

NUB Antrag 2025/2026

MRD–Diagnostik bei Lymphomen mittels zirkulierender Tumor DNA (ctDNA)

Haben Sie externe Hilfestellungen zum Ausfüllen der Formblätter in Anspruch genommen? Wenn ja, bitte geben Sie an, welche Hilfestellung Sie in Anspruch genommen haben?

Dieser Antrag wurde durch die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. vorformuliert.

Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode

MRD-Diagnostik bei Lymphomen mittels zirkulierender Tumor DNA (ctDNA)

Alternative Bezeichnung(en) der Methode

Beruht die neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode vollständig oder in Teilen auf dem Einsatz eines Medizinproduktes?

[Nein ankreuzen; die MRD-Diagnostik bei Lymphomen mittels ctDNA wird je nach Test zur Zeit im Gesamten als in-house IVD oder mit Komponenten, die in-house In-vitro-Diagnostika im Sinne der IVDR sind, durchgeführt.]

Wurde für diese angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode von Ihrem Krankenhaus bereits vor dem 01.01.2025 eine Anfrage gemäß §6 Abs. 2 KHEntG an das InEK übermittelt?

[Nein ankreuzen, da Methode bisher noch nicht beim InEK angefragt wurde.]

Beschreibung der neuen Methode

Die molekulare Bestimmung der messbaren Resterkrankung (MRD) im submikroskopischen Bereich ist seit vielen Jahren medizinischer Standard in der Therapie von akuten und chronischen Leukämien und lymphatischen Neoplasien mit Befall von Blut und Knochenmark. Hierbei wird die zelluläre Tumor DNA oder Tumor RNA in entsprechenden Proben untersucht. Die Ergebnisse der MRD Diagnostik werden zur Therapiesteuerung verwendet.

In den letzten Jahren wurden darüber hinaus Assays entwickelt und validiert, deren Nachweis auf der Analyse von im Blut zirkulierenden Tumor DNA-Fragmenten (ctDNA) beruht. Die Analyse der ctDNA als individueller Marker für vorhandene submikroskopische Erkrankung funktioniert auch bei den Erkrankungen, bei denen keine oder nur wenige maligne Zellen im Blut nachzuweisen sind wie z.B. den Diffus Großzelligen Lymphomen (DLBCL) und dem Hodgkin Lymphom.

Tests dieser Art nutzen Next-Generation-Sequencing (NGS) Methoden um mittels gezielt ausgewählter Sequenzierpanels Abschnitte der Lymphom DNA zunächst anzureichern, zu vervielfältigen und dann zu sequenzieren. Diese lymphomspezifischen Genomregionen enthalten tumorspezifische Mutationen und klonale Immungenumlagerungen, die als genetischer Fingerabdruck die maligne B-Zelle identifizieren und residuelle Zellen quantitativ erfassen können.

Die Untersuchung erfolgt aus einer Blutprobe, hieraus wird nach standardisiertem Verfahren Plasma isoliert und zellfreie DNA (cfDNA) extrahiert. Ein Teil der cfDNA ist die ctDNA, woraus die Typisierung des Lymphoms erfolgen kann. Regelhaft erfolgt bei diesen Assays zunächst eine Erstuntersuchung des Plasmas bei Diagnosestellung zur Genotypisierung und um die Variantenbestimmung für die MRD-Diagnostik zu ermöglichen. In Verlaufskontrollen (einmal nach Abschluss der regulären Therapie oder auch mehrfach im Verlauf) kann aufbauend auf den Daten aus der Erstuntersuchung der Wert der MRD bestimmt werden, was wiederum therapeutische Implikationen auslöst.

NUB Antrag 2025/2026

MRD–Diagnostik bei Lymphomen mittels zirkulierender Tumor DNA (ctDNA)

Die Anzahl tumorspezifischer Reporter ist patientenindividuell und definiert neben der eingesetzten Menge an cfDNA im Wesentlichen die Sensitivität der Untersuchung. Die Nachweisgrenze von maßgeschneiderten (sog. customized) targeted capture assays liegt zwischen 10^{-04} und 10^{-06} (ca. 0,01% bis 0,0001% Tumoranteil). (s. Lauer et al. Leukemia (2022) <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01618-w>, Cherng et al. Current Treatment Options in Oncology (2024) DOI 10.1007/s11864-024-01201-8)

Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

[Bitte ankreuzen: Derzeit sind keine Prozedurencodes (OPS) verfügbar.]

