



Stipendium24

Bedeutung des deutschen Selbstzahlermarktes für das Verständnis des Alterns als biopsychosoziales Krankheitskonzept und dessen Behandlung

Analyse am Beispiel genbasierter Testverfahren

Clemens Heblich und Nicolai Rothermel



Vorwort des Vorstandes

Die Stiftung Freiheit im Gesundheitswesen schreibt jährlich Stipendien aus. Die Stipendien sollen Studierende motivieren, sich während des Studiums mit der Weiterentwicklung des Gesundheitswesens sowohl unter Aspekten der Freiheit, der Patientensouveränität und der Selbstbestimmung als auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten auseinanderzusetzen.

Wir freuen uns darüber, dass wir dieses Stipendium mit Clemens Heblich und Nikolai Rothermel an zwei motivierte junge Menschen vergeben konnten, welche sich aus eigenem Interesse und neben ihrer hauptberuflichen Tätigkeit mit einem solch spannenden Thema beschäftigt haben.

-Vorstand-
Stiftung Freiheit im Gesundheitswesen

Inhaltsverzeichnis

Prolog	1
<i>Demografischer Wandel und das Gesundheitssystem</i>	1
1 Alter als Krankheitskonzept	2
1.1 <i>Das biopsychosoziale Krankheitsmodell</i>	2
1.2 <i>Biologische Aspekte des Alterns</i>	3
1.3 <i>Psychologische Aspekte des Alterns</i>	5
1.4 <i>Soziale Aspekte des Alterns</i>	7
1.5 <i>Altern als Krankheit verstehen</i>	8
1.6 <i>Behandlungs- und Diagnostikoptionen</i>	9
2 Gesundheitsökonomischer Rahmen innovativer Behandlungsansätze	12
2.1 <i>Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt - GKV</i>	12
2.1.1 <i>Ablauf des Bewertungsverfahrens - GKV</i>	13
2.1.2 <i>Rechtlicher Rahmen der Bewertungsverfahren</i>	15
2.2 <i>Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt – Private Krankenversicherung</i>	17
2.2.1 <i>Zugang medizinischer Innovationen</i>	17
2.2.2 <i>Rolle des PKV-Systems in der Preisbildung</i>	18
2.3 <i>Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt – Vergleich GKV-PKV</i>	19
2.4 <i>Internationaler Vergleich – Deutschland/USA</i>	20
3 Case Study: ColoGuard	23
3.1 <i>Hintergrund</i>	23
3.2 <i>Fragestellung</i>	26
3.3 <i>Case Study</i>	27
3.3.1 <i>Nutzenbetrachtung</i>	27
3.3.2 <i>Kostenbetrachtung</i>	31
3.4 <i>Bewertung</i>	33
4 Resümee	34
4.1 <i>Einsatz Biomarker-basierter Tests zum Screening von CRC auf dem Selbstzahlermarkt</i>	34
4.2 <i>Bewertung des Einsatzes von ColoGuard in der kassenärztlichen Versorgung</i>	35
4.3 <i>Fazit</i>	37
5 Interessenskonflikte	38
6 Literatur	39

PROLOG

Prolog

Demografischer Wandel und das Gesundheitssystem

Es ist unstrittig, dass der demografische Wandel eine der größten gesellschaftlichen Herausforderungen der entwickelten Welt darstellt. Insbesondere Deutschland ist von dem Phänomen betroffen, das sich durch eine alternde Bevölkerung mit rückläufiger Geburtenrate auszeichnet. So ist der Anteil von Menschen, die älter als 65 Jahre sind, von 15% im Jahr 1991 auf 22% im Jahr 2021 gestiegen. Im gleichen Zeitraum hat sich die Zahl der über-85-Jährigen von 1,2 Millionen auf 2,6 Millionen Menschen mehr als verdoppelt (vgl. Statistisches Bundesamt 2023a). Voraussichtlich wird die Anzahl der über-80-Jährigen bis 2050 weiter auf über 7 Millionen steigen (vgl. Statistisches Bundesamt 2022).

Doch wird in unserem Alltagsverständnis von Krankheit und Alter selten hinterfragt, warum Menschen mit zunehmendem Alter tendenziell eine höhere Krankheitslast entwickeln. Deshalb wird im ersten Kapitel dieser Arbeit erläutert, warum Altern als behandelbare Erkrankung im Sinne des biopsychosozialen Krankheitsmodells von George L. Engel (1977) betrachtet werden kann. Es wird diskutiert, warum diese Perspektive auf das Altern sowohl medizinisch als auch gesellschaftlich relevant ist.

Im ersten Kapitel dieser Arbeit sollen die biologischen Folgen des Alters auf den menschlichen Körper zusammengefasst und einige sich daraus erschließenden Behandlungs- und Präventionsansätze vorgestellt werden. Es wird für ein Verständnis von Alter als chronischer Erkrankung geworben, die man diagnostizieren und behandeln kann.

Im zweiten Kapitel wird erklärt, wie neue medizinische Produkte oder Behandlungsansätze in Deutschland als Leistungen der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung aufgenommen werden können. Dabei wird die Rolle des Privatmarktes als Erprobungsraum für medizinische Innovationen dargestellt.

Im dritten Kapitel wird am Beispiel von ColoGuard, einem Biomarker-basierten Testverfahren für die Darmkrebsfrüherkennung gezeigt, welche Faktoren für die Markteinführung eines Medizinprodukts in Deutschland relevant sind. Es wird eine Kosten- und Nutzenabwägung angestellt, um darzustellen, wie solch ein Vorsorgeinstrument im biopsychosozialen Kontext multifaktoriell bewertet wird.

Im vierten und letzten Kapitel werden die Erkenntnisse der Arbeit zusammengefasst und bewertet.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1 Alter als Krankheitskonzept

1.1 Das biopsychosoziale Krankheitsmodell

Wenngleich Kranksein den meisten Menschen seit dem frühen Kindesalter ein Begriff ist, hat die Erklärung des Krankheitsbegriffs eine lange Evolution hinter sich. Eine in Deutschland weit verbreitete Definition geht auf den Amerikaner George L. Engel zurück, der 1977 sein biopsychosoziales Krankheitskonzept vorstellte. Krankheit ist demnach ein komplexes Phänomen, das nicht allein auf biologische Faktoren beschränkt ist, sondern durch das Zusammenspiel von biologischen, psychologischen und sozialen Faktoren bestimmt wird.

Die biologische Dimension erklärt die physiologischen Über-, Unter- und Fehlfunktionen, die einer Krankheit zugrundeliegend. Sie entspricht dem Krankheitsverständnis der meisten Menschen und steht im engen Zusammenhang mit schulmedizinischen Ansätzen zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten, die genetische Faktoren, Anomalien in Organen und Geweben, biochemische Ungleichgewichte sowie die Auswirkungen von Infektionen und Verletzungen auf den Körper aufklären und beheben.

Die psychologische Dimension bezieht sich einerseits auf wechselseitige Beeinflussung von Krankheit auf das psychische Wohlbefinden und Verhalten des Individuums. Andererseits hebt sie die psychischen Einflussfaktoren auf das Krankheitsempfinden hervor, die für die Krankheitsbewältigung und den Erhalt von Lebensqualität relevant sind. Psychische Belastungen wie Angst, Depression, Stress und emotionale Anpassungsschwierigkeiten stehen hier Resilienz, Rationalismus und Autonomie gegenüber. Daraus ergibt sich ein subjektives Krankheitsempfinden, das nicht zwangsläufig im Einklang mit der biologischen Dimension stehen muss.

Die dritte und letzte Komponente ist die soziale Dimension, die die Auswirkungen von sozialen, kulturellen und ökonomischen Faktoren auf das Krankheitserleben und den Krankheitsverlauf mit einbezieht. Determinanten wie Bildung, Berufsstand und soziale Integration können die Gesundheit und Krankheit eines Individuums beeinflussen. Zugang zur Gesundheitsversorgung, sozioökonomischer Status, soziale Unterstützung oder Isolation stehen in enger Wechselwirkung mit den biologischen und psychologischen Dimensionen des Modells und haben so einen eigenständigen Einfluss auf das Wohlbefinden und die Krankheitsbewältigung.

Engels (vgl. 1977) biopsychosoziales Krankheitskonzept verdeutlicht, dass Krankheit nicht nur als isoliertes biologisches Phänomen betrachtet werden sollte, sondern als ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Dimensionen, die sich gegenseitig beeinflussen. Der Rest dieses Kapitels wird darstellen, inwiefern sich das Modell auf das Altern anwenden lässt und welche Schlüsse daraus zu ziehen sind.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1.2 Biologische Aspekte des Alterns

Der altersbedingte körperliche Verfall ist ein komplexes Phänomen, das aus einer Reihe von zellulären und molekularen Veränderungen resultiert, die mit zunehmendem Alter auftreten. Teilweise können diese nach ihrer exogen und endogenen Genese unterschieden werden. In vielen Fällen handelt es sich jedoch um das Zusammenspiel multipler Faktoren, die über einen langen Zeitraum in den geistigen und körperlichen Einschränkungen münden, mit denen wir das Altern assoziieren. Obwohl die progredienten molekularen Modifikationen, die auf subzellulärer Ebene im Laufe des Lebens stattfinden, nicht in Gänze verstanden sind, haben sich einige Vorgänge herauskristallisiert, die nach aktueller wissenschaftlicher Meinung maßgeblich zum Alterungsprozess beitragen.

Matt Yousefzadeh und Kollegen (vgl. 2021) stellen in einer Übersichtsarbeit die Schädigung zellulärer DNA (engl. für *deoxyribonucleic acid*; bezeichnet das menschliche Erbgut) an den Kernpunkt des Alterungsprozesses. Bereits in den 90er-Jahren hatten Harley und Kollegen (vgl. 1990) beobachtet, dass Telomere, DNA-Abschnitte, die sich am Ende der DNA-Doppelhelix befinden, im Laufe der Zellalterung das Vermögen der Zellen begrenzen, sich zu replizieren. Dieser als zelluläre Seneszenz bezeichnete Vorgang ist ein natürlicher Schutzmechanismus, da bei jeder Zellteilung die zelluläre DNA beschädigt werden kann. Ein Prozess, der zwar durch Reparaturmechanismen mitigiert werden kann, die aber selbst nicht fehlerlos sind. Im besten Fall resultiert der Funktionsverlust der Zelle und im schlimmsten Fall ein ungewünschter Funktionsgewinn im Sinne einer entarteten neoplastischen Krebszelle. Diese Risikosituationen sollen durch die Seneszenz verhindert werden, die neben der natürlichen Telomerverkürzung im Rahmen des Zellteilungsprozesses auch durch multiple andere Faktoren im Sinne genotoxischen Stresses ausgelöst werden kann (vgl. López-Otín et al. 2013).

Unsere Zellen sind zu jedem Zeitpunkt durch physiologische und exogene Faktoren Stress ausgesetzt. Körperfremde Noxen, wie Strahlung, Hitze, Chemikalien oder die mikrobiologischen Einflüsse infektiöser Krankheitserreger, aber auch die Produkte physiologischer Stoffwechselfvorgänge, wie zum Beispiel reaktive Sauerstoffspezies, greifen unsere Zellen und unsere DNA immerzu an. Diese haben im Gegenzug Abwehr und Reparaturmechanismen ausgebildet, um sich vor diesen Angriffen zu schützen. Trotzdem resultieren diese Stressoren in Zellschäden, die nicht nur zum Zelltod, sondern zu zellulären Fehlfunktionen führen können. So haben Gao und Kollegen (vgl. 2022) zum Beispiel beobachtet, dass Mitochondrien, die energieproduzierenden Organellen in unseren Zellen, die für die Zellfunktionen entscheidend sind, durch Schäden, die im Altersprozess entstehen, in ihrer Funktion nachlassen. Dies resultiert in einer verminderten Energieproduktion und Funktionsstörung der Zellen und führt letztendlich zur Seneszenz.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

Die Auswirkungen dieser altersbedingten zellulären Schädigung begrenzt sich jedoch nicht nur auf die Mitochondrien. Sie beeinflusst auch die Kapazität der Zellen Proteine zu synthetisieren (vgl. Koga et al. 2011). Sie haben sogar die Kapazität die Genexpression der DNA der Stammzellen im Rahmen epigenetischer Veränderungen, wie DNA-Methylierungen und Histon-Modifikationen, zu beeinflussen (vgl. Pollina und Brunet 2011). Diese und eine Reihe weiterer Prozesse tragen dazu bei, dass immer mehr Zellen im Laufe des Lebens seneszent werden und dabei ihre Morphologie und Genexpressionsmuster deutlich verändern. Coppé und Kollegen (vgl. 2008) beobachteten, dass seneszente Zellen eine verstärkte Sekretion bestimmter Proteine und Moleküle zeigen (bekannt als Seneszenz-assoziiierter sekretorischer Phänotyp oder SASP) und Veränderungen in ihrer Chromatinstruktur aufweisen.

