

L 5 KR 1653/15

Land
Baden-Württemberg
Sozialgericht
LSG Baden-Württemberg
Sachgebiet
Krankenversicherung
Abteilung
5
1. Instanz
SG Ulm (BWB)
Aktenzeichen
S 8 KR 1382/12
Datum
11.03.2015
2. Instanz
LSG Baden-Württemberg
Aktenzeichen
L 5 KR 1653/15
Datum
22.02.2017
3. Instanz
Bundessozialgericht
Aktenzeichen
-
Datum
-
Kategorie
Urteil
Leitsätze

Die für die Gewährung einer Alternativbehandlung in grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungskatalogs der GKV bzw. nach [§ 2 Abs. 1a SGB V](#) notwendige Voraussetzung der indiziengestützten, nicht ganz fern liegenden Aussicht auf Heilung oder wenigstens spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf darf weder (gänzlich) aufgelöst noch überspannt werden. Das subjektive Empfinden des Versicherten, ggf. gestützt durch die Einschätzung oder Empfehlung behandelnder Ärzte oder deren Behandlungserfahrung im Einzelfall, genügt für sich allein regelmäßig nicht. Wirksamkeitsindizien können sich aber auch außerhalb von Studien oder Leitlinien ärztlicher Fachgesellschaften finden, etwa in der wissenschaftlichen Diskussion, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptiven Darstellungen, Einzelfallberichten, nicht mit Studien belegten Meinungen anerkannter Experten und Berichten von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (BSG, Urteil vom 04.02.2006, - [B 1 KR 7/05 R](#) -) oder in Verlaufsbeobachtungen, unterstützt durch Parallelbeobachtungen im Rahmen von Tierversuchen und untermauert durch wissenschaftliche Erklärungsmodelle (BSG, Urteil vom 02.09.2014, - [B 1 KR 4/13 R](#) -).

Der nicht ganz entfernt liegende „Behandlungserfolg“ der Alternativbehandlung muss auch bei Versicherten in Palliativsituation keinen kurativen Behandlungsverfolg in dem Sinne darstellen, dass die nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung als Wiederherstellung der Gesundheit (restitutio ad integrum) besteht.

Zur Krebsbehandlung durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen (hier: Glioblastom).

Auf die Berufung der Klägerin wird das Urteil des Sozialgerichts Ulm vom 11.03.2015 aufgehoben. Die Beklagte wird unter Aufhebung des Bescheids vom 26.05.2011 in der Gestalt des Widerspruchsbescheids vom 22.03.2012 verurteilt, der Klägerin die Kosten für die Krebsbehandlung ihres verstorbenen Ehemannes durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen i.H.v. 8.161,91 EUR zu erstatten.

Die Beklagte hat der Klägerin die außergerichtlichen Kosten beider Rechtszüge zu erstatten.

Die Revision wird zugelassen.

Tatbestand:

Die Klägerin begehrt die Erstattung der Kosten für eine Krebsbehandlung (Immuntherapie mit dendritischen Zellen) bei Glioblastom.

Die Klägerin ist die Witwe des 1948 geborenen A. B. (im Folgenden: Versicherter); der Versicherte war bei der Beklagten gesetzlich krankenversichert. Die Klägerin hatte zur Zeit des Todes des Versicherten mit diesem in einem gemeinsamen Haushalt gelebt.

Im Juli 2010 wurde bei dem Versicherten ein Glioblastoma multiforme Grad IV mit sarkomatöser Komponente diagnostiziert. Im August 2010 wurden eine Tumorexstirpation bei negativem Methylierungsstatus des MGMT-Promoters und eine adjuvante Chemotherapie mit Temodal sowie eine Strahlentherapie durchgeführt. Nach einem ersten Rezidiv im Januar 2011 wurde der Versicherte erneut operiert mit Einlage von Gliadel und anschließender Systemtherapie mit Caelyx. Im Mai 2011 trat ein erneutes Rezidiv auf.

Am 18.05.2011 beantragte Prof. Dr. W. (Universitätsklinikum U.) für den Versicherten die Gewährung bzw. Übernahme der Kosten einer Immuntherapie mit dendritischen Zellen im Institut für Tumorthherapie in D. (P. für Z. D. GmbH und Co KG). Beim Versicherten sei die Standardtherapie ohne wesentliche Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ausgeschöpft. Für die Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei Glioblastom sei in mehreren Studien eine lebenszeitverlängernde Wirkung nachgewiesen worden; sie sei u. a. in der Sch. zugelassen. Beim Versicherten sei ein Ansprechen auf die Therapie wahrscheinlich.

Die Beklagte befragte den Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (B.) - MDK. Unter dem 24.05.2011 führte Dr. P. aus, beim Versicherten liege eine regelmäßig tödliche Erkrankung vor. Als vertragliche Behandlungsmethode komme die erneute Anwendung von Temodal/metronomisch bzw. eine erneute Radiatio in Betracht. Die (geeigneten und zumutbaren) Behandlungsmöglichkeiten seien nicht ausgeschöpft. Für die beantragte Immuntherapie mit dendritischen Zellen bestehe keine auf Indizien gestützte, nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Die Deutsche Krebsgesellschaft rate außerhalb von Studien dringend von der Anwendung der Immuntherapie mit dendritischen Zellen ab.

Mit Bescheid vom 26.05.2011 lehnte die Beklagte den Antrag unter Hinweis auf das MDK-Gutachten der Dr. P. ab. Die Immuntherapie mit dendritischen Zellen gehöre nicht zum Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) habe diese Behandlungsmethode nicht (positiv) bewertet. Mit Temodal oder einer erneuten Radiatio bestehe auch eine vertragliche Behandlungsmöglichkeit.

Mit Schreiben vom 14.06.2011 erhob der Versicherte Widerspruch. Er legte ein Schreiben des Dr. N. (P. für Z. D. GmbH) vom 26.05.2011 vor. Darin ist u.a. ausgeführt, die schulmedizinischen Behandlungsmethoden für Glioblastome Stadium IV seien nach wie vor äußerst beschränkt. Eine Metaanalyse verschiedener Phase-II-Rezidivstudien habe ein mittleres progressionsfreies Intervall von 9 Wochen und ein progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten von 15% ergeben. Mit Temozolomid sei ein mittleres progressionsfreies Intervall von etwa 11 Wochen und ein progressionsfreies Überleben von 21% erzielt worden. Ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen Temozolomid und einem nitrosoharnstoffhaltigen Protokoll wie PCV sei in der Rezidivtherapie des Glioblastoms bisher nicht belegt; entsprechende Studien fehlten. Die interstitielle Chemotherapie mit BCNU (Gliadel) zeige in einer randomisierten Studie nur einen marginalen Effekt und werde deshalb nicht als Rezidivtherapie außerhalb klinischer Studien empfohlen. Für Therapieoptionen, wie Hemmung von Migration, Invasion und Angiogenese, lägen keine positiven Studien vor, so dass solche Strategien präferenziell im Rahmen kontrollierter Studien zum Einsatz kommen sollten. Das gelte auch für Avastin. Beim Versicherten seien die Standardtherapien somit ausgeschöpft. Es seien eine Vielzahl von Phase-I/II- und Phase-III-Studien und von Kasuistiken publiziert, die die Wirksamkeit von Immuntherapien auf der Basis der Aktivierung von dendritischen Zellen bei humanen Tumoren, auch bei malignen Hirntumoren, belegten. Das Therapieprinzip basiere auf den bei allen Menschen gleich ablaufenden immunologischen Vorgängen. Auch die immunologische Abwehr von Tumoren vollziehe sich unabhängig vom Tumortyp nach den gleichen Prinzipien. Das Nebenwirkungsspektrum beschränke sich im Wesentlichen auf grippeähnliche Symptome. Es lägen hinreichend Indizien für eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf vor. Beim Versicherten seien zunächst 4 Behandlungen mit dendritischen Zellen geplant; dies entspreche einem Behandlungszyklus und werde Kosten von ca. 18.000,00 EUR verursachen. Auf Grund der Schwere der Erkrankung solle unverzüglich mit der Therapie begonnen werden; jede weitere Verzögerung werde zu einer weiteren Progression der Erkrankung führen.

Die Beklagte befragte erneut den MDK (Baden-Württemberg). Im MDK-Gutachten vom 06.07.2011 führte Dr. H. aus, der GBA habe die Immuntherapie mit dendritischen Zellen bislang noch nicht beraten; ein Beratungsantrag liege nicht vor. Für die Behandlung der Erkrankung des Versicherten stünden noch vertragliche Behandlungsmethoden zur Verfügung. Dabei handele es sich je nach klinischer Situation, Vorbehandlung, Ausdehnung und Lokalisation des Tumors um die erneute Resektion, eine konformationelle, z.B. stereotaktische Bestrahlung oder eine Chemotherapie. Ein Nachweis für die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen an Hand einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Fällen auf Grund wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken liege bisher nicht vor. Überlegenheit, medizinischer Nutzen und Wirtschaftlichkeit dieser Behandlung gegenüber den dargestellten vertraglichen Behandlungsmethoden seien nicht belegt. Ein ausreichendes Evidenzniveau, erbracht durch randomisierte klinische Studien, existiere nicht. Bisher seien nur Fallbeschreibungen veröffentlicht worden. Darüber hinaus könne der aktuellen Literatur nicht entnommen werden, dass es belastbare Hinweise für eine Aussicht auf Heilung oder spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf bei der Indikation des Versicherten gebe.