Anmerkungen zu den Prozeduren

Der OPS-Code 1-996.-8 beschreibt eine ähnliche NGS Analyse genetischer Veränderungen. Die Analyse bezieht sich aber ausdrücklich auf solide Tumoren (nicht: maligne Lymphome) und schließen einen Einsatz für die MRD Diagnostik ausdrücklich aus.

Die Kodes 1-991.0 und .1 beschreiben einen analogen Ansatz der bereits in der Therapie der ALL länger etablierten Methodik von Sequenzierung plus allelspezifischer quantitativer PCR.

Der OPS-Code 1-995.13 steht für die gezielte Analyse genetischer Veränderungen in soliden Tumoren mit dem Ziel der Untersuchung auf Genmutationen.

Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?

Die Methode kann bei verschiedenen B-Zell-Lymphomen zur Therapiesteuerung eingesetzt werden. Die größte Bedeutung besteht nach derzeitigem Stand des Wissens bei aggressiven B-NHL, insbesondere dem DLBCL (Roschewski et al, J Clin Oncol. 2025, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01534>). Die US-amerikanische NCCN guideline for B-Cell Lymphomas (Version 3.2025, <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1480>) empfiehlt die ctDNA-MRD als Alternative zur Biopsie bei PET-positiven Befunden am Behandlungsende, da die Spezifität der PET-CT Diagnostik unzureichend ist. Mittels MRD-Testung kann entschieden werden, ob eine Biopsie und ggf. weitere Therapie notwendig ist. Bei MRD-Negativität, kann evidenzbasiert auf eine Biopsie und ggf. weitere Therapie verzichtet werden.

Für zahlreiche weitere Behandlungssituationen wurde in den letzten Jahr Evidenz publiziert, so dass die Übernahme der Methode in weitere Standardempfehlungen absehbar ist. Als Beispiel sei die Diagnose Hodgkin Lymphom genannt (Heger et al. JCO 2024, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01867>)

Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?

Der bisherige Standard für die Ansprechdiagnostik bei kurativ behandelten Lymphomen ist die PET/CT Bildgebung. Diese Methode wird in zahlreichen Behandlungssituationen zur Therapiesteuerung eingesetzt, hat jedoch in den vielen Situationen zwar eine bessere Vorhersagekraft als das konventionelle CT alleine, die Prädiktion von Rezidiven ist jedoch noch nicht befriedigend.

Die ctDNA MRD-Bestimmung am Ende der Induktionstherapie ergänzt die PET/CT Bildgebung hervorragend und führt zu einer deutlich genaueren Bestimmung des Ansprechens auf eine gegebene Therapie. ctDNA stratifiziert die Ergebnisse sowohl bei PET-negativen als auch bei PET-positiven Patienten. (Roschewski et al, J Clin Oncol. 2025, DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01534>)

Die MRD-Diagnostik kann in Zukunft zu einer verbesserten Behandlungssteuerung führen und dadurch unnötige Therapien vermeiden und Nebenwirkungen und Kosten zu reduzieren. Ob die ctDNA MRD in Zukunft das PET nicht nur ergänzt, sondern ersetzen wird, lässt sich noch nicht abschätzen.