Die Anhäufung seneszenter Zellen in Geweben und Organen wurde in einer Übersichtsarbeit von McHugh und Gil (vgl. 2018) mit einer Reihe altersbedingten Krankheiten in Verbindung gebracht. Durch die altersbedingte Verarmung der Stammzellen, die López-Otín und Kollegen als ein weiteres Merkmal des Alterns beschrieben haben (vgl. 2013), ist dieser weitestgehend irreversible Prozess also ein wesentlicher Faktor, der in der Altersforschung als Auslöser altersbedingter Gesundheitsbeeinträchtigungen untersucht wird. Chronische Krankheiten, darunter Leiden wie Typ II Diabetes (vgl. Hellman et al. 2018) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (vgl. Childs et al. 2016), die nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) unter den häufigsten Todesursachen der älteren Bevölkerung weltweit liegen (vgl. WHO 2022), wurden mit diesen biologischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Zusammengenommen können diese zellulären Veränderungen also im Rahmen der biologischen Dimension zum altersbedingten körperlichen Verfall und zur Entwicklung altersbedingter Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, aber auch Krebs und Demenz beitragen.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1.3 Psychologische Aspekte des Alterns

Die psychologische Dimension des biopsychosozialen Krankheitsmodells steht in einem Spannungsfeld zwischen der biologischen und der sozialen Dimension. Biologische Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene haben im Laufe des Lebens Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Kortikale Atrophie, der Verlust von Synapsen, eine geringgradige chronische Entzündung, und zerebrovaskuläre Pathologien wurden von Kaliszewska und ihren Kollegen (2021, s. 7) als Hauptmerkmale der Gehirnalterung zusammengefasst. Die zugrundeliegenden Prozesse, entsprechen unter anderem denen, die in 1.2 bereits umschrieben wurden und sind aktuell Gegenstand umfangreicher Forschung. Das Spektrum der Konsequenzen reicht von einer reduzierten kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, über Gedächtnisprobleme und Schwierigkeiten bei der Aufmerksamkeit und Problemlösung, bis hin zu Krankheitsbildern wie Alzheimers Demenz und Morbus Parkinson, die auch mit fehlerhafter Proteinfaltung, mitochondrialer Dysfunktion und chronischer Entzündung in Verbindung gebracht werden (z.B. vgl. Lee et al. 2019 oder Breijyeh und Karaman 2020).

Jedoch spielen neben den Auswirkungen der biologischen Veränderungen des Älterwerdens auch andere Faktoren einen Einfluss auf das psychische Wohlbefinden älterer Menschen. So ist das Älterwerden oft mit bedeutenden Lebensumstellungen verbunden, wie dem Eintritt in den Ruhestand oder dem Verlust geliebter Menschen. Daneben kann auch die Anpassung des Lebensstils an Veränderungen der körperlichen Gesundheit eine persönliche Herausforderung darstellen. Diese Lebensumstellungen verlangen von Betroffenen, sich an neue Rollen, Routinen und veränderte soziale Beziehungen anzupassen. Die Anpassung an diese Übergänge kann sich auf das Identitätsgefühl, die Zielsetzung und das allgemeine Wohlbefinden älterer Menschen auswirken.

Martin und Kollegen (vgl. 2015) haben jedoch zusammengefasst, dass das Älterwerden auch zu Resilienz und persönlichem Wachstum führen kann. Sie präsentieren Modelle, mit denen viele ältere Erwachsene im Laufe der Zeit ein Gefühl der Widerstandsfähigkeit und Anpassungsfähigkeit entwickeln, das es ihnen ermöglicht, die Herausforderungen des Lebens mit größerer Leichtigkeit zu meistern. Dazu gehören eine ausgewogenere Lebensperspektive, eine größere Selbstakzeptanz und eine bessere Fähigkeit, Prioritäten zu setzen, was ihnen wirklich wichtig ist.

Emotionale Erfahrungen können sich also mit dem Alter verändern. Einerseits können ältere Menschen ein größeres Gefühl der emotionalen Stabilität und des Wohlbefindens erleben, da sie im Laufe der Zeit an Weisheit und Lebenserfahrung gewonnen und Bewältigungsstrategien gelernt haben. Andererseits können ältere Menschen jedoch auch anfälliger für Einsamkeit, Depression und Angstzustände sein (vgl. Ribeiro et al. 2020). Der Verlust sozialer Bindungen, gesundheitliche

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

Probleme und veränderte Lebensumstände können zu emotionalen Schwierigkeiten beitragen.

Einen möglichen Gegenpol zu diesen Schwierigkeiten bilden soziale Beziehungen. Reynolds und Kollegen (vgl. 2020) haben in einer longitudinalen Studie gezeigt, dass Engagement innerhalb einer sozialen Gemeinschaft Vorteile bei der Verringerung von Depressionen zeigt. Im Gegensatz dazu scheinen intime Partnerschaften die Anfälligkeit für Depressionen bei älteren Erwachsenen zu erhöhen, da sie mit den schwerwiegenden Folgen des Partnerverlustes konfrontiert sind. Die Aufrechterhaltung sozialer Beziehungen wird mit zunehmendem Alter also immer wichtiger für das psychische Wohlbefinden der Menschen. Starke soziale Netzwerke sowie bedeutungsvolle Beziehungen tragen zu einem Gefühl der Zugehörigkeit, der Unterstützung und des Lebenssinns bei. Somit erschließt sich, dass die psychologische Dimension des Krankheitsbildes des Älterwerdens zwar maßgeblich durch biologische Veränderungen beeinflusst wird, aber auch mit der sozialen Dimension in enger Wechselwirkung steht.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1.4 Soziale Aspekte des Alterns

Neben individuellen Aspekten der sozialen Teilhabe, deren Stellenwert für das Wohlbefinden im Alter bereits in 1.3 beleuchtet wurden, umfasst die soziale Dimension des Krankheitsbildes Altern auch den weiteren sozialen Kontext, in dem sich die Krankheit entwickelt. Die demografische Entwicklung in Deutschland hat insbesondere für das Gesundheitssystem weitreichende Folgen. Eine wachsende Anzahl von Menschen im Rentenalter wird von einer proportional abnehmenden Anzahl von Gesundheitsfachkräften versorgt werden. So wird angenommen, dass die Zahl der Pflegebedürftigen von 5 Millionen Menschen in Deutschland im Jahr 2021 auf ca. 6,8 Millionen Menschen im Jahr 2055 ansteigen wird (Statistisches Bundesamt 2023b).

Erhebungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV 2016) zeigen bereits, dass im ambulanten Bereich die Nachfrage nach Gesundheitsversorgung schneller als das Angebot steigt. Allein finanziell birgt die zunehmende Zahl älterer Menschen eine Herausforderung. Laut dem statistischen Bundesamt (2023c) lagen die Krankheitskosten im Jahr 2020 in der Altersgruppe der 15- bis 65-Jährigen bei 3.400€ je Einwohner, während sie bei den 65- bis 86-Jährigen bei 10.150€ und bei den über-85-Jährigen bei 25.350€ lagen. Die soziale Dimension des Älterwerdens hat also aus der Perspektive des Individuums im Sinne des psychologischen Wohlbefindens, als auch im gesellschaftlichen Kontext im Rahmen der medizinischen Versorgung einer alternden Bevölkerung und der damit verbundenen Auswirkungen auf deren biologische Gesundheit einen erheblichen Einfluss auf das Krankheitsbild des Alterns.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1.5 Altern als Krankheit verstehen

Die Betrachtung von Altern als chronischer Erkrankung zeigt verschiedene Wege auf, die Lebensqualität älterer Menschen erheblich zu verbessern. Daria Khaltourina und Kollegen (2020) haben aufgezeigt, dass das Altern die Krankheitsdefinition der WHO erfüllt und damit in der Neuauflage der International Classification of Diseases (ICD) bereits die Mitaufnahme einer Kennzeichnung für altersbedingte Erkrankungen erreicht. Die Ausdehnung des Krankheitsbegriffs, um die soziale Dimension im Rahmen des biopsychosozialen Modells mitzuerfassen, ermöglicht es jedoch, den Fokus der Perspektive zu erweitern.

Das Gesamtkonzept von Altern als Erkrankung beschränkt sich nicht nur auf individuell wahrgenommene altersbedingte Symptome, denen ein Krankheitswert zugeschrieben wird. Es ist ein Prozess, den das Individuum als Teil der Gesellschaft durchläuft, die dazu beiträgt, ob, wann und zu welchem Grad der Prozess einen Krankheitswert entwickelt. Indem wir den Fokus auf die Behandlung und Verzögerung des Alterns legen, könnten wir die körperliche und geistige Gesundheit älterer Menschen fördern, ihre Unabhängigkeit und Mobilität erhalten und die soziale Teilhabe unterstützen. In diesem Sinne ist das Ziel der Betrachtung von Altern als Erkrankung nicht zwangsläufig, das Leben per se zu verlängern, sondern die Anzahl der gesunden Lebensjahre zu erhöhen. Gesundheit ist nach dem biopsychosozialen Model nicht in jedem Fall das Fehlen einer biologischen Erkrankung. Auch Menschen mit biologischen Beeinträchtigungen können, sofern diese effektiv behandelt werden, auch ein Gesundheitsgefühl erhalten und über einen längeren Zeitraum psychologisches Wohlbefinden und funktionale Unabhängigkeit mit sozialer Teilhabe genießen. Dies sollte für die Betroffenen und die Gesellschaft insgesamt von großem Nutzen sein.

Das Betrachten des Alterns als chronische Erkrankung eröffnet also neue Perspektiven und Möglichkeiten für die medizinische Forschung und die Gestaltung der Gesundheitsversorgung im Hinblick auf die alternde Bevölkerung. Durch die gezielte Behandlung der zugrunde liegenden Mechanismen des Alterns könnten wir das Auftreten altersbedingter Krankheiten verlangsamen und die Lebensqualität im Alter verbessern.

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

1.6 Behandlungs- und Diagnostikoptionen

Mit dem Verständnis, dass der Alterungsprozess als Krankheit angesehen werden kann, stellt sich die Frage, wie diese Betrachtungsweise dazu beitragen kann, Betroffene so auf diesen Lebensabschnitt vorzubereiten bzw. während dieses Lebensabschnitts zu begleiten, dass sie möglichst viel Lebensqualität behalten. Wissen über die dem Verfall zugrunde liegenden Ursachen, ermöglicht es für das Altern, Präventions-, Diagnose- und Behandlungsalgorithmen zu entwickeln. So kann der Fortschritt des Alterungsprozesses quantifiziert und davon abhängig bestimmte lebensqualitätsverbessernde Maßnahmen empfohlen, um den Prozess bestmöglich zu steuern und dabei die Lebensqualität zu verbessern. Analog zum biopsychosozialen Krankheitsmodell sind dabei sowohl die biologische als auch die psychische und soziale Dimension relevant.

Die Anforderungen der alternden Bevölkerung an die Gesundheitsversorgung bringen eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem mit sich. Auf makroskopisch-sozialer Ebene müssen Gesundheitsdienstleister neue Strategien zur Krankheitsprävention, Diagnostik und Behandlung einer alternden Population entwickeln, um den erhöhten Versorgungsbedarf mit einer proportional verminderten Menge an Ressourcen zu bewältigen. Da der biologische Gesundheitserhalt sich positiv auf die individuell-soziale Teilhabe und das psychologische Wohlbefinden auswirkt, stellt dieser eine vorrangige Aufgabe dar. Gesamtgesellschaftliche Primärpräventionsstrategien, die dem biologischen Verfall zuvorkommen, sind ein kosteneffektiver Mechanismus, um frühzeitig in den Prozess einzugreifen und die zugrunde liegenden Mechanismen des Alterns zu beeinflussen.

Der Wirkungsgrad gesellschaftlicher Präventionskampagnen auf die individuellen zellulär-biologischen und psychologischen Dimensionen des Alterns wird durch eine Fülle wissenschaftlicher Forschung dargelegt. Ein Angriffspunkt solcher Präventionsstrategien könnte der Stellenwert sozialer Netzwerke sein. So fanden Christiansen und Kollegen zum Beispiel (vgl. 2021), dass Einsamkeit und soziale Isolation in engem Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes Mellitus Typ II stehen. Ernährung wäre ein weiterer möglicher Angriffspunkt, der von Kaliszewska und Kollegen in einer Übersichtsarbeit (vgl. 2021) als essenziell im Erhalt kognitiver Leistungsfähigkeit im Alter identifiziert wurde. Auch körperliche Aktivität könnte ein weiterer solcher Angriffspunkt sein. Sofi und Kollegen (vgl. 2011) fanden in einer Meta-Analyse, die 33.816 Personen umfasste, dass ein höheres Maß an körperlicher Aktivität mit einer signifikanten Verringerung des Auftretens von Demenz verbunden ist.

