagud, Marina; Bozina, Nada; Zivković, Maja; Jovanović, Nikolina (2010): Pharmacogenetics and antipsychotics in the light of personalized pharmacotherapy. In: *Psychiatr Danub* 22 (2), S. 335–337.

Mukundan A, Faulkner G. Cohn T. Remington G. (2010): Antipsychotic switching for people with schizophrenia who have neuroleptic-induced weight or metabolic problems. Art. No.: CD006629. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010* (Issue 12).

Müller-Jung, Joachim (2013): Wird der Fortschritt vertrödelt? Personalisierte Medizin im Fallpauschalen-Sumpf. In: *FAZ*, 22.05.2013.

Mutschler, Ernst (2013): Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie ; mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie ; mit 257 Tabellen und 1417 Strukturformeln. 10. Aufl. Stuttgart: WVG Wiss. Verl.-Ges. Online verfügbar unter [http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=4125099&prov=M&dok\\_var=1&dok\\_ext=htm](http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=4125099&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm).

Plesnicar, Blanka Kores (2010): Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives. In: *Psychiatr Danub* 22 (2), S. 329–334.

Postma, Maarten J.; Boersma, Cornelis; Vandijck, Dominique; Vegter, Stefan; Le, Hoa H.; Annemans, Lieven (2011): Health technology assessments in personalized medicine: illustrations for cost-effectiveness analysis. In: *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 11 (4), S. 367–369.

Reynolds, Gavin P. (2012): Pharmacogenetic Aspects of Antipsychotic Drug-induced Weight Gain - A Critical Review. In: *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10 (2), S. 71–77.

Robert Koch-Institut (Hrsg) (2012): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin.

Ruprecht, Thomas (2010): "Patient-Centered Medical Home" und "Managed Care" in der Psychiatrie? Die integrierte Versorgung psychisch Kranker im TK-"NetzWerk psychische Gesundheit". Ambulant statt stationär - Managed Care in der Psychiatrie.

Ruprecht, Thomas (2010): "Patient-Centered Medical Home" und "Managed Care" in der Psychiatrie? Die integrierte Versorgung psychisch Kranker im TK-"NetzWerk psychische Gesundheit". Ambulant statt stationär - Psychiatrische Behandlung durch Integrierte Versorgung.



Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Sondergutachten 2012 "Wettbewerb an den Schnittstellen der Gesundheitsversorgung". Layout\_Kurzfassung\_Gesamt110612.

Schöffski, Oliver; Graf von der Schulenburg, J.-Matthias (2012): Gesundheitsökonomische Evaluationen. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Schulz, K. F.; Altman, D. G.; Moher, D. (2010): CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. CONSORT Statement 2010 Flow Diagram. In: *BMJ* 340 (mar23 1), S. c332.

Statistisches Bundesamt (15.06.2013): Gesundheitsausgaben in Deutschland in Mio Euro. Bund. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Online verfügbar unter [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).

Statistisches Bundesamt (Zugriff 22.07.2013a): Krankheitskosten der Schizophrenie in Deutschland von 2002 bis 2008. Statistisches Bundesamt.

Statistisches Bundesamt (Zugriff 22.07.2013b): Krankheitskosten Gesamt und Schizophrenie 2002 bis 2008. Statistisches Bundesamt.

Temesvari, M.; Kobori, L.; Paulik, J.; Sarvary, E.; Belic, A.; Monostory, K. (2012): Estimation of Drug-Metabolizing Capacity by Cytochrome P450 Genotyping and Expression. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 341 (1), S. 294–305.

Unbekannt: MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Online verfügbar unter <http://www.matrics.ucla.edu/matrics-psychometrics-frame.htm>, letzter Zugriff am 02.09.2013.

Unbekannt (2013): Individualisierte Medizin - Ministerium startet Aktionsplan. In: *Deutsches Ärzteblatt* 110, 03.05.2013 (18), S. A 854.

Univ.-Prof. med. Peter Falkai, Univ.-Prof med Wolfgang Gaebel: S3-Leitlinie Schizophrenie. Systematisches Update nach S3-Methodik unter Anwendung von Leitlinienadaptation, systematischen Evidenzrecherchen und Expertenkonsens. Die Konsensfindung erfolgt in einem formellen Konsensverfahren unter Moderation der AWMF.

Velligan, Dawn I.; Weiden, Peter J.; Sajatovic, Martha; Scott, Jan; Carpenter, Daniel; Ross, Ruth; Docherty, John P. (2010): Strategies for Addressing Adherence Problems in Patients with Serious and Persistent Mental Illness: Recommendations From the Expert Consensus Guidelines. In: *Journal of Psychiatric Practice* 16 (5), S. 306–324.

Vyas, Nora S.; Gogtay, Nitin (2012): Treatment of Early Onset Schizophrenia: Recent Trends, Challenges and Future Considerations. In: *Front. Psychiatry* 3.

Weyer, Geerd (2005): Internationale Skalen für Psychiatrie. 5. Aufl. Göttingen: Beltz Test.

Wiedemann, K. (2011): Biomarkers in development of psychotropic drugs. In: *Dialogues Clin Neurosci* 13 (2), S. 225–234.

Zeidler, Jan; Slawik, Lara; Fleischmann, Jochen; Greiner, Wolfgang (2012): The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. In: *Health Econ Rev* 2 (1), S. 9.

Zhang, Jian-Ping; Malhotra, Anil K. (2011): Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 7 (1), S. 9–37.

Zhang, Jian-Ping; Malhotra, Anil K. (2013): Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. In: *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 9 (2), S. 183–191.