Während der Zeit vom 10.06.2011 bis 16.06.2011 und vom 01.07.2011 bis 07.07.2011 wurde beim Versicherten die Immuntherapie mit dendritischen Zellen durch die P. für Z. D. GmbH und Co KG - ambulant - durchgeführt. Die - mit Rechnungen vom 16.06.2011 und 07.07.2011 geltend gemachten - Kosten betrugen 4.155,10 EUR bzw. 3.845,94 EUR. Für Krankentransporte am 30.06.2011 und am 07.07.2011 wurden dem Versicherten weitere Kosten von 130,67 EUR bzw. 30,20 EUR in Rechnung gestellt (Rechnungen vom 04.07.2011 und 21.07.2011).

2011 verstarb der Versicherte. Erben sind die Klägerin und seine Tochter. Mit Schreiben vom 22.08.2011 teilte die Klägerin der Beklagten mit, sie wolle das Widerspruchsverfahren fortführen. Die Klägerin legte außerdem das Schreiben des Dr. N. vom 01.08.2011 vor. Darin heißt es u.a., der klinische Nutzen einer systemischen Chemotherapie in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens sei, wenn überhaupt, als marginal anzusehen. Entgegen der Ansicht des MDK gebe es genügend Daten aus klinischen Studien und Fallbeschreibungen, die die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei malignen Hirntumoren eindeutig belegten. Dabei handele es sich nicht nur um Fallbeschreibungen, sondern auch um Phase-I/II-Studien an größeren Fallserien; Phase-III-Studien verlange das Bundesverfassungsgericht (BVerfG) - Beschluss vom 06.12.2005 (- [1 BvR 347/98](#) -) - im Übrigen nicht. Alle bisher publizierten klinischen Studien hätten gezeigt, dass die Immuntherapie mit dendritischen Zellen nicht toxisch, jedoch wirksam sei.

Die Beklagte befragte erneut den MDK. Im MDK-Gutachten vom 11.10.2011 führte Dr. Dr. E. (Hämatologe, Internistischer Onkologe) aus, die etablierte Therapie des Glioblastoma multiforme Grad IV bestehe aus Chemotherapie mit Nimustin, Temozolomid mono oder PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin) in Kombination mit Strahlentherapie. Das Glioblastom sei besonders im Rezidiv äußerst schwierig zu behandeln. Eine endgültige Heilung sei bislang nicht möglich. Die optimale medizinische Behandlung mit Operation und nachfolgender Bestrahlung sowie Chemotherapie könne die mittlere Überlebenszeit nach aktueller Studienlage um einige Monate verlängern und die Symptome lindern. Wegen der diffusen Infiltration des Hirngewebes durch Tumorzellen komme es in der Regel nach der Behandlung innerhalb von Monaten zum Rezidiv. Die Identifizierung klinischer und molekularer Faktoren, die charakteristisch für wenige Langzeitüberlebende seien, werde derzeit intensiv erforscht. Die Immuntherapie mit dendritischen Zellen beruhe auf dem Ansatz, maligne Zellen durch von speziellen körpereigenen oder körperfremden Immunzellen ausgelöste Reaktionsmechanismen selektiv (gezielt) zu eliminieren. Es gebe eine große Bandbreite verschiedener Verfahren der Immuntherapie. Die Impfung mit Tumorantigenen (aktive bzw. aktiv-spezifische Immuntherapie, ASI) habe der GBA mit Beschluss vom 14.04.2000 aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen (Nr. 29 Anlage B der vormaligen BUB-Richtlinien). Anders als bei der ASI würden bei der Immuntherapie mit dendritischen Zellen zusätzlich aktive Immunzellen übertragen, die im Körper des Patienten eine Immunantwort initiieren könnten bzw. sollten. Nach initialen In-vitro-

Erfahrungen und experimentellen Studien an Tiermodellen seien dendritische Zell-Vakzinierungstherapien bevorzugt bei Patienten mit malignen Melanom und Nierenkarzinom in Pilotstudien, Fallserien bzw. klinischen Studien untersucht worden. Bis jetzt habe sich allerdings die dendritische Zelltherapie zur Vakzinierung von Patienten mit zumeist weit fortgeschrittener Tumorerkrankung nicht als Standard in der onkologischen Behandlung außerhalb von klinischen Studien etabliert. Insbesondere unter Berücksichtigung der verschiedenen methodischen Fragestellungen und hinsichtlich der Sicherheit bzw. des Nutzens dieser experimentellen Therapien im Vergleich zu anderen verfügbaren Behandlungsoptionen sei die dendritische Zelltherapie derzeit weiterhin ausschließlich im Rahmen von klinischen Studien medizinisch begründet.

Zur Machbarkeit und Verträglichkeit der dendritischen Zelltherapie bei malignen Gliomen gebe es unterschiedliche Phase-I-/II-Studienansätze. Die Studien fokussierten vor allem die methodische Durchführbarkeit wie auch erste Erkenntnisse zur Toxizität der Behandlung. Die berichteten Wirksamkeitsergebnisse seien allerdings völlig unzureichend, um einen klinischen Stellenwert des Einsatzes dieser Vakzinierungstherapien zur Behandlung von Gliom-Patienten auszuweisen. Die Autoren der Studien wiesen (selbst) auf eine Reihe offener Fragen hin, etwa zur Präparation von Vakzinen und/oder zur klinischen Implementierung des Verfahrens. Die präliminären Ergebnisse sprächen dafür, eine zielbasierte Vakzinierung bei malignen Gliomen als adjuvante Therapiestrategie nach tumorreduzierenden Operationen (z.B. zur Behandlung von minimal residuellen Erkrankungsstadien) weiter zu entwickeln. Im Gutachten "Vakzinationstherapie mit dendritischen Zellen" des MDK W.-L. von 2006 sei der Stellenwert der Vakzination mit dendritischen Zellen in der komplementären onkologischen Therapie beurteilt worden. In diesem Gutachten heiße es u.a., sowohl die Gesellschaft für biologische Krebsabwehr als auch die Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO, nicht zu verwechseln mit der DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) veröffentlichten Informationen zur Vakzination mit dendritischen Zellen. Beide Institutionen seien nicht Mitglied der in Deutschland für wissenschaftliche Organisationen maßgeblichen Arbeitsgemeinschaft medizinisch-wissenschaftlicher Fachgesellschaften. Die 1998 von der DGO veröffentlichten Leitlinien bezögen sich auch überwiegend auf die ASI; sie seien nicht evidenzbasiert und hätten in der wissenschaftlichen Fachliteratur international keinen Widerhall gefunden. Der MDK W.-L. habe von der Anwendung der Immuntherapie mit dendritischen Zellen außerhalb kontrollierter klinischer Studien zur Wahrung des Verbraucherschutzes dringend abgeraten. Es liege eine Überarbeitung des genannten Gutachtens mit Stand März 2006 vor. Danach hätten keine randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Tumorstimmungstherapien bei Gliomen aufgefunden werden können. Die verfügbaren Publikationen stünden auf niedriger Evidenzstufe - es handele sich um zwei Fallserien mit insgesamt 20 Patienten - und gäben schon aus methodischen Gründen ihrer Evaluation nicht die kausal begründbaren Belege von Wirksamkeit und Nutzen der Behandlung in den untersuchten Kollektiven. Darüber hinaus seien in den genannten Fallserien die Herstellungsverfahren der DC-Vakzine methodisch unterschiedlich gewesen. Eine aktuelle Recherche zur wissenschaftlich verfügbaren Literatur habe keine randomisierte Studie zur Evaluation von Tumorstimmungstherapien bei Patienten mit Glioblastomen im Vergleich zur Standardtherapie ergeben. Berichtet würden nur Phase-I-/II-Ergebnisse einer belgischen Arbeitsgruppe. Bei 56 Patienten mit rezidiviertem Glioblastom seien nach einem standardisierten Herstellungsprinzip unter kontrollierten Studienbedingungen patientenspezifische, mit Tumorproteinen beladene dendritische Zellen unter Einfluss von verschiedenen Immunfaktoren generiert und injiziert worden. Bei allen Patienten habe dies ambulant als adjuvante Therapiemaßnahme zusätzlich zu einer Operation, bei der das erforderliche Tumormaterial gewonnen worden sei, stattgefunden. Die medianen Zeiten für das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten in den drei Behandlungsserien habe zwischen 3 und 9,6 Monaten, die Zweijahresüberlebensrate habe immerhin 14,8 % betragen. Diese Daten bezögen sich auf das Gesamtkollektiv; bei älteren Patienten habe das mediane Überleben nur 7,5 Monate und nach inkompletter Resektion nur ca. 7 Monate betragen. Wegen des fehlenden prospektiv randomisierten Vergleichs zu einer Kontrollgruppe und/oder einer Standardtherapie sei es anhand dieser Ergebnisse nicht möglich, infolge der angegebenen Zeitintervalle für das Gesamtüberleben der Patientenkohorte auf eine spezifische Wirksamkeit der dendritischen Zelltherapie - und dabei insbesondere auf die Wirksamkeit hinsichtlich eines bestimmten Vakzinierungsverfahrens - zu verweisen. Die Daten seien dazu geeignet, im Rahmen weiterer, möglichst randomisierter Studienprüfungen, den Stellenwert dieses experimentellen Ansatzes zu prüfen. Einen Beleg hinsichtlich der Wirksamkeit der in Rede stehenden Behandlung bei malignen Gliomen außerhalb klinischer Studienprotokolle ergäben diese Publikationen nicht. Die Autoren betonten (selbst), dass aussagefähige Studien zur Prüfung patientenrelevanter Endpunkte nach Anwendung von DC-basierten Vakzinierungstherapien bei Patienten mit malignen Gliomen für eine tragfähige Aussage zur Wirksamkeit und zum Nutzen dieser experimentellen Therapien notwendig seien. Grundsätzlich sei die Immuntherapie mit dendritischen Zellen auch weiterhin als experimentell zu betrachten. Es bestehe insgesamt eine heterogene wissenschaftliche Datenlage zu den angewandten Methoden, ihrer Indikation und ihrer Entwicklung bezüglich Standardisierung und Durchführbarkeit. Heilversuche außerhalb klinischer Studien seien medizinisch nicht begründet.