Trotz des erheblichen Potentials gesamtgesellschaftlicher Behandlungsstrategien für die individuelle Gesundheit im Alter haben solche Strategien Nachteile. Das von Franzkowiak (vgl. 2022) beschriebene Präventionsparadox erklärt, dass der wahrgenommene präventive Nutzen für einzelne Menschen häufig nicht äquivalent zum Nutzen bevölkerungsbezogener Maßnahmen ist. Abstrakte

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

Konzepte, wie das Älterwerden oder der Stellenwert von richtiger Ernährung, sozialer Kontakte und Bewegung für die zukünftige Gesundheit, sind für viele Individuen schwer nachzuvollziehen. Deshalb sollte das Potential medizinischer Innovationen für die individuelle Diagnostik und Behandlung des Alterns hervorgehoben werden.

In der aktuell gängigen Betrachtung von Alterserkrankungen oder altersbedingten Krankheitsrisiken werden bereits krankheitsspezifische Diagnosealgorithmen zur Früherkennung, z.B. von bösartigen Neubildungen, Diabetes oder Bluthochdruck angewandt. Leitlinien unterstützen medizinisches Fachpersonal dabei, ihre Diagnostik und Behandlungsstrategien an die besonderen Bedürfnisse älterer Patienten anzupassen. Der Fokus liegt dabei stets auf bestimmten Erkrankungen und deren Früherkennung. Früherkennung und Therapie ist jedoch erst möglich, wenn die Krankheit bereits besteht. Die Untersuchungs- und Therapieansätze sind in der Regel aufwändige, für den Patienten individualisierte Verfahren, die wegen ihres hohen Ressourcenaufwandes nur sparsam eingesetzt werden können. Dabei orientiert man sich z.B. an durch Studien statistisch belegte Altersschwellen, zu denen bestimmte Vorsorgeuntersuchungen stattfinden und lässt dabei das individuelle genetische und lebensstilbedingte Risikoprofil der Menschen außer Acht. Betrachtet man das Altern jedoch als Grunderkrankung und beziffert dieses auf zellulär-molekularer Ebene individuell, so ließen sich diese Ressourcen gezielter einsetzen. Gegebenenfalls ließen sich sogar bestimmte frühe Behandlungsansätze nutzen, um einige Alterserscheinungen zu revidieren oder zumindest zu entschleunigen.

Ein Forschungsschwerpunkt zukünftiger individualisierter Diagnose- und Behandlungsstrategien sind die Möglichkeiten der Genanalyse. Dabei wird das Erbgut einer Person untersucht, um genetische Mutationen oder Variationen zu identifizieren, die mit bestimmten Krankheiten in Verbindung gebracht werden können. Altersbedingte zelluläre Veränderungen, wie sie von López-Otín und Kollegen (vgl. 2013) beschrieben wurden, könnten in Zukunft helfen, den Alterungsprozess zu quantifizieren. Auf Basis dieser Informationen können anschließend personalisierte Behandlungspläne für Patienten entwickelt werden. Genanalysen werden bereits in der individualisierten Diagnose bestimmter Autoimmun- (z.B. HLA-B27 assoziierte Spondyloarthritis - M. Bechterew), Krebs- (z.B. EGF-Rezeptormutationen bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs) oder neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Apolipoprotein Epsilon 4 bei Alzheimer's Demenz) verwendet.

Aktuell sind genetische Testverfahren noch teuer (z.B. GOP 19460 „Nachweis der T790M-EGFR-Mutation in freien Nukleinsäuren“ Kosten 452,08€ s. KBV, 2023a) und werden nur in begründeten Einzelfällen angewandt. Auch werden Genanalysen zum jetzigen Zeitpunkt maßgeblich zielgerichtet auf bestimmte Verdachtsdiagnosen angewandt und fokussieren sich auf das Exom, den Teil des Erbgutes, der Gene enthält. Fortschritte der Biotechnologie machen

1 ALTER ALS KRANKHEITSKONZEPT

Gensequenzierungen jedoch immer schneller, günstiger und leichter verfügbar (vgl. Levy und Boone, 2019). Mithilfe der Next-Generation-Sequenzierungstechnologie ist es möglich, mit einzelnen Systemen 70.000 Genomsequenzierungen (Sequenzierungen des gesamten Erbgutes, auch der nicht Gen-codierenden Abschnitte) pro Jahr durchzuführen. Zum Vergleich: in den 1990er Jahren hatte das Human Genome Project für die Sequenzierung des menschlichen Genoms noch 13 Jahre benötigt.

Die medizinische Forschung hat erhebliche Fortschritte im Verständnis der biologischen Grundlagen des Alterns gemacht. Der gestörte mitochondriale Stoffwechsel alternder Zellen kann zum Beispiel als Target für altersmodulierende Medikamente genutzt werden (vgl. Zhu et al. 2019). Bereits seit einem Jahrzehnt kann man mithilfe des Horvath Clocks, einer DNA-Analysemethode, das Alter einer Person anhand der DNA mit drei Jahren Abweichung bestimmen, sowie bestimmte Erkrankungsrisiken feststellen (vgl. Horvath et al. 2016). Auf Basis der Ergebnisse solcher individualisierten Analysen können zukünftig Interventionsstrategien fußen, die darauf abzielen, den Alterungsprozess zu verlangsamen oder umzukehren. Dazu gehören beispielsweise die Verwendung von Senolytika, die senescente Zellen gezielt zum Zelltod bewegen und in der Krebstherapie Anwendung finden und stimulierend auf den Pool von Stammzellen wirken können (vgl. Chang et al. 2016). Auch Senostatika haben sich als außerordentlich erfolgreich bei der Behandlung eines Spektrums von altersbedingten degenerativen Erkrankungen bei Versuchsmäusen erwiesen. Für viele dieser Erkrankungen laufen derzeit klinische Versuche (vgl. Short et al. 2019).

Fortschritte wie diese geben Anlass zur Hoffnung, dass wir in Zukunft gezielte Behandlungen entwickeln können, um den Alterungsprozess positiv zu beeinflussen, um die Gesundheit einer alternden Bevölkerung zu erhalten. Neben ihren direkten Auswirkungen auf die biologische Gesundheit können sie dazu beitragen, das individuelle Gesundheitsverständnis von Patienten zu erhöhen und so den Veränderungen des Alters mit mehr Resilienz und einer besseren Selbstwahrnehmung zu begegnen. So präsentiert sich eine Zukunft, in der das Altern nicht als ein unaufhaltsamer Verfall, sondern als eine schaffbare Herausforderung gilt.

2 Gesundheitsökonomischer Rahmen innovativer Behandlungsansätze

Nachdem in Kapitel 1 das Konzept des Alterns und verschiedene Theorien beleuchtet wurden, widmet sich dieses Kapitel dem gesetzlichen Rahmen in Deutschland hinsichtlich Zulassung neuer Behandlungsansätze und medizinischer Produkte. Weiter wird das deutsche System mit US-amerikanischen System verglichen, wie entsprechende Behandlungsansätze auf dem Gesundheitsmarkt gelangen. Neben dem gesetzlichen System wird auch das System der Privatversicherten in Deutschland beleuchtet und dessen Bedeutung für den Zugang von innovativen Behandlungsansätzen.

2.1 Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt - GKV

Um eine neue Behandlungsmethode, Medizinprodukt oder Arzneimittel auf dem deutschen Gesundheitsmarkt einbringen zu können, müssen verschiedene Schritte befolgt werden. Zum einen regelt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Zulassungsverfahren. Die Schritte, die bei der Durchführung eines solchen Methodenbewertungsverfahrens einzuhalten sind, sind dabei gesetzlich festgelegt. Um eine Behandlungsmethode als Leistung für den vertragsärztlichen Bereich zu ermöglichen, gilt es darüber hinaus weitere Anforderungen zu erfüllen (vgl. G-BA 2023a). Um für eine Behandlungsmethode zur Beschlussfassung des G-BAs zu kommen, muss zuerst ein sogenannter „Beratungsantrag“ gestellt werden. Ein solcher Beratungsantrag wird von den gesetzlichen Antragsberechtigten ausgelöst. Nach § 91 SGBV sind die definierten Antragsberechtigten die Teilnehmer der Selbstverwaltung (Spitzenverband Bund der Krankenkassen, Kassenärztliche Bundesvereinigung und Deutsche Krankenhausgesellschaft), sowie die anerkannten Patientenorganisationen und die drei unparteiischen Mitglieder. Jede der 17 Kassenärztlichen und Kassenzahnärztlichen Vereinigungen kann einen Antrag auf Bewertung einer Methode für die ambulante Versorgung stellen. Der Antrag muss einige Informationen enthalten, um aufgenommen werden zu können:

- Beschreibung der zu prüfenden Methode, der zu prüfenden Indikationen und der indikationsbezogenen Zielsetzungen,
- eine fundierte Begründung durch indikationsbezogene und mit Literatur belegte Angaben zu diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, medizinischer Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit jeweils auch im Vergleich mit anderen bereits erbrachten Methoden,
- Angaben zur Relevanz der Methode sowie
- Angaben zur Dringlichkeit der Prüfung.

Daneben kann eine Methodenbewertung durch den G-BA erfolgen, indem der Hersteller eines Hilfsmittels beim GKV-Spitzenverband (GKV-SV) die Aufnahme

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

eines Hilfsmittels in das Hilfsmittelverzeichnis beantragt hat. Wenn diese nun zur Entscheidung kommen, dass das Hilfsmittel untrennbarer Bestandteil einer Untersuchungs- und Behandlungsmethode sein kann, dann wird hierzu der G-BA um Rat gebeten. Der G-BA hat für die Auskunft ca. 6 Monate Zeit. Demnach kommt man nur mithilfe der Bewertungsverfahren durch den G-BA in die kassenärztliche Versorgung. Der Weg in die privatärztliche Versorgung gestaltet sich hierzu anders (vgl. Kap. 2.2).

2.1.1 Ablauf des Bewertungsverfahrens - GKV

Das Beratungsthema zur neuen innovativen Untersuchungsmethode wird auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht, sodass betroffene Verbände und Gruppen zu den Themen Stellungnahmen abgeben können. Als Unterstützung hierzu wird durch die Unterausschüsse des G-BA ein Fragebogen entwickelt. Des Weiteren werden die aus Sicht des G-BAs für das Thema relevante Organisationen über die Veröffentlichung und die Möglichkeit der Abgabe einer Stellungnahme schriftlich benachrichtigt (vgl. G-BA 2023a).

Die Bewertung der Methode erfolgt danach in zwei Schritten. Im ersten Schritt wird eine sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens, sowie der medizinischen Notwendigkeit vorgenommen. Eine entsprechende Nutzenbewertung wird von dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommen. Hierbei werden alle weltweit verfügbaren Studien miteinbezogen und insbesondere die Indikationen und betroffenen Patientengruppen berücksichtigt. Die Ergebnisse sind die Grundlage für die weiteren Beratungen im G-BA. Im nächsten Schritt erfolgt eine Nutzenbewertung sektorenspezifisch. Für jede zu prüfende Methode wird eine themenbezogene Arbeitsgruppe beauftragt, die Nutzenbewertungen durchzuführen. Der Unterausschuss legt dem Plenum das Ergebnis der Bewertung vor und erstellt einen Beschlussentwurf zur Entscheidung (Kapitel 2 § 7 Abs. 3 VFOG-BA 2023). Um eine Untersuchungs- oder Behandlungsmethode entsprechend bewerten zu können bedarf es den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse zu ermitteln. Für die Darstellung und Zusammenfassung des aktuellen medizinischen Standes zu den entsprechenden Indikationen werden wissenschaftliche Institute, unter anderem das IQWiG, beauftragt. Für eine solche Recherche und Darstellung hat das beauftragte Institut maximal ein Jahr Zeit. Währenddessen wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungssituation geprüft und das Ergebnis in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen (§9a VFO-G-BA).

Die Unterlagen werden anhand einer Evidenzklassifizierung und einer Qualitätsbewertung der Ergebnisse ausgewertet. Grundsätzlich ist zu sagen, dass das Bewertungsverfahren nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin abläuft. Demnach gibt es verschiedene Evidenzstufen, die in der Verfahrensordnung unter Kapitel 2 § 11 definiert sind. So gibt es 4 verschiedene Evidenzstufen für die Bewertung von diagnostischen Methoden, worunter

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

biomarkerbasierte Tests fallen können. Daher wird in dieser Arbeit nur näher auf diese Stufen eingegangen. So werden in Stufe 1 systematische Übersichtsarbeiten von randomisierten kontrollierten Studien und anderer Interventionsstudien klassifiziert. Daneben werden randomisierte kontrollierte Studien und Interventionsstudien der Evidenzstufe 1 zugeordnet. Zu Stufe II werden systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit der Evidenzstufe II b zugeordnet. Zu II b werden Querschnitts- und Kohortenstudie zugeordnet. In Stufe III werden andere Studien, aus denen sich die diagnostischen Kenngrößen zur Testgenauigkeit, insbesondere zu Sensitivität und Spezifität aufzeigen lassen als Evidenzklassifikation III definiert. Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen und andere verfasste Berichte werden in Stufe 4 definiert (vgl. Abbildung 1).