NUB Antrag 2025/2026

MRD–Diagnostik bei Lymphomen mittels zirkulierender Tumor DNA (ctDNA)

Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

Die ctDNA-basierte MRD-Diagnostik ist ein neues Verfahren, das in letzten Jahren in verschiedenen Varianten klinisch erprobt wurde. Capture-basierte MRD Assays erreichen in der Regel eine Sensitivität zwischen 10-04 und 10-06. Die Sensitivität der Methodik ist abhängig von der Reporterfrequenz der Lymphomprobe, der eingesetzten Menge an ctDNA und der gewählten Analyse-methode. Kommerziell wird diese Diagnostik in den USA von der Firma Foresight mit dem Clarity™ Assay angeboten, der bisher in Deutschland nicht vertrieben wird. In Deutschland ist der LymphoVista Test seit März 2025 als in-house IVD für die Diagnostik kommerziell verfügbar. Weitere Labore in Deutschland haben solche Tests etabliert und validiert und führen Sie als in-house Untersuchungen durch.
--

Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zur Veränderung der Verweildauer im Krankenhaus können derzeit aufgrund fehlender Erfahrungen keine Aussagen gemacht werden. Es ist aber eher zu erwarten, dass sich an der Therapiedauer für einzelne Aufenthalte wenig ändert, sich aber bei einem Teil der Patienten die Gesamtsumme an diagnostischen Verfahren und Therapien reduziert.

Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?
--

Seit 2022 im Rahmen von Studien. Der LymphoVista Test ist seit März 2025 als in-house IVD-Test kommerziell verfügbar.

Bei Medikamenten: Wann wurde dieses Medikament zugelassen?

[entfällt]

Wann wurde bzw. wird die Methode in Ihrem Krankenhaus eingeführt?
--

[bitte ergänzen]

In wie vielen Kliniken wird diese Methode derzeit eingesetzt (Schätzung)?
--

unbekannt

Wie viele Patienten wurden in Ihrem Krankenhaus in 2024 oder in 2025 mit dieser Methode behandelt?

In 2024

[bitte ergänzen]

In 2025

[bitte ergänzen]

Wieviele Patienten planen Sie im Jahr 2026 mit dieser Methode zu behandeln?
--

[bitte ergänzen]

Entstehen durch die neue Methode Mehrkosten gegenüber dem bisher üblichen Verfahren? Wenn ja, wodurch? In welcher Höhe (möglichst aufgetrennt nach Personal- und Sachkosten)?
--

NUB Antrag 2025/2026

MRD–Diagnostik bei Lymphomen mittels zirkulierender Tumor DNA (ctDNA)

Der Lymphovista-Test kostet als extern bei der Liqomics GmbH beauftragter Service 2.965€ für die Variantenidentifizierung und Genotypisierung (einmalig pro Patient) und 1.985€ für eine MRD-Bestimmung, jeweils einmalig in einem oder mehreren der Folgeaufenthalte.
Vergleichbar sensitive Capture-Sequenzierungs-basierte Tests die in verschiedenen akademischen Laboren in Deutschland entwickelt wurden, kosten für die Variantenidentifizierung ebenfalls in der Größenordnung von 2600 - 3000 € und für die MRD Bestimmung im Verlauf jeweils 1800 - 2000 €.
Die zusätzlichen Personalkosten sind demgegenüber zu vernachlässigen.

Welche DRG(s) ist/sind am häufigsten von dieser Methode betroffen?

R61

Warum ist diese Methode aus Ihrer Sicht derzeit im G-DRG-System nicht sachgerecht abgebildet?

ctDNA basierte MRD Bestimmung war bisher nur im Rahmen von Studien verfügbar. Für das Datenjahr 2024 können daher aus den Kalkulationshäusern keine Kostendaten für den Einsatz vorliegen.
Eine sachgerechte Abbildung im G-DRG System 2026 wird damit nicht möglich.
Die zusätzlichen Kosten ca. 2.000 € oder mehr pro Test können aber mit der/den o.g. Fallpauschale(n) allein nicht ausreichend abgebildet werden. Die häufig kodierte Fallpauschale R61H führt insgesamt nur zu einem Erlös von unter 3.000 €. Aufgrund der hohen Kosten des Tests kommt es zu einer Unterfinanzierung in den entsprechenden Fällen der betroffenen DRG(s).
Die in der Praxis etablierte und ebenfalls aufwändige MRD Untersuchung bei Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL) ist über entsprechende ZE (ZE2025-115 und ZE2025-116) finanziert. Bei der Diagnose AML wird eine aufwändige Diagnostik über den Kode 1.941.0 und Splits der Basis DRG R60 zumindest teilweise abgebildet.