Dr. N. habe Studienergebnisse, die eine Änderung der Bewertung erforderlich machen würden, nicht vorgelegt; die Autoren der (von ihm u.a. angeführten) Publikation einer holländischen Arbeitsgruppe mit 56 Patienten konstatierten, dass die Behandlung mit dendritischen Zellen relativ sicher sei, dass ein Trend zur Verbesserung des progressionsfreien Überlebens erkennbar sei, dass jedoch Alter und minimalresidualer Krankheitsstatus entscheidende Prognosekriterien seien und dass weitere Studien zur Evaluierung dieser Behandlungsmethode nötig seien. Zusammenfassend ergäben die von Dr. N. vorgelegten Unterlagen keine belastbaren Informationen bezüglich des Nachweises einer patientenrelevanten Wirksamkeit der dendritischen Zellvakzinierungstherapie bei Patienten mit Rezidiv eines Glioblastoms. Außerdem fehle ein Vergleich mit der etablierten onkologischen Standardtherapie. Anhaltspunkte für Indizien auf eine ursächlich positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf oder gar auf Heilung von mit Vakzinen behandelten Patienten mit Rezidiv eines Glioblastoma multiforme Grad IV ergäben diese Arbeiten nicht.

Beim Versicherten sei die bisherige optimale medizinische Behandlung mit Chemotherapie, Operation und Bestrahlung durchgeführt worden. Dadurch seien die Symptome gelindert und es sei die Überlebenszeit um einige Monate verlängert worden. Hinsichtlich der zugelassenen zytostatischen Substanzen der nur noch palliativ zu behandelnden Krebserkrankung, die der Versicherte noch nicht erhalten habe, seien Chemotherapieprotokolle mit ACNU (Nimustin) oder die Kombinationschemotherapie PCV (Procarbazin, CCNU, Vincristin) zu nennen. Allerdings könne ein evidenzbasierter Nutzen der Anwendung dieser Substanzen, insbesondere im Hinblick auf die therapiebedingten Nebenwirkungen bei der weit fortgeschrittenen Erkrankung mit Progress und zweimaligem Rezidiv unter vorheriger Chemotherapie nicht mehr ex ante bestimmt werden, da eine aussagefähige wissenschaftliche Datenlage dazu fehle. Demgegenüber sei jedoch die Anwendung einer multimodalen Immuntherapie mit Einsatz von dendritischen Zellvakzinierungen ein eindeutig experimentelles Therapieverfahren, das weder dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspreche noch außerhalb einer klinisch kontrollierten Studie empfohlen werden könne. Insbesondere sei es aufgrund des fehlenden Nutzenbelegs hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nicht vertretbar, die Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei einem durch Vorbehandlungen belasteten Patienten mit weit fortgeschrittener Tumorerkrankung ohne klinisch kontrollierte Prüfung und ausreichende Gewährleistung der Patientenschutzrechte

durchzuführen. Ein individueller Heilversuch könne bei fehlenden gesicherten Erkenntnissen sonstiger Studien hinsichtlich patientenrelevanter Nutzenparameter nicht begründet werden.

Zusammenfassend hätten zur Fortsetzung der systemischen Chemotherapie des Versicherten die Behandlung mit Nitrosoharnstoffen (BCNU, ACNU), mit Cytosin-Arabinosid und mit Epipodophyllotoxine (Etoposid) sowie eine Behandlung nach dem PCV-Protokoll zur Verfügung gestanden, jedoch müsse der medizinische Nutzen der Fortsetzung einer zytostatischen Systemtherapie als eingeschränkt betrachtet werden, so dass auf die genannten Optionen (doch) nicht zu verweisen sei. Demzufolge sei nicht absolut gesichert, dass im Fall des Versicherten alle medizinisch geeigneten und verfügbaren Optionen ausgeschöpft worden seien. Verwiesen werde insbesondere auf ein Protokoll Bevacizumab/Avastin in Kombination mit Irinotecan. Die Erkenntnisse der wissenschaftlichen Datenlage reichten nicht aus, um von Indizien für eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf durch die Immuntherapie mit dendritischen Zellen ausgehen zu können. Es sei auch nicht erkennbar, dass die in Rede stehende Behandlung mehr nütze als schade. Sowohl der Nutzen wie auch potentielle Risiken der Immuntherapie mit dendritischen Zellen seien unklar. Offenbleibe, ob der Versicherte seinerzeit ordnungsgemäß aufgeklärt worden sei.

Mit Widerspruchsbescheid vom 22.03.2012 wies die Beklagte den Widerspruch zurück; der Widerspruchsbescheid wurde der Klägerin am 26.03.2012 zugestellt.

Am 25.04.2012 erhob die Klägerin Klage beim Sozialgericht Ulm (SG). Sie trug vor, eine dem allgemein anerkannten Standard entsprechende Behandlung habe für die regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung des Versicherten nicht mehr zur Verfügung gestanden. Für die Immuntherapie mit dendritischen Zellen hätten auf Indizien gestützte, nicht ganz entfernt liegende Aussichten auf wenigstens spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf vorgelegen. Solche Indizien könnten sich auch aus der fachlichen Einschätzung der behandelnden Ärzte zur Wirksamkeit der Behandlungsmethode im konkreten Einzelfall oder auch aus der wissenschaftlichen Diskussion ergeben. Prof. Dr. W. habe ein Ansprechen des Versicherten auf die Immuntherapie mit dendritischen Zellen für wahrscheinlich erachtet. Auch nach Ansicht des Dr. N. habe mit einer positiven Wirkung der Immuntherapie gerechnet werden können. Die in Rede stehende Behandlungsmethode sei wissenschaftlich fundiert. In kontrollierten klinischen Studien habe sich die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen gezeigt; das gehe aus den im Verwaltungsverfahren vorgelegten Schreiben des Dr. N. hervor.

Die Beklagte trat der Klage entgegen. Sie legte das (weitere) MDK-Gutachten des Dr. Dr. E. vom 18.01.2013 vor. Dieser führte (ergänzend zu seinem Gutachten vom 11.10.2011) aus, beim Versicherten habe in jedem Fall die Teilnahme an einem Studienprotokoll mit neuen Therapieverfahren sowie eine rein palliative Therapie mit "Best supportive care" zur Verfügung gestanden. Bei den Studien, die sich mit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei malignen Gliomen befassten, handele es sich um Phase-I- und Phase-II-Studien und um so genannte "Case-Reports". In der Phase I dienten Studien lediglich der Erprobung einer Therapie an einzelnen Patienten, um überhaupt die Machbarkeit der geplanten Studie zu prüfen. Bei Phase-II-Studien handele es sich um die Beschreibung einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In Studien der Phase I oder II könnten keine validen Aussagen zur Wirksamkeit einer Therapie getroffen werden. Wie bereits im Erstgutachten dargelegt, hätten die vorliegenden Studien vor allen Dingen die methodische Durchführbarkeit wie auch erste Erkenntnisse zur Toxizität der in Rede stehenden Behandlung zum Gegenstand. Berichtete Wirksamkeitsergebnisse seien in dieser Phase jedoch völlig unzureichend, um einen klinischen Stellenwert und somit eine Bewertung des Einsatzes der Therapie zur Behandlung von Gliompatienten auszuweisen. Ob die Immuntherapie mit dendritischen Zellen überwiegend positive Wirkungen habe und ob die Behandlung mehr nütze als schade, könne auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Die in Rede stehende Behandlung befinde sich in einer frühen Phase der Erprobung. Der Versicherte hätte seinerzeit an einer Studie teilnehmen können.