Weiter heißt es in der Verfahrensordnung, dass für die Qualitätsbewertung der Unterlagen die Studienqualität und die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität entscheidend ist. Der Unterausschuss prüft nun die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen und bewertet im Einklang mit allgemein anerkannten Empfehlungen die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen, die Konsistenz der Ergebnisse und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Bei der Bewertung ist es essenziell auch sozioökonomische Faktoren, zielgruppenspezifische Risikofaktoren, sowie die geschlechts- und altersspezifischen Versorgungsaspekte zu berücksichtigen. Nachdem die Bewertung abgeschlossen ist, kommt es zu einer Entscheidungsfindung nach §12 Kapitel 12 Verfahrensordnung.

Um eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode anerkennen zu lassen, müssen die vom Gesetzgeber vorgegebenen Kriterien vom G-BA als erfüllt eingestuft werden. Abgelehnt wird der Antrag, wenn eine der wichtigen WANZ-Kriterien (Wirtschaftlich, Angemessen, Notwendig, Zweckmäßig) nach den bisherigen medizinischen Erkenntnissen als nicht erfüllt angesehen wird. Diese Regelungen gelten sowohl für den ambulanten als auch den stationären Sektor (vgl. §12 VFO-GBA Kap. 12). Für den stationären Sektor wird zusätzlich noch eine Richtlinie des G-BA erlassen, die es untersagt, diese Behandlungsmethode als vertragsärztliche Leistung abrechnen zu lassen. Nach dem Beschluss wird ein Beschlussentwurf erstellt. Die Stellungnahmeberechtigten haben nun lediglich vier Wochen Zeit, sich zum Beschluss zu positionieren (§12b VFO-GBA). Nach dem Eingang möglicher Stellungnahmen wird eine Abwägungsentscheidung getroffen, welche sich auf qualitativ angemessene Unterlagen bezieht und die Einwände der Stellungnahmen berücksichtigt. Es kann auch der Fall eintreten, dass das in diesem Kapitel thematisierte Methodenbewertungsverfahren für einen befristeten Zeitraum ausgesetzt wird. Dies wird der Fall, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist (§14 VFO-GBA Kap. 2).

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

Wenn der G-BA zustimmt, dass die Methode eine Alternative oder Neuheit zu vorhandenen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden darstellt, wird eine Richtlinie verfasst, in der Empfehlungen ausgesprochen werden zu:

- Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte
- Notwendige apparative Ausstattung
- Anforderungen zur Maßnahme der Qualitätssicherungen
- Dokumentation der ärztlichen Behandlung

Diese Richtlinien sind für die vertragsärztliche Versorgung bindend.

2.1.2 Rechtlicher Rahmen der Bewertungsverfahren

Der beschriebene Vorgang zur Nutzenbewertung für die Erprobung von medizinischen Untersuchungsmethoden ist im zweiten Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA unter „Bewertung medizinischer Methoden sowie Erprobung“ durch einen rechtlichen Rahmen festgelegt. Danach werden Bewertungsverfahren von Richtlinien nach §137c SGB V, Richtlinien nach §92 SGB V, neue Methoden nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V, erbrachte Leistungen nach § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V und Heilmittel nach § 138 SGB V bewertet. Später in diesem Kapitel werden die einzelnen Normen in Kürze vorgestellt. Weiter wird in Kapitel 2 der Verfahrensordnung festgehalten, dass eine Bewertung stattfindet, wenn die Maßnahmen zu Früherkennung von Krankheiten dienen, worunter auch neue biomarkerbasierte Tests fallen können, welche in dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

„Neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für Zwecke nach § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V sind nur Leistungen, welche nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) oder Bewertungsmaßstab enthalten sind (GBA 2023b). Wird bezweifelt, dass es sich bei der Methode um eine sogenannte „neue“ Methode handelt, muss eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V eingeholt werden. Bevor eine Behandlungs- oder Untersuchungsmethode in das beschriebene Bewertungsverfahren übernommen wird, sind der für die vertragsärztlichen Leistungen verantwortlichen Bewertungsausschuss und der G-BA nach § 87 Abs. 3e SGB V verpflichtet, die Auskunft zu erteilen, ob die Aufnahme der neuen Leistung in den EBM in eigener Zuständigkeit des Bewertungsausschusses beraten werden kann. Wenn dem nicht so ist, dann wird die „neue“ Methode als solche definiert und durch das beschriebene Verfahren bewertet (§2a Abs. 1 VFO-G-BA). Wichtig für solche Verfahren ist es, dass diese auf einem eigenen theoretisch-wissenschaftlichen Konzept beruhen, welches sich im Wirkprinzip oder Anwendungsgebiet wesentlich von schon vorhandenen und in der vertragsärztlichen Versorgung angewendeten Methoden unterscheidet.

§ 92 SGB V – Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschuss

Nach §92 SGB V ist der G-BA dazu befähigt, Richtlinien und Empfehlungen für die ärztliche Versorgung Richtlinien zu beschließen, die für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten sorgt. Dabei können auch Leistungen oder Maßnahmen ausschließen, wenn der G-BA der Annahme ist, dass die Unzweckmäßigkeit dieser Methode gegeben ist.

§ 135 SGB V – Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

In dieser Norm wird geregelt, dass sogenannte NUB-Leistungen (Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) in der vertragsärztlichen und vertragszahnärztlichen Versorgung nur zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden kann, wenn der G-BA eine entsprechende Richtlinie verabschiedet hat. Wie der Prozess im G-BA funktioniert wurde in diesem Kapitel schon thematisiert.

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

2.2 Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt – Private Krankenversicherung

In Deutschland gibt es neben den gesetzlichen Krankenversicherungen auch den Zweig der privaten Krankenversicherung (PKV). Mitglied der PKV können Personen werden, die freiberuflich tätig sind, über ein Einkommen oberhalb der jährlich neu gesetzten Jahresentgeltgrenze verfügen und Personen, die sich freiwillig versichern können. Dieses System nennt man das duale Gesundheitssystem. In diesem Kapitel werden die Zugänge und der Umgang mit medizinischen Innovationen im privatversicherten Bereich thematisiert und anschließend die Vorteile und Nachteile beider Systeme dargestellt. Im Jahr 2021 waren 8,7 Mio. Menschen über die PKV versichert, das entspricht einem Anteil von 10,5% der deutschen Gesamtbevölkerung (Rebmann et al., 2023). Trotz des geringen Anteils im ambulanten Bereich ist diese Versichertengruppe eine wichtige Stütze des deutschen Gesundheitssystems. Denn bei den niedergelassenen Ärzten ist der Anteil Privatversicherten bei ca. 20% des Patientenstamms (Rebmann et al., 2023). Dadurch entsteht für die Ärzte ein erheblicher Mehrumsatz.

2.2.1 Zugang medizinischer Innovationen

Auf der Internetseite des Verbandes der Privaten Krankenversicherung heißt es, dass eine Innovation wissenschaftlich, zugelassen und medizinisch notwendig sein muss. Jedoch gibt es für dieses System keine notwendige Genehmigung seitens des G-BA. Die Leistungen werden besser honoriert und es ermöglicht dadurch Anbieter medizinischer Innovationen, wie Biomarker-basierte Tests leichter ein betriebswirtschaftlich vertretbares Investment eingehen zu können (PKV 2023). Eine Studie im Auftrag des PKV-Verbands ergab, dass es in der GKV teilweise lange dauert bis neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in den EBM und Leistungskatalog übernommen werden. Die Erstattung in der PKV erfolgt meist sehr viel früher. Weiter heißt es, dass die Ärzte und Patienten in der PKV eine höhere Therapie- und Behandlungsfreiheit genießen. In der PKV besteht lediglich die medizinische Notwendigkeit als Voraussetzung der Kostenübernahme (Walendzik et al., 2021). Die medizinische Notwendigkeit und der Nutzen des Produktes wird in der Innovationsphase der Unternehmung durch das Health Technology Assessment (HTA) untersucht (Rebmann et al., 2023). Wenn diese Phase beendet wurde, fängt die sogenannte Diffusionsphase an. In dieser werden die Leistungen nun tatsächlich angewendet. In den meisten Fällen kommt der PKV in der Phase eine Vorreiterrolle zu (Rebmann et al., 2023).

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

2.2.2 Rolle des PKV-Systems in der Preisbildung

Als Grundlage für die Vergütung medizinischer und ärztlicher Leistungen im PKV-System wird die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) angewendet. Dies ist das Pendant zum EBM in der vertragsärztlichen Versorgung (Walendzik et al., 2008). Sie ist seitens der Bundesregierung eine Rechtsverordnung und ist dadurch auch keine vertragliche Konstruktion zwischen der Leistungserbringern und Finanzierungsträgern. Ärztliche Leistungen errechnen sich mithilfe von für jede GOÄ vorgegebenen Punkte, multipliziert mit dem für das Abrechnungsjahr gültigen Punktwert. Dieser liegt im Jahr 2022 bei 5,82ct (AOK-Bundesverband, 2023). Je nach Schwierigkeit der Behandlung und der medizinischen Leistung kann ein Arzt einen Steigerungsfaktor bis zur 3,5-fachen Steigerung des Punktwertes für die Abrechnung verwenden (Walendzik et al., 2008). Weiter ist zu erwähnen, dass viele Leistungen im EBM pauschalisiert sind, z.B. als Versicherten- und Grundpauschalen, sowie Zusatzpauschalen. Die GOÄ besteht im Großteil aus Einzelleistungen und stärkt damit die Mehrerlöse und die Investitionsfähigkeit der niedergelassenen Ärzte (Rebmann et al., 2023, S. 13). Die finanzielle Abbildung neuer Diagnose- und Behandlungsmethoden erfolgt meistens über eine sogenannte Analogabrechnung, die die Kosten ähnlicher Methoden beachtet und als Grundlage nimmt. So werden neue Behandlungsmethoden mit schon vorhandenen und erprobten Methoden verglichen, und ein ähnlicher Preis erhoben. Aufgrund der Veralterung der GOÄ wird dabei der Aufwand der Leistung nicht berücksichtigt. Mit einer Novellierung sollte dem entgegengewirkt werden (Rebmann et al., 2023, S. 14). So erfüllt die PKV eine Pionierfunktion bei der Einführung und Erstattung neuer Innovationen und erreicht eine schnellere Diffusion und somit eine Beschleunigung des medizinischen Fortschritts (Rebmann et al., 2023, S. 14).

Durch diese Annahmen errechnet bzw. bildet sich der Preis einer neuen Behandlungsmethode anhand des Preises einer ähnlichen Behandlungs- bzw. Untersuchungsmethode. Hierdurch wird aber der Aufwand der neuen Leistung noch nicht berücksichtigt. Dies ermöglicht jedoch dem Arzt eine Kalkulation für den Patienten aufzustellen, wenn diese Methode bei einer Behandlung zum Tragen kommt und kann so den medizinischen Fortschritt in deutschen Praxen fördern.

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

2.3 Der Weg auf den deutschen Gesundheitsmarkt – Vergleich GKV-PKV

Wie in diesem Kapitel dargestellt, bedarf es für den Zugang in die vertragsärztliche Versorgung einen langwierigen Prozess. In der PKV wird lediglich die Zustimmung der Kostenträger benötigt, um eine medizinische Innovation in der privatärztlichen Versorgung anwenden zu können (Walendzik et al., 2021). Für alle privatversicherten Patienten ist die Anwendung der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) verbindlich. Der Verfahrensweg der privatärztlichen ambulanten Versorgung für Innovationen kann deren Weg in die vertragsärztliche Versorgung positiv beeinflussen. Dem PKV-System kommt dabei eine Vorreiterfunktion zu. Denn wird im PKV-System schon einer Bandbreite an Patienten eine neue Innovation zur Verfügung gestellt, können hierzu für den G-BA entsprechende Nutzenbewertungen angefertigt werden und als Entscheidungsgrundlage dienen. Dabei ist anzumerken, dass negative Entscheidungen des G-BA nicht für die PKV bindend sind (Rebmann et al., 2023, S. 12). Für den Zugang im GKV-Bereich werden Studien benötigt, die sich durch die vorherige Erprobung im PKV-System einfacher gestalten lassen.

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

2.4 Internationaler Vergleich – Deutschland/USA

Ein großer Unterschied zwischen dem Gesundheitssystem Deutschlands und dem der Vereinigten Staaten (USA) ist, dass in Amerika keine Selbstverwaltung existiert. Im Gegensatz zu Deutschland wird in Amerika das Gesundheitssystem weniger vom Staat geregelt und ist mehr an die Grundlagen der Marktwirtschaft gebunden, die sich über Nachfrage und Angebot regelt (Rice et al., 2020).