Das SG erhob auf Antrag der Klägerin gemäß [§ 109](#) Sozialgerichtsgesetz (SGG) das Gutachten der Prof. Dr. Sch. (Universität U., Medizinische Fakultät, Sektion Experimentelle Anästhesiologie) vom 25.11.2013. Darin ist (u.a.) ausgeführt, beim Versicherten sei es zu einer raschen Progredienz der Erkrankung bei Nichtansprechen auf die leitliniengerechte Therapie gekommen. In seinem Fall sei man von der Wirksamkeit der Vakzine überzeugt gewesen, sofern das Labor in D. in der Lage sein würde, die dendritische Zellpräparation trotz vorausgegangener Chemotherapie herzustellen. Die Ablehnung der Kostenübernahme durch die GKV werde die Entwicklung der Immuntherapie massiv verlangsamen. Unter dem 04.06.2014 führte die Gutachterin ergänzend aus, der Versicherte habe an einer regelmäßig tödlich verlaufenden Erkrankung gelitten; er sei austherapiert gewesen. Unter immunologischen Gesichtspunkten habe seinerzeit außerhalb der Schulmedizin, heute aber unter allgemein anerkannten Gesichtspunkten, die Möglichkeit einer erfolgreichen Therapie bestanden. Es gebe mindestens eine hierfür sprechende Phase-II-Studie und es werde mindestens eine weitere Phase-I-Studie mit dendritischen Zellen durchgeführt. Die Fa. D. verfüge über ein durch das FDA zugelassenes autologes zelluläres Immuntherapieprodukt (für die Behandlung von Prostatakrebs) Nach Empfehlung der Deutschen Krebsgesellschaft sollten Vakzintherapieverfahren im Rahmen klinischer Studien erfolgen. Das werde inzwischen erfolgreich und international durchgeführt. Erste Ergebnisse bewiesen ein erfolgreiches Therapiekonzept, das durch gute diagnostische Verfahren und Testverfahren belegt sei.

Mit Urteil vom 11.03.2015 wies das SG die Klage ab. Zur Begründung führte es aus, die Klägerin könne die Erstattung der Kosten für die beim Versicherten durchgeführte Immuntherapie mit dendritischen Zellen nicht beanspruchen; diese Behandlung gehöre nicht zum Leistungskatalog der GKV. Die hierfür erforderliche Empfehlung des GBA liege nicht vor und sei auch nicht ausnahmsweise entbehrlich. Ein Leistungsanspruch ergebe sich auch nicht aus den Grundsätzen zur grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungskatalogs (vgl. [§ 2 Abs. 1a](#) Sozialgesetzbuch Fünftes Buch, SGB V). Der Versicherte habe an einer lebensbedrohlichen Erkrankung gelitten und (spätestens) seit dem Rezidiv der Krebserkrankung im Mai 2011 hätten nur noch palliative Behandlungsmöglichkeiten bestanden. Es habe aber an der auf Indizien gestützten Aussicht auf einen über die palliativen Standardtherapien hinausreichenden kurativen Behandlungserfolg gefehlt. Prof. Dr. Sch. habe solche Indizien in ihrem Gutachten nicht dargetan, der Immuntherapie mit dendritischen Zellen vielmehr ebenfalls experimentellen Charakter beigemessen; die in ihrer ergänzenden Stellungnahme angeführte Phase-II-Studie stamme aus dem Jahr 2013 und sei daher nicht von Belang. Das Produkt der Firma D., auf das die Gutachterin ebenfalls hingewiesen habe, sei für die Behandlung von Prostatakrebs zugelassen, also für eine andere Tumorart. Aus der Wirksamkeit der Behandlung für eine Tumorart könne auf die Wirksamkeit bei einer anderen Tumorart nicht geschlossen werden (vgl. dazu Landessozialgericht (LSG) Schleswig-Holstein, Urteil vom 12.01.2012, - [L 5 KR 49/10](#) -, in juris). Der von Dr. N. pauschal behauptete Wirksamkeitsnachweis liege nicht vor. Das gehe aus den MDK-Gutachten des Dr. Dr. E. überzeugend hervor. Dessen Einschätzung decke sich mit den Empfehlungen der Deutschen Krebsgesellschaft. Die Krebsbehandlung mit dendritischen Zellen sei Gegenstand der klinischen Forschung und werde nur im Rahmen klinischer Studien empfohlen.

Gegen das ihr am 30.03.2015 zugestellte Urteil hat die Klägerin am 27.04.2015 Berufung eingelegt. Nach Auffassung des Prof. Dr. W. und des Dr. N. habe aus Sicht ex-ante die Aussicht bestanden, den Verlauf der Krebserkrankung des - schulmedizinisch austherapierten - Versicherten durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen positiv zu beeinflussen; hierfür gebe es auch hinreichende Indizien. Die Behandlungsmethode sei wissenschaftlich basiert. Die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen (auch bei Hirntumoren) habe sich in Phase-I- und Phase-II-Studien und in Fallbeschreibungen gezeigt. Die Anforderungen hinsichtlich der abstrakten wie der konkret-individuellen Chancen-Risiko-Abwägung hingen von der Krankheitsschwere ab; die Abwägung müsse hier daher zugunsten des Versicherten bzw. der Klägerin ausfallen.

Die Klägerin beantragt,

das Urteil des Sozialgerichts Ulm vom 11.03.2015 aufzuheben und die Beklagte unter Aufhebung des Bescheids vom 26.05.2011 in der Gestalt des Widerspruchsbescheids vom 22.03.2012 zu verurteilen, ihr die Kosten der Krebsbehandlung des Versicherten durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen i.H.v. 8.161,91 EUR zu erstatten,

hilfsweise, Prof. Dr. W. zur Erläuterung seines Gutachtens und Dr. N. als sachverständigen Zeugen zur indiziengestützten Wirksamkeit der beim Versicherten durchgeführten Immuntherapie mit dendritischen Zellen zu vernehmen,

weiter hilfsweise, die Revision zuzulassen.

Die Beklagte beantragt,

die Berufung zurückzuweisen.

Sie hält das angefochtene Urteil für zutreffend. In der (unstreitig) palliativen Behandlungssituation hätte als etablierte Standardtherapie eine Chemotherapie (Nimustin, Temozolomid mono oder PCV) in Kombination mit Strahlentherapie, ggf. nach vorausgehender Operation, angewendet werden können. Für die Immuntherapie mit dendritischen Zellen habe es auch an der auf Indizien gestützten, nicht ganz entfernt liegenden Aussicht auf wenigstens spürbare Einwirkung auf den Krankheitsverlauf gefehlt. Die Abhängigkeit der Anforderungen an die Chancen-Risiko-Abwägung von der Krankheitsschwere bedeute nicht, dass die Krankenkassen letztendlich jegliche Behandlung gewähren müsse, wenn der Versicherte entsprechend schwer krank sei. Der Fall des Versicherten sei mit der Fallgestaltung, die dem Urteil des LSG Baden-Württemberg vom 19.03.2014 (- [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris) zugrunde gelegen habe, nicht vergleichbar.