Wohingegen in Deutschland über 80% der Bevölkerung in der gesetzlichen Krankenversicherung abgesichert sind, werden in den USA die meisten Menschen der Bevölkerung über private Krankenversicherungen abgesichert (Rice et al., 2020). In den USA sind im Vergleich zu Deutschland die Ausgaben im Gesundheitssystem deutlich höher. Nach einer Studie der Kaiser Family Foundation (2021) beliefen sich die jährlichen Gesundheitsausgaben auf \$12.914 während in Deutschland die Ausgaben bei \$7.383 pro Person lagen. Jedoch ist das amerikanische – ähnlich wie das deutsche Gesundheitssystem – durch das politische föderale System geprägt. Jeder der 50 amerikanischen Staaten kann eigene Gesetze erlassen, wohingegen in Deutschland ein Konsens in den Ministerpräsidentenkonferenzen gefunden wird, sodass das Gesundheitssystem einheitlich erscheint (Rice et al., 2020). In Amerika selbst haben 10% der Menschen unter 65 Jahren eine fehlende absichernde Krankenkasse (Rice et al., 2020).

Das amerikanische Gesundheitssystem wurde insbesondere durch den „Affordable Care Act (ACA)“ im Jahre 2010 geprägt. Sowohl die Regierung bzw. der Gesetzgeber als auch private Organisationen stellen der Bevölkerung Möglichkeiten zur Absicherung von Krankheit zur Verfügung. Insbesondere die öffentlichen Organisationen sorgen dafür, dass vulnerable Gruppen Zugang zur medizinischen Versorgung erhalten (Rice et al., 2020). Dies ist ein Gegensatz zum deutschen Gesundheitssystem, wo eine Versicherungspflicht besteht (§5 SGB V). Neben den öffentlichen Organisationen in Amerika wird durch private Krankenkassen weiteren Teilen der Bevölkerung Zugang zur medizinischen Versorgung ermöglicht (Rice et al., 2020).

Mit Blick auf den Zugang medizinischer Innovationen zum amerikanischen Gesundheitssystem hat die Studie FREOPP World Index of Healthcare Innovation (2020) befunden, dass Amerika auf Platz 4 hinter der Schweiz, Deutschland und den Niederlanden liegt, wenn es um Innovationen im Gesundheitssystem geht. Dabei sind die Vereinigten Staaten Vorreiter, wenn es um den schnellen Zugang von medizinischen Innovationen geht. Dem gegenüber stehen die hohen Ausgaben des Gesundheitssystems, was die Platzierung in der Studie begründet (World Index of Healthcare Innovation, 2020).

In den USA werden medizinische Produkte in unterschiedliche Klassen eingeteilt und je nach Klasse unterläuft die Genehmigung der Produkte einem längeren Prozess. Die Food and Drug Administration (FDA) ist für die Genehmigung neuer medizinischer Produkte und Behandlungsmethoden verantwortlich (FDA, 2023).

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

Der Prozess der Prüfung und Evaluierung medizinischer Produkte erfolgt in einem mehrteiligen Verfahren. Als erstes muss – wie in Deutschland – ein Antrag bei FDA eingereicht werden, welcher alle relevanten Informationen über das medizinische Produkt, einschließlich seiner Sicherheit und Wirksamkeit, enthält (FDA, 2023). Die Funktion der FDA kann mit der des G-BA in Deutschland gleichgesetzt werden, wobei die FDA noch weitere Kontrollmöglichkeiten hat als der G-BA. Nachdem der Antrag eingereicht wurde, wird dieser durch die FDA geprüft und es wird eine vorläufige Bewertung stattfinden. Ein ähnliches Prozedere ist auch in Deutschland durch den G-BA zu finden, der, bevor eine Nutzenbewertung vollzogen wird, eine erste Einschätzung abgibt, wie sinnvoll das Produkt erachtet wird.

Nachdem nun die erste Einschätzung durch die FDA erfolgte, wird das zu beratene medizinische Produkt nach den Klassen I, II und III klassifiziert. Die Klassen werden je nach Risiko für die Patienten klassifiziert.

Demnach umfasst die Klasse I medizinische Produkte mit dem geringsten Risiko. Sie benötigen lediglich eine allgemeine Konformitätserklärung, um auf den Markt gebracht zu werden (FDA, 2023). Unter diese Klassifikation fallen Handschuhe und einfache Produkte. Dies stellt einen großen Unterschied zum deutschen Vorgehen dar, wo die meisten Produkte in jedem Fall den Genehmigungsprozess des G-BA durchlaufen müssen (vgl. Kap. 2.1).

Klasse II umfasst medizinische Produkte, welche ein höheres Risiko für Patienten darstellen können. Sie erfordern spezifische Leistungsstandards und gegebenenfalls klinische Studien. Zu den Produkten gehören Röntgengeräte, Blutdruckmessgeräte und Herzschrittmacher (FDA, 2023). Wird dies nun mit der deutschen Vorgehensweise verglichen können hier parallelen gezogen werden. Für die meisten neueren Produkte müssen auch in Deutschland klinische Studien durchgeführt werden, um eine Nutzenbewertung vorzunehmen (Kap. 2.1 und 2.2).

In Klasse III werden die Produkte der höchsten Risikostufe zugeordnet. Sie umfasst komplexe medizinische Produkte (implantierbarer Herzschrittmacher, neue medizinischen Produkte). Dabei werden umfangreiche klinische Studien und umfassende Überprüfungen durch die FDA notwendig (FDA, 2023).

Eine solche Klassifizierung wird bei neuen Methoden und medizinischen Produkten im deutschen Gesundheitssystem nicht vorgenommen. Denn jedes Produkt und jede Methode wird durch den G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung durch klinische Studien begleitet und regelhaft überprüft (vgl. Kap. 2.2).

Nachdem nun die Klassifizierung erfolgt ist, müssen durch den Antragssteller weitere Unterlagen eingereicht werden, wie zum Beispiel Studienergebnisse oder Nutzenbewertungen (FDA, 2023). Nach dem diese Unterlagen eingereicht wurden, wird in einem nächsten Schritt die Klinische Prüfung durch den FDA stattfinden. Dabei werden insbesondere Produkte und Methoden der Klassen II und III anhand von klinischen Studien genauer untersucht und die Sicherheit, sowie Wirksamkeit

2 GESUNDHEITSÖKONOMISCHER RAHMEN INNOVATIVER BEHANDLUNGSANSÄTZE

bewertet. Nachdem dies erfolgt ist, erfolgt eine detaillierte Überprüfung der Dokumente und Unterlagen der Studien durch die FDA. Nachdem die FDA diese Unterlagen überprüft hat, erfolgt eine finale Abstimmung und die Zulassung bzw. Ablehnung des Produktes oder der Methode wird ausgesprochen (FDA, 2023).

Der amerikanische Zulassungsprozess dauert je nach Klassifizierung unterschiedlich lange. So kann für die Klasse I mit einer Dauer von 2 bis 6 Monaten bis zur Genehmigung gerechnet werden, während die Genehmigung von Produkten und Methoden der Klasse II zwischen 6 und 12 Monaten dauern kann. Die Genehmigung von Produkten oder Methoden der Klasse III kann 12 Monate bis zu drei oder mehr Jahre dauern (FDA, 2023).

Die Dauer unterscheidet sich im Vergleich zum deutschen Gesundheitssystem stark. In Amerika ist es zunächst einfacher, medizinische Innovationen auf den Markt zu bringen. Während in Deutschland der Weg über die privatmedizinische Versorgung schneller verlaufen kann, dauert eine Überprüfung durch den G-BA bis zu 3 Jahre. Dies ist also vergleichbar mit der Einführung von Medizinprodukten der Klasse III in den USA. Beide Prozeduren zeigen jedoch die Komplexität der Einführung neuer Behandlungsmethoden, die notwendig ist, um die Patientensicherheit zu gewährleisten. Trotz der Unterschiede im Einführungsweg sind beide Länder dennoch Vorreiter, wenn es um neue Innovationen im Gesundheitssystem geht.

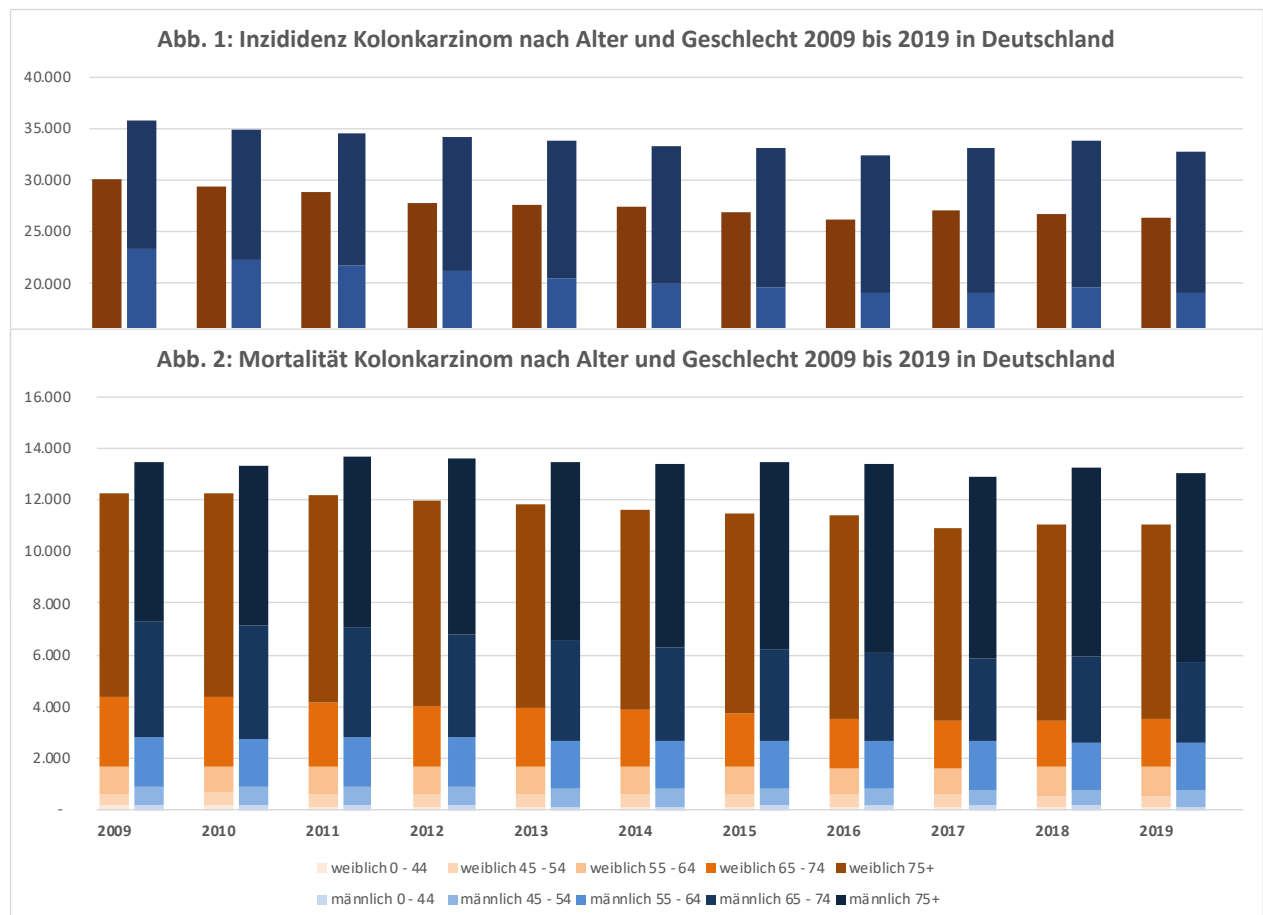
3 Case Study: ColoGuard

Im folgenden Kapitel soll auf der Grundlage der Kapitel 1 und 2 die Einführung eines neuartigen diagnostischen Testverfahrens in Deutschland mit seinen Vor- und Nachteilen für das Gesundheitssystem beleuchtet werden, um so darzustellen, welche Rolle die private Krankenversicherung im Marktweg eines innovativen Medizinprodukts spielt.

3.1 Hintergrund

Das kolorektale Karzinom

In Deutschland manifestiert sich das kolorektale Karzinom (CRC) als die zweithäufigste onkologische Erkrankung. Laut des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts (2023) wurde im Jahr 2019 die Diagnose für 32.709 Männer und 26.274 Frauen gestellt (s. Abb. 1). Im gleichen Jahr verstarben 24.000 Personen in Deutschland infolge der Erkrankung (s. Abb. 2). Die Ursache dieser bedenklichen Entwicklung liegt primär in der mangelhaften Früherkennung dieser neoplastischen Entität. Nach einem Report der amerikanischen Colorectal Cancer Alliance (2018), wurden 71% der Patienten erst zu einem späten Zeitpunkt diagnostiziert (Stadium III oder IV).



3 CASE STUDY: COLOGUARD

Das CRC ist eine Pathologie, die in der Frühphase diagnostiziert und so wirksam präventiv angegangen werden kann. Als Vorstufe des CRCs entwickeln sich Darmwandwucherungen, welche in die Darmhöhle hineinragen und als Darmpolypen bezeichnet werden. Diese Polypen können mithilfe einer koloskopischen Untersuchung entfernt werden, bevor sie ein potenzielles Risiko der Malignität, in Form von Darmkrebs, darstellen. Infolgedessen werden berechnete Versicherte in Deutschland, die das Alter von 50 Jahren erreicht haben, seit 2019 von ihren Krankenkassen zur Darmkrebs-Früherkennung eingeladen. Dieses Programm umfasst eine Reihe von Maßnahmen zur rechtzeitigen Erkennung von Darmkrebs, darunter Beratungsgespräche, den Okkultbluttest und präventive Darmspiegelungen. Patienten, die ein besonderes Risiko für Darmkrebs haben, zum Beispiel Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, werden häufigere Untersuchungen empfohlen.

Ab dem Alter von 50 Jahren haben sowohl Frauen als auch Männer Anspruch auf ein ausführliches Beratungsgespräch zum CRC und Informationen zum Früherkennungsprogramm. Außerdem haben Männer ab 50 Jahren (da sie ein höheres Risiko für die Entwicklung von Darmkrebs aufweisen) und Frauen ab 55 Jahren Anspruch auf eine Koloskopie. Nach der ersten Untersuchung kann eine erneute Vorsorgeuntersuchung nach Ablauf von 9 Kalenderjahren durchgeführt werden. Alternativ kann alle zwei Jahre ein Test auf okkultes Blut im Stuhl mithilfe eines quantitativen immunologischen Tests (i-FOBT) durchgeführt werden, wenn sich der Patient gegen eine Darmspiegelung entscheidet (vgl. KBV 2023b)

Auf Grund der dennoch hohen Todesfälle als Folge des CRCs sollte das erklärte Ziel einer Verbesserung der Präventionsstrategien für das CRC durch eine optimierte Detektion in den Frühstadien der Erkrankung vorangetrieben werden. Gemäß den vorliegenden Erkenntnissen ist die Fünfjahresüberlebensrate bei einer Diagnose im Stadium I, IIa und IIb bei 90%, während sie im Stadium IV auf 15% sinkt. Basierend auf diesen Beobachtungen, ist es zwingend notwendig, ein optimiertes organisiertes Programm zur Früherkennung zu entwickeln.

Testverfahren ColoGuard

Ein Aspekt eines solchen Programms, der sich in das in Kapitel 1 vorgeschlagene Konzept einer individualisierten, molekularen Präventionsstrategie eingliedert, ist das in den USA entwickelte Testverfahren ColoGuard (CG). Der Test der Firma ExactSciences wird für den qualitativen Nachweis von Blut- und DNA-Markern für kolorektale Neoplasie im humanen Stuhl genutzt und in den USA bereits weitläufig angewendet. Ein positives Ergebnis kann auf CRC oder ein fortgeschrittenes Adenom (AA) hinweisen und sollte mit einer Darmspiegelung abgeklärt werden. CG ist für Vorsorgeuntersuchungen bei Erwachsenen beider Geschlechter ab einem Alter von 45 Jahren und mit einem typischen durchschnittlichen Darmkrebsrisiko vorgesehen. CG stellt keinen Ersatz für diagnostische Darmspiegelung oder Überwachungskoloskopie bei Hochrisikopatienten dar.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

CG basiert auf einer nichtinvasiven Methode zur DNA-Bestimmung im Stuhl (sDNA). Die proprietäre sDNA-Methode des CG-Tests erlaubt die Analyse und Erkennung von 11 verschiedenen Biomarkern, mit denen Darmkrebs und präkanzeröse Polypen bestimmt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2014, in der CG mit dem immunhistochemischen Test auf verborgenes Blut im Stuhl (i-FOBT) verglichen wurde, ergab, dass CG sensibler und spezifischer zur Erkennung des CRC als der i-FOBT ist. Letzterer wird auch in Deutschland zur Früherkennung des CRC genutzt. So wurden im Rahmen der Studie 92% der CRC positiv nachgewiesen, während mittels des i-FOBT nur 74% erkannt wurden. Auch das AA, als Vorstufe des CRCs, wurde in 69% der Fälle erkannt, während mittels des i-FOBT nur 46% entdeckt wurden (Imperiale et al. 2014)

3 CASE STUDY: COLOGUARD

3.2 Fragestellung

Die aktuelle Versorgungsforschung weist darauf hin, dass die geeigneten Altersgruppen für die Früherkennungsmaßnahmen erweitert werden müssen. Ebenso muss für das organisierte Programm eine Lösung gefunden werden, um das Problem der Intervallkarzinome, die zwischen den Koloskopien auftreten, zu bewältigen.

In dieser Fallstudie sollen die Vor- und Nachteile eines genbasierten Testverfahrens zur Früherkennung des CRCs beleuchtet werden und eine Implementation des Verfahrens innerhalb des Selbstzahlermarkt dargestellt werden.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

3.3 Case Study

3.3.1 Nutzenbetrachtung

Wie in Abschnitt 3.1 bereits dargestellt, gibt es einen großen gesellschaftlichen Bedarf für eine Effektive CRC-Früherkennung. Deshalb wurde unüblicherweise die Nutzenfrage einer Etablierung des CG-Testverfahrens der Kostenfrage vorangestellt.

Abb. 3: Inzidenz des CRCs in Deutschland

Altersgruppe		Geschlecht	Bevölkerung	Inzidenz CRC	
Min	Max			Mittelwert 1999-2019	
			31.12.22	Absolut	Statistisch
45	54	weiblich	5.423.297	1.922	0,04%
55	64	weiblich	6.582.400	4.211	0,06%
65	74	weiblich	4.970.646	7.362	0,15%
75		weiblich	5.476.586	15.090	0,28%
45	54	männlich	5.403.190	2.572	0,05%
55	64	männlich	6.478.938	6.936	0,11%
65	74	männlich	4.429.988	11.328	0,26%
75		männlich	3.782.806	11.885	0,31%
Summe		weiblich	22.452.929	28.585	0,13%
		männlich	20.094.922	32.721	0,16%
		Total	42.547.851	61.306	0,14%

Die Tabelle in Abbildung 3 veranschaulicht die mit dem Alter steigende Inzidenz des CRC auf Basis statistischer Daten des Krebsregisters über einen 20-Jahres Zeitraum. Es zeigt sich auch, dass die Inzidenz innerhalb der männlichen Population deutlich höher ist als die der weiblichen.

Im nächsten Schritt wird auf Basis der Studienergebnisse von Imperiale et al. (2014) der Nutzen des CG-Tests im Vergleich zum i-FOBT Test dargestellt. Die Annahme ist, dass alle Menschen ab 45 Jahren einen Test mittels CG und i-FOBT durchführen, um deren Nutzen als Mittel zur Früherkennung zu vergleichen. Der Vergleich mit dem i-FOBT wurde gewählt, da dieser im Anwendungsprofil dem CG-Test ähnelt. Da die Koloskopie sich an ein positives CG-Testergebnis anschließt, gilt diese auch im Szenario einer Einführung des Tests zu Präventionszwecken weiterhin als diagnostischer Goldstandard.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

Abb. 4: Statistisch gestellte CRC-Diagnosen im Vergleich

Altersgruppe		Geschlecht	Diagnosen		
Min	Max		CRC (I-IV)		
			<i>ColoGuard</i>	<i>iFOB-T</i>	<i>Differenz</i>
45	54	weiblich	1.768	1.269	500
55	64	weiblich	3.874	2.779	1.095
65	74	weiblich	6.773	4.859	1.914
75		weiblich	13.883	9.959	3.923
45	54	männlich	2.366	1.698	669
55	64	männlich	6.381	4.578	1.803
65	74	männlich	10.422	7.476	2.945
75		männlich	10.934	7.844	3.090
Summe		weiblich	26.298	18.866	7.432
		männlich	30.103	21.596	8.507
		Total	56.402	40.462	15.940

Auf Grund der verbesserten Sensitivität von CG im Vergleich zum i-FOBT würden unabhängig vom Krankheitsstadium 15.940 mehr CRC-Diagnosen gestellt werden, als wenn man alle Diagnosen ausschließlich mittels des i-FOBT stellen würde. Dies entspricht 27% der 58.983 im Jahr 2019 gestellten CRC-Diagnosen. Außerdem entsprechen die statistisch stellbaren 56.402 Diagnosen 95% der 2019 real gestellten Diagnosen. Dies ist unabhängig von Symptomatik oder anderen Faktoren, die Grund zur Annahme geben, dass eine Erkrankung vorliegen könnte.

Da in der Prävention die Erkennung der Erkrankung im frühen Stadium besonders wichtig ist, wird nachfolgend CG hinsichtlich der Früherkennung von Vorstufen des CRC untersucht. Innerhalb der medizinischen Literatur hat es sich gezeigt, dass circa ein Drittel der CRC-Vorstufen aus hochgradigen Dysplasien hervorgehen und ein Drittel als serratierten Polypen (SSP) entstehen. Es wird davon ausgegangen, dass sich ca. 10% fortgeschrittener Adenome zum CRC entwickeln. In der Studie von Imperiale et al. (2014) hat sich gezeigt, dass sich mittels CG 69,2% der hochgradigen Dysplasien sowie 42,4% der SSPs entdecken lassen. Für den i-FOBT liegen diese Werte bei 46,2% und 5,1%.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

Abb. 5: Statistisch vorzeitig gestellte CRC-Diagnosen auf Basis hochgradiger Dysplasien

Altersgruppe		Geschlecht	Diagnosen		
Min	Max		Vorstufe als hochgradige Dysplasie		
			<i>ColoGuard</i>	<i>iFOB-T</i>	<i>Differenz</i>
45	54	weiblich	8.867	5.920	2.947
55	64	weiblich	19.427	12.970	6.457
65	74	weiblich	33.963	22.675	11.288
75		weiblich	69.615	46.477	23.138
45	54	männlich	11.865	7.922	3.944
55	64	männlich	31.998	21.363	10.635
65	74	männlich	52.260	34.890	17.370
75		männlich	54.829	36.606	18.224
Summe		weiblich	131.872	88.042	43.830
		männlich	150.953	100.781	50.172
		Total	282.825	188.822	94.003

Abb. 6: Statistisch vorzeitig gestellte CRC-Diagnosen auf Basis serratierten Polypen (SSP)

Altersgruppe		Geschlecht	Diagnosen		
Min	Max		Vorstufe als SSP		
			<i>ColoGuard</i>	<i>iFOB-T</i>	<i>Differenz</i>
45	54	weiblich	2.716	327	2.390
55	64	weiblich	5.952	716	5.236
65	74	weiblich	10.405	1.252	9.153
75		weiblich	21.327	2.565	18.762
45	54	männlich	3.635	437	3.198
55	64	männlich	9.803	1.179	8.624
65	74	männlich	16.010	1.926	14.084
75		männlich	16.797	2.020	14.777
Summe		weiblich	40.400	4.859	35.541
		männlich	46.246	5.563	40.683
		Total	86.646	10.422	76.224

Die Abbildungen 5 und 6 zeigen, dass durch den Einsatz in der Früherkennung aus statistischer Sicht 170.227 Vorstufen des CRC erkannt werden könnten, die man mit dem i-FOBT nicht diagnostizieren könnte.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

Abb. 7: 10-Jahres-Überleben nach CRC-Diagnose in Prozent

Altersgruppe		10-Jahres-Überleben	
		in Prozent (%)	
Min	Max	Weiblich	Männlich
15	44	74	72
45	54	68	64
55	64	65	60
65	74	62	57
75		62	55

Abb. 8: Potenziell vermeidbare Todesfälle mittels ColoGuard Früherkennung

Altersgruppe		Maximal statistisch vermiedene Todesfälle über 10-Jahre	
		Anzahl Personen bei 100% Vorstufen zu CRC-Entwicklung	
Min	Max	Weiblich	Männlich
45	54	3.706	5.580
55	64	8.882	16.720
65	74	16.859	29.356
75		34.557	32.231
Summe		64.306	84.181

Die Überlebensrate (s. Abb. 7) beschreibt, wie viel Prozent der Menschen mit einer bestimmten Erkrankung nach einem definierten Zeitraum ab Diagnosestellung noch leben. Wir betrachten diese für das CRC unter der Annahme, dass sich jede statistisch identifizierbare Krebsvorstufe theoretisch zum CRC weiterentwickeln könnte. So zeigt sich, dass mit einer einmaligen Testung aller Personen über dem 45. Lebensjahr bis zu 148.487 Personen eine vermeintlich lebensrettende Frühdiagnose gestellt werden könnte, die über einen 10-Jahres-Horizont in deren Versterben resultiert wäre. Dies entspricht 0,35% der 42.547.851 im Jahr 2022 in den betroffenen Altersgruppen in Deutschland lebenden Personen. Statistisch gesehen entwickeln sich jedoch nur ca. 10% dieser Vorstufen zum CRC. Deshalb sollte man davon ausgehen, dass die reale Anzahl der vermiedenen Todesfälle eher im Bereich von 15.000 Personen liegen würde. Dabei wird auch vernachlässigt, dass die statistischen Grundlagen dieser Berechnung im Kontext des existierenden Früherkennungsprogramms entstanden sind. Zudem wird von einer Beteiligung am Früherkennungsprogramm von 100% ausgegangen.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

3.3.2 Kostenbetrachtung

3.3.2.1 ColoGuard

Grundlegend für die Kostenbetrachtung ist der Preis des Testverfahrens. Da das Verfahren aktuell in Deutschland nicht verfügbar ist, gibt es kein existierendes Preismodell oder bestehende Abrechnungspositionen für den Test. Weder in der derzeitigen GOÄ für Ärzte noch in der reformierten GOÄ existiert ein vergleichbares Leistungsbündel, weshalb sich grundsätzlich zwei Optionen anbieten: Für die Leistung könnte einerseits gemäß § 2 der allgemeinen Bestimmungen zur GOÄ eine gesonderte den Aufwand begründende Rechnung erstellt werden. Andererseits könnte eine Analogbewertung gemäß § 6 der allgemeinen Bestimmungen zur GOÄ vorgenommen werden. Letztlich entscheidend hierfür wäre zum Angebot des Tests als Selbstzahlerleistung das Votum der Gebührenordnungskommission zur GOÄ, die die einzelnen Kostenblöcke des Testverfahrens bewerten würde. Über diesen Weg würde der Selbstzahlermarkt als preisbildender Mechanismus für den Marktzugang des Testverfahrens fungieren.