Der Senat hat das Gutachten des Prof. Dr. W. (Oberarzt an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikum H.) vom 15.12.2015 erhoben. Darin ist ausgeführt, für das rezidierte Glioblastom gebe es keine Therapie, die in kontrollierten Phase-III-Studien eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt hätte. Insofern sei nach der Standardbehandlung mit Strahlentherapie und Temozolomid, die der Versicherte auch erhalten habe, in der Rezidivsituation eine individuelle Therapieentscheidung notwendig, die neben dem bisherigen Therapieverlauf auch das Muster des Rezidivtumorwachstums und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigen müsse. Zunächst sollte eine erneute Resektion geprüft werden. Da beim Versicherten aber bereits zwei Tumorsektionen durchgeführt worden seien, wäre eine dritte Resektion eher schwierig gewesen; sie sei wenigen Ausnahmen vorbehalten. Man könne auch eine erneute Strahlentherapie prüfen; dies sei allerdings nicht verbreiteter Therapiestandard beim Rezidiv des Glioblastoms. Eine Chemotherapie mit einem nitrosoharnstoffhaltigen Therapieschema (ACNU, BCNU oder CCNU) könne durchaus als Standardtherapie beim rezidierten Glioblastom gelten, allerdings auch ohne sicheren Wirksamkeitsnachweis aus ausreichend gut kontrollierten klinischen Studien. Der nicht als methyliert gemessene MGMT-Promotor des Versicherten sei hierfür allerdings keine gute Voraussetzung gewesen, da auch die nitrosoharnstoffbasierten Chemotherapien bei unmethyliertem MGMT-Promotor nach heutigem Kenntnisstand nur geringe Erfolgsaussichten haben dürften. Im Jahr 2011, als man sich für die Immuntherapie mit dendritischen Zellen entschieden habe, sei allerdings die Substanz Bevacizumab (Avastin) eine sinnvolle Therapiealternative gewesen. Hierzu habe es sehr positiv aussehende Daten aus Phase-II-Studien gegeben, die eine sehr vielversprechende Wirksamkeit beim rezidierten Glioblastom nahelegten. Phase-III-Studien hätten aber noch nicht vorgelegen. Die genannte Behandlung wäre beim Versicherten eine nicht zugelassene Therapieoption gewesen, die vielerorts im Rahmen individueller Heilversuche beantragt und angewendet worden sei. Insgesamt hätten seinerzeit zwar (noch) Therapieoptionen zur Verfügung gestanden; jedoch habe für keine dieser Therapieoptionen ein eindeutiger Wirksamkeitsnachweis vorgelegen. Insofern könne der Versicherte im Hinblick auf die Behandlung mit wirksamkeitsbewiesenen Therapien als austherapiert gelten. Die bisher vorliegenden Daten zur Behandlung des Glioblastoms mit autologen, mit Tumormaterial beladenen dendritischen Zellen erlaubten keine Aussage zur Wirksamkeit dieser Behandlung. Es gebe bisher nur Berichte aus Fallserien (Phase-I- und Phase-II-Studien) mit nach Ansicht der Autoren vielversprechenden klinischen Verläufen in diesen nicht kontrollierten Fallserien. Eine wissenschaftlich begründete Aussage zur Wirksamkeit oder Unwirksamkeit der Behandlungsmethode könne auf der Grundlage der genannten Daten nicht getroffen werden. Daher werde seit Jahren eine Phase-III-Studie zur Impfung mit dendritischen Zellen durch die Firma N.-W.-B. (DCVax-Behandlung) durchgeführt, aktuell beim neu diagnostizierten Glioblastom. Diese, mittlerweile abgebrochene, Studie sei im Jahr 2011 aber noch nicht geöffnet gewesen; der Versicherte hätte an ihr nicht teilnehmen können. Die Phase-II-Daten, die Grundlage der Phase-III-Studie gewesen seien, seien bislang nicht veröffentlicht. Das P.-E.-Institut habe eine aus formalen Gründen für die Durchführung der Studie erforderliche Herstellungsgenehmigung erteilt. Das I. habe der DCVax-Behandlung einen Status 4 vergeben; das seien Methoden oder Leistungen, bei denen die mit der Anfrage übermittelten Informationen i.S.d. Verfahrens nach § 6 Abs. 2 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntG) unplausibel oder nicht nachvollziehbar seien. Basierend auf positiven Daten einer randomisierten Phase-II-Studie zum Nutzen einer Multipeptidvaccine, beladen auf dendritischen Zellen (ICT-107) in der Primärtherapie von Patienten mit Glioblastomen werde aktuell eine randomisierte Phase-III-Studie konzipiert. Für den Erfolg einer Impfstrategie, ob mit oder ohne autologe dendritische Zellen, sei die Auswahl der relevanten Antigene essentiell. Soweit bekannt, seien für die Behandlung des Versicherten keine rational ermittelten und validierten Antigene zur Beladung auf autologe dendritische Zellen verwendet worden. Für die Herstellung dendritischer Zellen existierten keine allgemein etablierten Protokolle, weshalb es nicht ohne Weiteres möglich sei, die Ergebnisse eines Labors bzw. einer Firma mit anderen Ergebnissen zu vergleichen. Die einschlägigen Daten der Praxis seien nicht zugänglich bzw. nicht erhoben worden. Dr. N. sei Co-Autor zweier Veröffentlichungen, in denen bestimmte Phänomene im Zusammenhang mit dendritischen Zellen beschrieben würden, allerdings in vitro; daraus könnten Wirksamkeitsindizien nicht abgeleitet werden. Als einziger immuntherapeutischer Wirkstoff auf der Basis einer dendritischen Zellvaccine verfüge Sipuleucel-T über einen positiven Wirksamkeitsnachweis beim Prostatakarzinom aus einer Phase-III-Studie; die Studie habe bei der Behandlung des Versicherten aber noch nicht vorgelegen. Die im September 2013 erfolgte Zulassung durch die EMA sei im Juni 2015 widerrufen worden; die

Gründe hierfür seien nicht bekannt. Generell könne nicht ohne Weiteres von der Behandlung eines Tumors auf die Behandlung eines anderen Tumors rückgeschlossen werden; das gelte für die gesamte Onkologie. Für immuntherapeutische Ansätze, etwa mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, die in den letzten Monaten und Jahren große Aufmerksamkeit erfahren hätten und bei bestimmten Tumorarten (z.B. Melanom und Lungenkrebs) eine beeindruckende Wirkung zeigten, sei dies sogar spezifisch festzustellen. Für diese Immuntherapeutika sei der Wirksamkeitsnachweis bei anderen Tumorarten nicht gelungen. Belastbare Daten für Glioblastome fehlten. Das Gehirn sei aber immunologisch gesehen - wobei die dendritische Zelltherapie auf immunologischen Prinzipien beruhe - ein ganz besonderes Organ mit einem besonders immununterdrückenden Gewebeumfeld. Das erkläre, weshalb Erkenntnisse aus Immuntherapien außerhalb des Gehirns keinesfalls ohne Weiteres auf das Gehirn übertragen werden könnten. Zusammenfassend könne daher nicht konstatiert werden, dass für die beim Versicherten durchgeführte Immuntherapie mit dendritischen Zellen eine nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf bestanden habe.

Die Klägerin hat hierzu vorgetragen, aus Phase-I- und Phase-II-Studien könnten durchaus Aussagen zur Wirksamkeit einer Behandlungsmethode gewonnen werden. Vorliegend komme es auch nicht auf einen Wirksamkeitsnachweis an. Für die grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungskatalogs genüßten (bloße) Indizien für eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Dr. N. verfüge über eine von der zuständigen Verwaltungsbehörde erteilte Erlaubnis für die Herstellung dendritischer Zellen. Diese hätten eine hohe, dem derzeitigen Erkenntnisstand entsprechende Qualität.

Die Klägerin hat außerdem die (weitere) Stellungnahme des Dr. N. vom 23.02.2016 vorgelegt. Darin heißt es u.a., für die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei Glioblastom gebe es (wie bereits ausgeführt und auch von Prof. Dr. W. bestätigt worden sei) Phase-I- und Phase-II-Studien. Bei Phase-I-Studien werde die Zytotoxizität, also die Verträglichkeit einer Behandlung, ermittelt. Die potentielle Wirksamkeit der Behandlung werde sodann in der Phase-II-Studie analysiert. Zu Beginn der Behandlung des Versicherten hätten solche Daten in diversen Publikationen vorgelegen. Erst auf der Grundlage dieser Erkenntnisse, dass nämlich eine potentielle Wirksamkeit bestehe, hätten Ethikkommissionen mittlerweile der Durchführung einer randomisierten Phase-II- oder Phase-III-Studie zugestimmt. Zudem seien nicht alle Biostatistiker der Auffassung, es seien große randomisierte Studie notwendig. Der Vergleich randomisierter Studien und Beobachtungsstudien habe nahezu identische Ergebnisse gezeigt. Die Beklagte habe die Kosten der Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei Glioblastom in Einzelfallentscheidungen übernommen, hierzu gebe es auch entsprechende Gerichtsentscheidungen (von Verwaltungs- und Zivilgerichten). Über die generelle Herstellung dendritischer Zellen aus autologen Monozyten bestehe ein weltweiter Konsens, wenngleich es zutrefte, dass es hinsichtlich der zusätzlichen Aktivierung und bezüglich des "Primings" (autologe Tumorzellen, spezifische Peptide, RNA) Unterschiede gebe. Jedoch habe für jede der Primingmethoden eine Wirksamkeit nachgewiesen werden können.

Die Beklagte hat abschließend das MDK-Gutachten des PD Dr. T. vom 07.06.2016 vorgelegt. Darin ist u.a. ausgeführt, hinsichtlich der Therapiealternativen sei bereits auf die Wirkstoffgruppe der Nitrosoharnstoffe verwiesen worden; Prof. Dr. W. habe dies bestätigt. Nach der einschlägigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sei im Rezidiv des Glioblastoms keine Standardtherapie definiert; auf individueller Basis solle die Indikation zur Reoperation, Chemotherapie oder erneuter Strahlentherapie geprüft werden. Nitrosoharnstoffe (hier zur palliativen Behandlung) seien in zahlreichen klinischen Studien untersucht worden, darunter auch Phase-III-Studien bei Patienten mit Glioblastom-Rezidiv. Ein abschließender, definitiver Wirksamkeitsnachweis für diese Substanzgruppe sei aber nicht zu belegen. Nach der einschlägigen Rechtsprechung sei notwendig, dass eine auf Indizien gestützte Aussicht auf einen über die palliative Standardtherapie hinausreichenden Erfolg bestehe (BVerfG, Beschluss vom 26.02.2013, - [1 BvR 2045/12](#) -, in juris); dabei müsse es sich um einen kurativen Behandlungserfolg handeln (LSG Baden-Württemberg, Urteil vom 24.06.2014, - [L 11 KR 3597/13](#) -, in juris). Dies sei hinsichtlich der dendritischen Zelltherapie nicht der Fall. Insoweit werde der Einschätzung des Prof. Dr. W. ebenfalls zugestimmt. Dr. N. habe auf zwei wissenschaftliche Arbeiten - Konferenzbeiträge - aus den Jahren 2007 und 2011 verwiesen. In einem Beitrag werde über 21 Patienten (ohne Vergleichsgruppe) berichtet. Das mediane Gesamtüberleben nach dendritischer Zelltherapie habe 10 Monate betragen. Im Abstract 2011 würden die Ergebnisse von 37 Patienten (ohne Vergleichsgruppe) vorgestellt. Das mediane Gesamtüberleben habe 3 Monate (dendritische Zelltherapie) bzw. 10 Monate (dendritische Zelltherapie und Newcastle Disease Virus) betragen. Aus beiden Publikationen gehe nicht hervor, dass es sich um prospektive klinische Studien gehandelt habe. Das deute darauf hin, dass es sich um retrospektive Auswertungen von Fallserien handle mit den damit verbundenen erheblichen methodischen Einschränkungen (etwa hinsichtlich klar definierter Einschlusskriterien, lückenloser Dokumentation, unabhängiger Referenzradiologie, Einbindung einer Ethikkommission); deswegen hätten retrospektive Studien bzw. Fallsammlungen im Zusammenhang mit der Arzneimittelzulassung keinen Stellenwert. Ein Konferenzbeitrag entspreche in seiner wissenschaftlichen Aussagekraft auch nicht der Vollpublikation in einer Fachzeitschrift. Konferenzbeiträge würden nur orientierend gesichtet und nicht fundiert überprüft, ein stringentes externes Begutachtungsverfahren finde insoweit nicht statt. Die genannten Konferenzbeiträge seien bislang offenbar nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht worden. Insgesamt genüßten die vorliegenden Ergebnisse aus wissenschaftlich-methodischer Sicht, um von einer zusätzlichen Wirksamkeit - oder, wie vom BVerfG gefordert, gar von einem kurativen Behandlungserfolg - der dendritischen Zelltherapie auszugehen. Das folge außer aus dem retrospektiven, nicht vergleichenden Studiendesign der genannten (beiden) Arbeiten daraus, dass sie bisher in keiner wissenschaftlichen Vollpublikation erschienen seien. Die dendritische Zelltherapie werde in der einschlägigen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Dezember 2014) auch nicht angeführt.

Die Beteiligten haben sich mit einer Senatsentscheidung ohne mündliche Verhandlung gemäß [§§ 153 Abs. 1, 124 Abs. 2 SGG](#) einverstanden erklärt.

Wegen der weiteren Einzelheiten des Sachverhalts und des Vorbringens der Beteiligten wird auf deren Schriftsätze sowie die Akten der Beklagten, des SG und des Senats Bezug genommen.

Entscheidungsgründe:

Im Einverständnis der Beteiligten entscheidet der Senat ohne mündliche Verhandlung ([§§ 153 Abs. 1, 124 Abs. 2 SGG](#)).

I. Die Berufung der Klägerin ist gem. [§§ 143, 144 Abs. 1 SGG](#) statthaft. Streitgegenstand des Klage- und des Berufungsverfahrens ist die Erstattung der Aufwendungen, die dem Versicherten für die privatärztlich erbrachte, ambulante Behandlung seiner Krebserkrankung durch eine Immuntherapie mit dendritischen Zellen entstanden sind. Die Kosten, die dem Versicherten hierfür (zzgl. Kosten für Krankentransporte) in Rechnung gestellt worden sind, belaufen sich auf insgesamt 8.161,91 EUR. Der Beschwerdewert des [§ 144 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGG](#) (750

EUR) ist damit überschritten. Die Berufung ist form- und fristgerecht eingelegt worden und daher auch im Übrigen gem. [§ 151 SGG](#) zulässig. Die Klägerin macht den Erstattungsanspruch zulässigerweise mit der kombinierten Anfechtungs- und Leistungsklage geltend ([§ 54 Abs. 1 und 4 SGG](#)). Sie ist hierfür gemäß [§ 56 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 Sozialgesetzbuch Erstes Buch \(SGB I\)](#) als Sonderrechtsnachfolgerin des Versicherten (als mit ihm zur Zeit seines Todes in einem gemeinsamen Haushalt lebende Ehegattin) prozessführungsbefugt. Da der Erstattungsanspruch über mehrere Zeitabschnitte selbst beschaffte Leistungen zum Gegenstand hat, stellt er (in jedem Fall) einen Anspruch auf laufende Geldleistungen i.S.d. [§ 56 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 SGB I](#) dar (dazu Bundessozialgericht (BSG), Urteil vom 03.07.2012, - [B 1 KR 6/11 R](#) -, in juris).

II. Die Berufung der Klägerin ist auch begründet. Die Klägerin hat Anspruch auf Erstattung der Kosten für die Behandlung des rezidierten Glioblastoms des Versicherten durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen.

1.) Rechtsgrundlage des geltend gemachten Erstattungsanspruchs ist [§ 13 Abs. 3 Satz 1 SGB V](#). Die Vorschrift bestimmt: Konnte die Krankenkasse eine unaufschiebbare Leistung nicht rechtzeitig erbringen oder hat sie eine Leistung zu Unrecht abgelehnt und sind dadurch Versicherten für die selbst beschaffte Leistung Kosten entstanden, sind diese von der Krankenkasse in der entstandenen Höhe zu erstatten, soweit die Leistung notwendig war. Das Gesetz sieht damit in Ergänzung des Sachleistungssystems der GKV ([§ 2 Abs. 2 Satz 1 SGB V](#)) ausnahmsweise Kostenerstattung vor, wenn der Versicherte sich eine Leistung auf eigene Kosten selbst beschaffen musste, weil sie von der Krankenkasse als Sachleistung wegen eines Mangels im Versorgungssystem nicht oder nicht in der gebotenen Zeit zur Verfügung gestellt worden ist (vgl. etwa BSG, Urteil vom 02.11.2007, - [B 1 KR 14/07 R](#) -; Urteil vom 14.12.2006, - [B 1 KR 8/06 R](#) -, beide in juris). Der Kostenerstattungsanspruch aus [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) (1. und 2. Alt.) SGB V reicht daher nicht weiter als ein entsprechender Sachleistungsanspruch des Versicherten gegen seine Krankenkasse (etwa auf Krankenbehandlung nach [§ 27 SGB V](#)). Die Krankenkasse muss Aufwendungen des Versicherten nur erstatten, wenn die selbst beschaffte Leistung (nach Maßgabe des im Zeitpunkt der Leistungserbringung geltenden Rechts, BSG, Urteil vom 08.03.1995, - [1 RK 8/94](#) -, in juris) ihrer Art nach oder allgem. von den Krankenkassen als Sachleistung zu erbringen ist oder nur deswegen nicht erbracht werden kann, weil ein Systemversagen die Erfüllung des Leistungsanspruchs im Wege der Sachleistung gerade ausschließt (BSG, Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) - m.w.N., in juris). Die Selbstbeschaffung der Leistung muss außerdem zu einer (zivil-) rechtlich wirksamen Kostenlast des Versicherten geführt haben. Daran kann es insbesondere bei Verstößen gegen das einschlägige öffentlich-rechtliche Preisrecht fehlen (vgl. etwa BSG, Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) - zur Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) und zum Preisrecht für Krankenhausleistungen; auch etwa jurisPK-SGB V Schlegel/Voelzke, § 33 Rdnr. 49).