Auf Basis der Anwendungsvorgaben des Testherstellers zum CG-Testverfahren wurden folgende Kostenblöcke identifiziert:

1. Den betreuenden Arzt betreffend: Beratung zu Inhalt, Durchführung, Zweck und Sinnhaftigkeit des verbesserten Programms zur Früherkennung von Darmkrebs, Dauer mindestens 15 Minuten, ggf. einschließlich Bestellung des (der) Testmaterials(ien) für die Durchführung und Aushändigung der Testmaterialien, Befundaufklärung nach Erhalt des (der) Befunde(s). Entsprechend einem Gesamtzeitaufwand für den durchführenden Arzt von ca. einer Stunde bewertet mit 120€
2. Die Testvertrieb betreffend: Bereitstellung des Testmaterials, einschließlich der dafür notwendigen Verpackung- und Transportkosten zur und von der den Test durchführenden Praxis bewertet mit 80€
3. Durchführung der Untersuchungsleistung des durchführenden Pathologen in Analogbewertung nach GOÄ (Steigerungsfaktor 1,15) 4815 (2x), 3926 (4x), 3650 (1x), einschließlich Befundmitteilung an den beratenden Arzt bewertet mit 580€

So ergeben sich Gesamtkosten von 780€ für eine Testung mittels CG für Selbstzahler bei Angebot als Privatleistung. Es ist anzunehmen, dass diese Kosten im Verlauf sinken würden, insofern sich eine Infrastruktur zur Testung etabliert. Insbesondere bei Aufnahme in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung ist davon auszugehen, dass der Preis deutlich niedriger ausfallen würde, z.B. durch Pauschalisierung und Leistungsbündelung für die Leistungen der Pathologie und eine niedrigere Bewertung der Gesprächsleistung

3 CASE STUDY: COLOGUARD

des behandelnden und beratenden Arztes. Wie auch in 1.6 dargestellt, kann man davon ausgehen, dass sich der Trend sinkender Kosten der Genanalyse weiter fortsetzen wird. Dem hier ermittelten Preis entsprechend, würde eine einmalige flächendeckende Testung der über 45-jährigen mehr als 33 Milliarden Euro kosten, was ca. der Hälfte des gesamten Arzneimittelbudgets des deutschen Gesundheitssystems im Jahr 2021 entsprechen würde (vgl. Statistisches Bundesamt 2023d). In diesem Sinne gestalten sich die initialen Kosten als hoch, was jedoch nicht ungewöhnlich für Medizinprodukte in der Diffusionsphase ist.

3.3.2.2 Alternative Testverfahren

Im Gegensatz zur Früherkennung bestehen für die alternativen Vorsorgeverfahren etablierte Preisstrukturen für die privat- und vertragsärztliche Durchführung. Nach geltender Gebührenordnung sind für den präventiven i-FOBT 14,87€ zwischen Praxis und Labor im einheitlichen Bewertungsmaßstab veranschlagt (GOP 01737 und 01738). In der GOÄ sind nach 1,15-fachem Satz 12,07€ vorgesehen (Ziffer A3747).

Die totale Früherkennungskoloskopie gem. Teil II § 3 der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) ist im EBM mit 202,82€ bewertet (GOP 01741). Für die privatärztliche Durchführung werden gemäß GOÄ-Ziffer 687 und je nach Umfang der Beratung, Betreuung und Narkose 300-500€ veranschlagt.

3 CASE STUDY: COLOGUARD

3.4 Bewertung

Der CG-Test zeigt sich in direktem Vergleich mit dem i-FOBT als erheblich überlegen in Bezug auf die nicht-invasive Frühdiagnostik des CRC. Insbesondere im Alterssegment zwischen 45 und 55 Jahren ergibt sich jedoch nur eine marginale Steigerung der Detektionsrate, was hinsichtlich einer angepassten Altersschwelle in der Präventionsplanung zu berücksichtigen ist. Die „Number Needed to Test“ (also die Anzahl der Patienten, die man testen muss, um einen Erkrankten zu finden) ist hier sehr hoch. Zudem ist anzumerken, dass CG im Vergleich zum i-FOBT mit erheblich höheren Kosten verbunden ist. Eine rationale Betrachtung deutet darauf hin, dass die Kosten für CG im Vergleich zu den kostengünstigeren Koloskopien nicht für eine flächendeckende Durchführung sprechen.

Allerdings ist zu beachten, dass es einen Mangel an qualifiziertem Fachpersonal für die flächendeckende Durchführung von Koloskopien gibt, und nicht überall die erforderliche Infrastruktur vorhanden ist. Dies limitiert die reale Austauschbarkeit der beiden Testverfahren. Außerdem ist das CG-Testverfahren in der Durchführung mit geringeren Hürden für den Patienten verbunden, die die Testbereitschaft erhöhen könnten. Die Selbsttestung im Vergleich zur invasiven Koloskopie stärkt außerdem die Patientenautonomie und könnte so einen positiven psychologischen Effekt haben. Diese Faktoren sprechen für eine Einführung des CG-Tests im Selbstzahlermarkt, wo die Bewertung der Wirtschaftlichkeit dem Patienten überlassen wird. Auf Basis der Erkenntnisse könnte in Zukunft eine Implementierung als Teil eines nationalen Präventionsprogramms besser bewertet werden.

4 RESÜMEE

4 Resümee

4.1 Einsatz Biomarker-basierter Tests zum Screening von CRC auf dem Selbstzahlermarkt

Im Rahmen einer Umfrage des CG-Herstellers ExactSciences wurden privatversicherte Patienten gefragt, inwiefern sie bereit wären, Mehrkosten für einen Biomarker-basierten Test zu tragen und aus welchen Gründen sie sich für ein solches diagnostisches Verfahren entscheiden würden. Aufgrund der hohen Sicherheit, entsprechende Tumor-DNA zu detektieren, gaben 32% der Befragten an, ein solches Produkt verwenden zu wollen. 42% der Befragten begründeten ihre Entscheidung für den CG-Test mit Anwendung innerhalb der häuslichen Umgebung und 24% auf Basis der einfachen Handhabung (Exact Sciences, 2023). Die Heterogenität der Gründe, warum ein Patient einer Durchführung trotz der Kosten zustimmen würde, spricht für die Freiheit zur Wahl im Rahmen des Selbstzahlermarktes. Nicht zuletzt, da ein großer Teil der Befragten einiger Altersgruppen angaben, dass die Kosten für Krebsfrüherkennungsprogramme in ihrer Behandlungsentscheidung keine vordergründige Rolle spielen (48% der 65 bis 70 Jahre alten befragten Privatversicherten; Exact Sciences, 2023).

Mit Blick auf den CG-Test fanden 88% einen Preis von 780€ zu hoch. 97% der verbliebenen 12% wären jedoch bereit, den vorgeschlagenen Preis zu zahlen. Diese Gruppe zeigt eine Bereitschaft für ihre Gesundheit mehr Geld ausgeben zu wollen. Im Rahmen des dualen Versicherungssystems sind sie dabei die Wegbereiter für eine Klasse diagnostischer Verfahren, die in der Zukunft immer mehr an Bedeutung gewinnen wird.

4 RESÜMEE

4.2 Bewertung des Einsatzes von ColoGuard in der kassenärztlichen Versorgung

Wie in Kapitel 3 erarbeitet, weist CG eine höhere Trefferquote und bessere Früherkennung des CRCs auf als der gängige i-FOBT. Daher wäre es angesichts dieser Fakten logisch den Test sowohl in der privatmedizinischen als auch in der vertragsärztlichen Versorgung anzuwenden. Dennoch sind nach Berechnungen und Analyse die Kosten für ein Screening durch CG um ein Vielfaches höher als die Kosten, die bei der Durchführung des i-FOBT entstehen. Die Beurteilung, ob der gesamtgesellschaftliche Nutzen im Verhältnis zu den Kosten trotzdem für eine Einführung im Rahmen der GKV spricht, müsste – wie in Kapitel 2 erläutert – letztendlich der G-BA treffen. Im privatmedizinischen Bereich obliegt die Wahlfreiheit dem Patienten.

Auf Basis der Schlussfolgerungen aus 4.1 ist anzunehmen, dass auf dem Selbstzahlermarkt Bedarf für Testungen mit CG besteht. Der Verband der Privaten Krankenversicherung gab für das Jahr 2022 an, dass 8,7 Mio. Bürger in Deutschland voll privat krankenversichert waren (PKV, 2023). Auf Basis der Befragung von ExactSciences (2023) gäbe es also unter den Privatversicherten ca. 1 Mio. Menschen, die einen CG-Test in Erwägung ziehen würden. Mit den dabei gewonnenen Erfahrungen könnte eine gesamtgesellschaftliche Nutzung des Tests erhebliche wirtschaftliche Konsequenzen haben. Statistisch gesehen, gehen bei einem angenommenen Renteneintrittsalter durch das CRC jedes Jahr zwischen 15.000 und 78.000 Arbeitsjahre über einen 10-Jahres-Horizont verloren (Abbildung 9). Marginale Verbesserungen in der CRC-Frühdagnostik könnten längerfristig selbst bei den hohen Durchführungskosten des CG-Tests eine positive wirtschaftliche Bilanz haben.

Abb. 9: Potenzielle verlorene Arbeitsjahre (2, 5, 7 und 10 Jahre) von Patienten

Altersgruppe		Geschlecht	Arbeitsjahre verloren							
			nach 2 Jahren		nach 5 Jahren		nach 7 Jahren		nach 10 Jahren	
Min	Max		Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
45	54	weiblich	5.478	2.739	4.750	2.000	928	348	812	174
55	64	weiblich	9.084	757	4.176	-	756	-	-	-
65	74	weiblich	3.092	-	-	-	-	-	-	-
75		weiblich	-	-	-	-	-	-	-	-
45	54	männlich	9.042	4.521	6.840	2.880	1.232	462	1.078	231
55	64	männlich	15.804	1.317	8.118	-	1.662	-	-	-
65	74	männlich	4.756	-	-	-	-	-	-	-
75		männlich	-	-	-	-	-	-	-	-
Summe		weiblich	17.654	3.496	8.926	2.000	1.684	348	812	174
		männlich	29.602	5.838	14.958	2.880	2.894	462	1.078	231
		Total	47.256	9.334	23.884	4.880	4.578	810	1.890	405

Im Rahmen des biopsychosozialen Krankheitsmodells sprechen die wirtschaftlichen und sozialen Konsequenzen einer verbesserten CRC-Detektion ebenso für eine Einführung des CG-Tests wie seine biologische Aussagekraft und der resultierende psychologisch-wertvolle Autonomiegewinn. Mit Hinblick auf die Herausforderungen des Alterns zeigt sich CG als Beispiel eines Tests, der es

4 RESÜMEE

erlaubt, individuell genetische Risiken zu bewerten. Er stellt so eine neue Klasse diagnostischer Instrumente dar, die risikoadaptiert altersbedingte Veränderungen erkennen und es erlauben, in diese Prozesse einzugreifen, um einen Gesundheitserhalt im Alter zu gewährleisten.