Der regelmäßig im Vordergrund stehende Erstattungstatbestand des [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 2. Alt. SGB V (rechtswidrige Leistungsablehnung) setzt die rechtswidrige Ablehnung der Leistung durch die Krankenkasse und außerdem einen Ursachenzusammenhang zwischen der rechtswidrigen Leistungsablehnung und der dem Versicherten durch die Selbstbeschaffung der Leistung entstandenen Kostenlast voraus. Dieser Ursachenzusammenhang fehlt, wenn die Krankenkasse vor Inanspruchnahme bzw. Beschaffung der Leistung mit dem Leistungsbegehren nicht befasst wurde, obwohl dies möglich gewesen wäre (BSG, Urteil vom 30.06.2009, - [B 1 KR 5/09 R](#) -, in juris; vgl. auch [§ 19 Abs. 1 Satz 1 SGB IV](#) sowie ab 01.01.2013 die Beschleunigungsvorschrift in [§ 13 Abs. 3a SGB V](#)) oder wenn der Versicherte sich unabhängig davon, wie die Entscheidung der Krankenkasse ausfällt, von vornherein auf eine bestimmte Art der Krankenbehandlung durch einen bestimmten Leistungserbringer festgelegt hat und fest entschlossen ist, sich die Leistung selbst dann zu beschaffen, wenn die Krankenkasse den Antrag ablehnen sollte. Das mit einer Entscheidung der Krankenkasse abzuschließende Verwaltungsverfahren stellt weder einen "Formalismus" in dem Sinne dar, dass es ganz entbehrlich ist, noch in dem Sinne, dass es zwar durchlaufen werden muss, aber der Versicherte nicht gehalten ist, die Entscheidung der Krankenkasse in seine eigene Entscheidung inhaltlich einzubeziehen, sondern den Abschluss des Verwaltungsverfahrens nur "formal" abwarten muss, jedoch schon vorbereitende Schritte einleiten darf, die Ausdruck seiner Entschlossenheit sind, sich die Leistung in jedem Fall endgültig zu verschaffen. [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 2. Alt. SGB V will dem Versicherten einerseits die Möglichkeit eröffnen, sich eine von der Krankenkasse geschuldete, aber als Sachleistung nicht erhältliche Behandlung selbst zu beschaffen, andererseits jedoch die Befolgung des Sachleistungsgrundsatzes dadurch absichern, dass eine Kostenerstattung nur erfolgt, wenn tatsächlich eine Versorgungslücke festgestellt wird. Diese Feststellung zu treffen, ist nicht Sache des Versicherten, sondern der Krankenkasse. Nur sie hat in der Regel einen vollständigen Überblick über die rechtlichen Rahmenbedingungen und die vorhandenen Versorgungsstrukturen und kann mit Hilfe dieser Informationen zuverlässig beurteilen, ob die begehrte Behandlung überhaupt zu den Leistungen der GKV gehört und wenn ja, wie sie in dem bestehenden Versorgungssystem realisiert werden kann. Eine vorherige Prüfung durch die Krankenkasse, verbunden mit der Möglichkeit einer Beratung des Versicherten, ist sachgerecht; sie liegt gerade auch im eigenen Interesse des Versicherten, weil sie ihn von dem Risiko entlastet, die Behandlungskosten gegebenenfalls selbst tragen zu müssen, wenn ein zur Erstattungspflicht führender Ausnahmestatbestand nicht vorliegt (so: BSG, Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) - m.w.N., in juris). Dem steht nicht entgegen, dass [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 2. Alt. SGB V nach der Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG; Beschluss vom 19.03.2009, - [1 BvR 316/09](#) -, in juris) nicht in der Weise ausgelegt werden darf, dass er für einen bestehenden Leistungsanspruch die Funktion eines anspruchvernichtenden Tatbestands entwickelt.

Der Erstattungstatbestand des [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V (unaufschiebbare Leistung) setzt voraus, dass die beantragte Leistung im Zeitpunkt ihrer tatsächlichen Erbringung so dringlich ist, dass aus medizinischer Sicht keine Möglichkeit eines nennenswerten Aufschubes mehr besteht, um vor der Beschaffung die Entscheidung der Krankenkasse abzuwarten. Ein Zuwarten darf dem Versicherten aus medizinischen Gründen nicht mehr zumutbar sein, weil der angestrebte Behandlungserfolg zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr eintreten kann oder z.B. wegen der Intensität der Schmerzen ein auch nur vorübergehendes weiteres Zuwarten nicht mehr zuzumuten ist. Es kommt nicht (mehr) darauf an, ob es dem Versicherten - aus medizinischen oder anderen Gründen - nicht möglich oder nicht zuzumuten war, vor der Beschaffung die Krankenkasse einzuschalten; die gegenteilige Rechtsprechung hat das BSG im Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) -, in juris) aufgegeben. Unaufschiebbare kann auch eine zunächst nicht eilbedürftige Behandlung werden, wenn der Versicherte mit der Ausführung so lange wartet, bis die Leistung zwingend erbracht werden muss, um den mit ihr angestrebten Erfolg noch zu erreichen oder um sicherzustellen, dass er noch innerhalb eines therapeutischen Zeitfensters die benötigte Behandlung erhalten wird. Dies gilt umso mehr, wenn der Beschaffungsvorgang aus der Natur der Sache heraus eines längeren zeitlichen Vorlaufs bedarf und der Zeitpunkt der Entscheidung der Krankenkasse nicht abzusehen ist. [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V erfasst auch die Fälle, in denen der Versicherte zunächst einen Antrag bei der Krankenkasse stellte, aber wegen Unaufschiebbarkeit deren Entscheidung nicht mehr abwarten konnte (BSG, Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) - m.w.N., in juris). Liegt hingegen nicht nur ein Eilfall in diesem Sinne, sondern (sogar) ein (medizinischer) Notfall i.S.d. [§ 76 Abs. 1 Satz 2 SGB V](#) vor, muss also ein unvermittelt aufgetretener Behandlungsbedarf sofort befriedigt werden, ist der Erstattungstatbestand des [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V nicht einschlägig, sondern ausgeschlossen. Der

Leistungserbringer erhält seine Vergütung für Notfallleistungen nicht vom (erstattungsberechtigten) Versicherten, sondern bei ambulanter Leistungserbringung von der Kassenärztlichen Vereinigung (aus der Gesamtvergütung, [§ 85 SGB V](#)) und bei stationärer Leistungserbringung von der Krankenkasse. Der Erstattungstatbestand des [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V kann daher (gerade) auch dann erfüllt sein, wenn zwischen der erstmaligen Anfrage des Versicherten bei einem Behandler, einer etwaigen Voruntersuchung und dem eigentlichen Behandlungsbeginn längere (Warte-)Zeiten, ggf. auch mehrere Wochen, verstreichen (auch dazu: BSG, Urteil vom 08.09.2015, - [B 1 KR 14/14 R](#) -, in juris). Auch bei Vorliegen einer unaufschiebbaren Leistung i.S.d. [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V ist aber notwendig, dass die selbst beschaffte Leistung zu den von der GKV als Sachleistung zu gewährenden Leistungen (zu ihrem Leistungskatalog) gehört (BSG; Urteil vom 08.09.2015, [a.a.O.](#)).

2.) Davon ausgehend kann die Klägerin die Erstattung der Aufwendungen beanspruchen, die dem Versicherten für die Behandlung seiner Krebserkrankung durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen entstanden sind. Ob eine unaufschiebbare Leistung i.S.d. [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 1. Alt. SGB V vorgelegen hat, kann der Senat offen lassen. Denn es sind die Voraussetzungen des Erstattungsanspruchs in [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 2. Alt. SGB V erfüllt. Die Beklagte hat die Gewährung der streitigen Krebsbehandlung zu Unrecht abgelehnt.

a) Der Versicherte hat den in [§ 13 Abs. 3 Satz 1](#) 2. Alt. SGB V vorgeschriebenen Beschaffungsweg eingehalten. Er hat die Gewährung der Immuntherapie mit dendritischen Zellen zunächst (über Prof. Dr. W.) am 18.05.2011 bei der Beklagten beantragt und sich diese Behandlungsleistung erst nach Ablehnung des Leistungsantrags mit Bescheid vom 26.05.2011 während der Zeit vom 10.06.2011 bis 16.06.2011 bzw. vom 01.07.2011 bis 07.07.2011 als privatärztliche Leistung selbst beschafft. Er ist auf die Inanspruchnahme dieser Behandlung auch nicht von vornherein (vor Ergehen der Ablehnungsentscheidung der Beklagten) festgelegt gewesen.

b) Die Immuntherapie mit dendritischen Zellen zur Behandlung des (rezidierten) Glioblastoms kann als ambulante ärztliche Behandlungsleistung zu Lasten der GKV (unstreitig) nur nach Maßgabe der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungskatalogs - bzw. seit 01.01.2012 nach Maßgabe des [§ 2 Abs. 1a SGB V](#) - erbracht werden, da der GBA die gemäß [§ 135 Abs. 1 SGB V](#) notwendige und hier auch nicht entbehrliche positive Empfehlung für diese (neue) Behandlungsmethode nicht abgegeben hat. Er hat die Behandlungsmethode aber - anders etwa als die (von der hier streitigen Therapie zu unterscheidende) aktiv-spezifische Immuntherapie mit antologer Tumorzellvakzine (vgl. jetzt: Anlage II Nr. 29 Method-RL) - durch Richtlinienentscheidung auch nicht ausdrücklich aus dem Leistungskatalog der GKV ausgeschlossen, so dass eine Anspruchsbegründung aufgrund grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungskatalogs bzw. nach [§ 2 Abs. 1a SGB V](#) statthaft ist (dazu auch Senatsurteil vom 18.03.2015, [a.a.O.](#) m.w.N. und Senatsurteil vom 27.07.2016, - [L 5 KR 4217/14](#) -, in juris). Die Voraussetzungen für die Leistungsgewährung in grundrechtsorientierter Auslegung des Leistungskatalogs sind nach Auffassung des Senats im Fall des Versicherten auch erfüllt gewesen.