4 RESÜMEE

4.3 Fazit

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde ein Biomarker-basierter Test zur Detektion des CRCs beleuchtet. Hierbei wurde die Morbidität, sowie die Demografie und gesundheitsökonomischen Rahmenbedingungen für einen entsprechenden Test analysiert und in den Kontext der Anforderungen einer alternden Gesellschaft gerückt.

Die Analyse ergab, dass CG neben dem schon angewendeten i-FOBT aus biologischer Sicht die bessere Testmethode zur einfachen Früherkennung des CRC ist. Es wurde dargestellt, wie die Testung in einem gesellschaftlichen Spannungsfeld zwischen wirtschaftlichen Erwägungen, Patientenautonomie und einem demografisch bedingten Innovationsbedarf steht. Es wurde gezeigt, wie der Selbstzahlermarkt in Deutschland innerhalb dieses Spannungsfeldes eine Brücke zwischen den individuellen und gesellschaftlichen Dimensionen bauen kann. Es zeigt sich, dass der Privatmarktes als Innovationsdiffusionsmembran, Preisbildungsforum und Erfahrungsschmiede fungiert. Diese Rolle sollte für CG, aber auch für andere neuartige Testverfahren, die im Rahmen des demografischen Wandels an Bedeutung gewinnen werden, gefördert und gefordert werden.

5 LITERATUR

5 Interessenskonflikte

Clemens Heblich ist wissenschaftlicher Mitarbeiter der DIFA Research GmbH. Nikolai Rothermel ist wissenschaftlicher Mitarbeiter des DIFA Deutschen Instituts für Fachärztliche Versorgungsforschung GmbH und Student der Humanmedizin an der Charité Universitätsmedizin Berlin.

6 LITERATUR

6 Literatur

Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). *Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment*. *Molecules*, 25(24), 5789.

Chang, J., Y. Wang, L. Shao, R.M. Laberge, M. Demaria, J. Campisi, K. Janakiraman, N.E. Sharpless, S. Ding, W. Feng, et al. (2016). *Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice*. *Nat. Med.* 22:78–83. <https://doi.org/10.1038/nm.4010>

Childs, B.G., D.J. Baker, T. Wijshake, C.A. Conover, J. Campisi, and J.M. van Deursen. (2016). *Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis*. *Science*. 354:472–477.

Christiansen, J., Lund, R., Qualter, P., Andersen, C. M., Pedersen, S. S., & Lasgaard, M. (2021). *Loneliness, Social Isolation, and Chronic Disease Outcomes*. *Annals of Behavioral Medicine*. Mar 20;55(3):203-215.

Colorectal Cancer Alliance (2018). *Report: Most Young-Onset colorectal cancer patients diagnosed at advanced stages*. Online. Abgerufen am 13. September 2023. Verfügbar: <https://www.globenewswire.com/news-release/2018/12/19/1669915/0/en/Report-Most-Young-Onset-Colorectal-Cancer-Patients-Diagnosed-at-Advanced-Stages.html>

Coppé J-P, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Muñoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez P-Y, Campisi J. (2008). *Senescence-Associated secretory phenotypes reveal Cell-Nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor*. *PLOS Biology* 6:e301.

Engel, GL. (1977). *The need for a new model: a challenge for biomedicine*. *Science* 1296:129–137.

U.S. Food and Drug Administration (2023). *Overview of Device Regulation*. Online. Abgerufen: 12. August 2023. Verfügbar unter: Overview of Device Regulation

Franzkowiak, P. (2022). *Präventionsparadox*. In: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) (Hrsg.). *Leitbegriffe der Gesundheitsförderung und Prävention*. Glossar zu Konzepten, Strategien und Methoden. <https://doi.org/10.17623/BZGA:Q4-i094-3.0>

Gao, X., Yu, X. F., Zhang, C., Wang, Y., Sun, Y., Sun, H., Zhang, H., Shi, Y., & He, X. (2022). *Telomeres and Mitochondrial Metabolism: Implications for Cellular Senescence and Age-related Diseases*. *Stem Cell Reviews and Reports*, 18(7), 2315–2327.

Gemeinsamer Bundesausschuss {G-BA} (2023a): *Ablauf Methodenbewertung*. Abgerufen am 20.06.2023. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/bewertungserprobung/ambulant-stationaer/>

Harley CB, Futcher AB, Greider CW. (1990). *Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts*. *Nature* 345: 458–460.

Helman, A., A. Klochendler, N. Azazmeh, Y. Gabai, E. Horwitz, S. Anzi, A. Swisa, R. Condiotti, R.Z. Granit, Y. Nevo, et al. (2016). *p16(Ink4a)- induced senescence of pancreatic beta cells enhances insulin secretion*. *Nat. Med.* 22:412–420.

Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., Ritz, B. R., Chen, B., Lu, A. T., Rickabaugh, T. M., Jamieson, B. D., Sun, D., Li, S., Chen, W., Quintana-Murci, L., Fagny, M., Kobor, M. S., Tsao, P. S., Reiner, A. P., ... Assimes, T. L. (2016). *An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease*. *Genome Biology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1030-0>

Imperiale, T. F., Ransohoff, D. F., Itzkowitz, S. H., Levin, T. R., Lavin, P. T., Lidgard, G. P., Ahlquist, D. A., & Berger, B. M. (2014). *Multitarget stool DNA testing for Colorectal-Cancer screening*. *The New England Journal of Medicine*, 370(14), 1287–1297. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1311194>

Kassenärztliche Bundesvereinigung (2016). *Deutschlandweite Projektion 2030 – Arztahlentwicklung in Deutschland*. Online. Abgerufen am 13. Juni 2023 via https://www.kbv.de/media/sp/2016_10_05_Projektion_2030_Arztahlentwicklung.pdf

6 LITERATUR

- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023b). *Darmkrebsfrüherkennung*. Online. Abgerufen am 13. September 2023 via <https://www.kbv.de/html/13259.php?sr=relevance&stp=fulltext&q=egfr&s=Suchen>
- Kassenärztliche Bundesvereinigung (2023a). *EBM-Suche*. Online. Abgerufen am 13. Juni 2023 via https://www.kbv.de/html/praevention_darmkrebsfrueherkennung.php
- Kaliszewska, A.; Allison, J.; Martini, M.; Arias, N. (2021) *The Interaction of Diet and Mitochondrial Dysfunction in Aging and Cognition*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3574.
- Kaiser Family Foundation (2021). *How does health spending in the U.S. compare to other countries?* Verfügbar: [https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/health-spending-u-s-compare-countries/?_sf_s=health+spending#GDP%20per%20capita%20and%20health%20consumption%20spending%20per%20capita,%202021%20\(U.S.%20dollars,%20PPP%20adjusted\)](https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/health-spending-u-s-compare-countries/?_sf_s=health+spending#GDP%20per%20capita%20and%20health%20consumption%20spending%20per%20capita,%202021%20(U.S.%20dollars,%20PPP%20adjusted))
- Khaltourina, D., Matveyev, Y., Alekseev, A., Cortese, F., & Ioviță, A. (2020). *Aging Fits the Disease Criteria of the International Classification of Diseases*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 189, 111230.
- Koga H, Kaushik S, Cuervo AM. (2011). *Protein homeostasis and aging: The importance of exquisite quality control*. *Ageing Res Rev.* 2011
- Lee, E.; Hwang, I.; Park, S.; Hong, S.; Hwang, B.; Cho, Y.; Son, J.; Yu, J.W. (2019) *MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration*. *Cell Death Differ.* 2019, 26, 213–228.
- Levy, S., & Boone, B. E. (2018). *Next-Generation Sequencing Strategies*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 9(7), a025791. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025791>
- López-Otín, C., M.A. Blasco, L. Partridge, M. Serrano, and G. Kroemer. (2013). *The hallmarks of aging*. *Cell.* 153:1194–1217.
- Martin, P., Kelly, N., Kahana, B., Kahana, E., Willcox, B.J., Willcox, D.C., & Poon, L.W. (2015). *Defining successful aging: A tangible or elusive concept?* *The Gerontologist*, 55, 14–25.
- McHugh, D., & Gil, J. (2018). *Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues*. *Journal of Cell Biology*, 217(1), 65–77.
- Pollina EA, Brunet A. 2011. *Epigenetic regulation of aging stem cells*. *Oncogene.* 2011; 30:3105–3126.
- Verband der Privaten Krankenversicherung (PKV; 2023). *Rechenschaftsbericht 2023*. Abgerufen am 17. Oktober 2023. Verfügbar: <https://www.yumpu.com/de/document/read/68285699/pkv-rechenschaftsbericht-2023>.
- Rebmann, B., Leonhard, E., Kern-Schnu, A. & Brohammer, N. (2023). *Innovation und Diffusion in der ambulanten ärztlichen Versorgungsstruktur*. Wissenschaftliches Institut der PKV. 2023; WIP-Schriftenreihe Mai 2023.
- Reynolds, R. M., Meng, J., & Hall, E. a. H. (2020). *Multilayered social dynamics and depression among older adults: A 10-year cross-lagged analysis*. *Psychology and Aging*, 35(7), 948–962.
- Rice, T., Rosenau, P., Unruh, L.Y. & Barnes, A.J. (2020). *United States Health System review*. *Health Systems in Transition*, 22(4).
- Ribeiro, O., Teixeira, L., Araújo, L., Rodriguez-Blazquez, C., Calderón-Larrañaga, A., & Forjaz, M. J. (2020). *Anxiety, Depression and Quality of Life in Older Adults: Trajectories of Influence across Age*. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(23), 9039.
- Robert Koch-Institut (2023). *Zentrum für Krebsregisterdaten*. Online. Abgerufen am 13. September 2023. Verfügbar: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html
- Short, S. C., Fielder, E., Miwa, S., & Von Zglinicki, T. (2019). *Senolytics and senostatics as adjuvant tumour therapy*. *EBioMedicine*, 41, 683–692. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.056>

6 LITERATUR

Sofi, F.; Valecchi, D.; Bacci, D.; Abbate, R.; Gensini, G.F.; Casini, A.; Macchi, C. (2011) *Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies*. J. Intern. Med. 2011, 269, 107–117.

Sozialgesetzbuch Fünftes Kapitel {SGB V} (2023a): Sechster Titel - § 91 Gemeinsamer Bundesausschuss

Statistisches Bundesamt (2022). *Pressemitteilung Nr. 511 vom 2. Dezember 2022*. Online. Abgerufen am 6. Januar 2023 via https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_511_124.html

Statistisches Bundesamt (2023a). *Bevölkerung: Demografischer Wandel*. Online. Abgerufen am 6. Januar 2023 via https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html#408308

Statistisches Bundesamt (2023b). *Pressemitteilung Nr. 124 vom 30. März 2023*. Online. Abgerufen am 17. April 2023 via https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/03/PD23_124_12.html

Statistisches Bundesamt (2023c). *Krankheitskosten: Krankheitskapitel und Alter in Euro je Einwohner/-in der jeweiligen Altersgruppe*. Online. Abgerufen am 17. April 2023 via <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankheitskosten/Tabellen/krankheitsklassen-alter.html>

Statistisches Bundesamt (2023d). *Gesundheitsausgaben: Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten*. Online. Abgerufen am 17. April 2023 via <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Tabellen/leistungsarten.html>

Yousefzadeh, M. J., Henpita, C., Vyas, R., Soto-Palma, C., Robbins, P. D., & Niedernhofer, L. J. (2021). *DNA damage—how and why we age?* eLife, 10.

Walenzik, A., Greß, S., Manougian, M. & Wasem, J. (2008). *Vergütungsunterschiede im ärztlichen Bereich zwischen PKV und GKV auf Basis standardisierten Leistungsniveaus der GKV und Modelle der Vergütungsangleichung*. Diskussionsbeitrag aus dem Fachbereich Wirtschaftswissenschaften Universität Duisburg-Essen Campus Essen Nr. 165

Walenzik, A., Abels, C. & Wasem, J. (2021). *Umsetzung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in die vertragsärztliche Kollektivversorgung und in die privatärztliche ambulante Versorgung*. Gesundheitswesen 2023; 85(05): 462-470. DOI: 10.1055/a-1749-5591

World Health Organization (2022). *Noncommunicable diseases*. Online. Abgerufen am 22. April 2023 via <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases#:~:text=People%20of%20all%20age%20groups,the%20age%20of%2070%20years>.

Zhu, Y., Tchkonja, T., Fuhrmann-Stroissnigg, H., Dai, H., Ling, Y., Stout, M. J., Pirtskhalava, T., Giorgadze, N., Johnson, K. L., Giles, C. B., Wren, J. D., Niedernhofer, L. J., Robbins, P. D., & Kirkland, J. L. (2016). *Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors*. Aging Cell, 15(3), 428–435. <https://doi.org/10.1111/accel.12445>

Herausgeber

Stiftung Freiheit im Gesundheitswesen
Arabellastr. 19a
81925 München
kontakt@freiheitig.de

Vorstand:

Stefan Tilgner (Vorsitzender)
Dr. jur. André Byrla (stellv. Vorsitzender)