In seinem grundlegenden Beschluss vom 06.12.2005 (- [B 1 BvR 347/98](#) -, in juris) hat es das BVerfG für mit dem Grundrecht aus [Art. 2 Abs. 1](#) Grundgesetz (GG) in Verbindung mit dem Sozialstaatsprinzip und mit der objektiv-rechtlichen Schutzpflicht des Staates für das Leben aus [Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG](#) nicht vereinbar erklärt, einen gesetzlich Krankenversicherten, für dessen lebensbedrohliche oder regelmäßig tödliche Erkrankung eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung steht, von der Leistung einer von ihm gewählten, ärztlich angewandten Behandlungsmethode auszuschließen, wenn diese Behandlungsmethode eine nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf verspricht (BVerfG, a.a.O. Rdnr. 64). Die zu einem solchen Ergebnis führende Auslegung der leistungsrechtlichen Vorschriften des Krankenversicherungsrechts ist in der extremen Situation krankheitsbedingter Lebensgefahr (im vom BVerfG entschiedenen Fall durch die Duchenne'sche Muskeldystrophie) verfassungswidrig. Übernimmt der Staat mit dem System der gesetzlichen Krankenversicherung Verantwortung für Leben und körperliche Unversehrtheit der Versicherten, so gehört die Vorsorge in Fällen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung unter den genannten Voraussetzungen zum Kernbereich der Leistungspflicht und der von [Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG](#) geforderten Mindestversorgung (BVerfG, a.a.O., Rdnr. 65). Das BSG hat diese verfassungsgerichtlichen Vorgaben seiner Rechtsprechung zugrunde gelegt und näher konkretisiert. Danach - so etwa BSG, Urteil vom 07.11.2006 - [B 1 KR 24/06 R](#) -; Urteil vom 04.04.2006 - [B 1 KR 7/05 R](#) -, beide in juris, - verstößt die Leistungsverweigerung der Krankenkasse unter Berufung darauf, eine bestimmte neue ärztliche Behandlungsmethode sei im Rahmen der GKV ausgeschlossen, weil der zuständige GBA diese noch nicht anerkannt oder sie sich zumindest in der Praxis und in der medizinischen Fachdiskussion noch nicht durchgesetzt habe, gegen das Grundgesetz, wenn folgende drei Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind: Es liegt (1.) eine lebensbedrohliche oder regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung oder eine zumindest wertungsmäßig damit vergleichbare Krankheit (BSG, Urteil vom 16.12.2008, - [B 1 KR 3/07 KR R](#) -; Übersicht etwa bei BSG, Urteil vom 05.05.2009, - [B 1 KR 15/08 R](#) -, alle in juris) vor. Für diese Krankheit steht (2.) eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung nicht zur Verfügung. Beim Versicherten besteht (3.) hinsichtlich der ärztlich angewandten (neuen, nicht allgemein anerkannten) Behandlungsmethode eine auf Indizien gestützte nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf. Es muss eine durch nahe Lebensgefahr gekennzeichnete individuelle Notlage gegeben sein (vgl. insoweit auch BVerfG, Beschluss vom 10.11.2015, - [1 BvR 2056/12](#) - und vom 26.03.2014, - [1 BvR 2415/13](#) -, beide in juris), wobei das BVerfG es in einer speziellen Situation (Apharesebehandlung in einem besonderen Fall) hat ausreichen lassen, dass die Erkrankung voraussichtlich erst in einigen Jahren zum Tod führt (BVerfG, Beschluss vom 06.02.2007, - [1 BvR 3101/06](#) -, in juris; zu alledem auch Senatsurteile vom 18.03.2015, - [L 5 KR 3861/12](#) - und vom 27.07.2016, - [L 5 KR 442/16](#) -, beide in juris).

Bei dem Versicherten hat mit dem rezidierten Glioblastom (unstreitig) eine regelmäßig tödlich verlaufende Erkrankung vorgelegen; der Versicherte ist an dieser Erkrankung auch verstorben. Der Versicherte hat sich bei Aufnahme der Immuntherapie mit dendritischen Zellen (ebenfalls unstreitig) in einer durch nahe Lebensgefahr gekennzeichneten individuellen Notlage befunden. Eine allgemein anerkannte, medizinischem Standard entsprechende Behandlung hat nicht mehr zur Verfügung gestanden. Der Senat entnimmt das in erster Linie dem Gutachten des Prof. Dr. W. vom 15.12.2015, der den Versicherten letztendlich für "austherapiert" erachtet hat, ungeachtet dessen, dass man noch eine (erneute) chemotherapeutische Behandlung hätte versuchen können. Dabei hätte es sich auch nach Auffassung des Prof. Dr. W. aber nur um einen individuellen Heilversuch gehandelt. Auch der MDK vertritt der Sache nach keine abweichende Auffassung. Im MDK-Gutachten vom 10.11.2011 hat Dr. Dr. E. zwar beim Versicherten noch nicht angewandte Chemotherapieprotokolle benannt, jedoch einen evidenzbasierten Nutzen dieser Protokolle nicht bestimmen können und den Versicherten im Ergebnis auf diese Behandlungsoption - Fortsetzung der Chemotherapie - (doch) nicht verweisen wollen. Dabei fällt ins Gewicht, dass der Versicherte an einem (bereits) rezidierten und (u.a.) chemotherapeutisch behandelten Glioblastom gelitten hat und - so Prof. Dr. W. im Gutachten vom 15.12.2015 - der MGM-Promotor nicht als methyliert gemessen worden ist, was einer (erneuten) Chemotherapie nur geringe Erfolgsaussichten eröffnet hat. Auch Dr. Dr. E. hat im MDK-Gutachten vom 10.11.2011 hervorgehoben, dass das Glioblastom besonders im Rezidiv äußerst schwierig zu

behandeln ist.

Die Beteiligten streiten im Kern darüber, ob für die beim Versicherten durchgeführte Immuntherapie mit dendritischen Zellen eine auf Indizien gestützte nicht ganz fern liegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf bestanden hat. Das ist nach Auffassung des Senats der Fall gewesen. Der Senat entscheidet insoweit über eine Rechtsfrage, für deren Beantwortung er sich auf die Feststellungen der ärztlichen Sachverständigen stützt.

Die Anforderungen an das für die grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungskatalogs vielfach - so auch hier - im Vordergrund stehende Merkmal der indiziengestützten nicht ganz fern liegenden Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf (dazu näher, insbesondere zur abstrakten und konkret-individuellen Prüfung und Abwägung von Risiken und Nutzen der Behandlungsmethode, BSG, Urteil vom 02.09.2014, - [B 1 KR 4/13 R](#) -, in juris Rdnr. 16) dürfen nicht (gänzlich) aufgelöst werden. Das subjektive Empfinden des Versicherten, ggf. auch gestützt durch die entsprechende Einschätzung oder Empfehlung behandelnder Ärzte oder deren Erfahrungen bei Behandlungen der in Rede stehenden Art im Einzelfall, genügt für sich allein genommen regelmäßig nicht (vgl. dazu auch etwa BSG, Urteil vom 07.11.2006, - [B 1 KR 24/06 R](#) -, in juris Rdnr. 32 f.; Senatsurteil vom 27.07.2016, - [L 5 KR 442/16](#) -, in juris). Rein experimentelle Behandlungsmethoden, die nicht durch hinreichende Indizien gestützt sind, muss die GKV auch nach Maßgabe der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungskatalogs (bzw. des [§ 2 Abs. 1a SGB V](#)) nicht gewähren (BSG, Urteil vom 07.05.2013, - [B 1 KR 26/12 R](#) -, in juris Rdnr. 21). Außerdem dürfen den Versicherten nicht die im Krankenversicherungsrecht vorgesehenen Schutzmechanismen entzogen werden. Das Vorliegen indiziengestützter Erfolgsaussichten der in Rede stehenden Behandlungsmethode ist daher nach den Regeln der ärztlichen Kunst zu beurteilen (BSG, Urteil vom 07.05.2013, [a.a.O.](#), auch zum Arztvorbehalt des [§ 15 SGB V](#)).

Die Anforderungen an das Merkmal der indiziengestützten nicht ganz fern liegenden Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf dürfen im Einzelfall aber auch nicht überspannt werden. Hierzu neigt der MDK nach den Erfahrungen des Senats tendenziell, etwa durch das Verlangen eines Wirksamkeits- und Nutznachweises durch evidenzbasierte Studien (vgl. etwa Senatsurteil vom 19.03.2014, - [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris: Behandlung des Schleimhautmelanoms durch Immuntherapie mit dendritischen Zellen; auch BSG, Urteil vom 02.09.2014, - [B 1 KR 4/13 R](#) - in juris Rdnr. 16). Im Unterschied zur Anwendung von Arzneimitteln im Off-Label-Use (dazu BSG, Urteil vom 03.07.2012, - [B 1 KR 25/11 R](#) -; Urteil vom 08.11.2011, - [B 1 KR 19/10 R](#) -, beide in juris) genügen nämlich schon (Wirksamkeits-)Indizien. Solche Indizien können sich auch außerhalb von Studien oder vergleichbaren Erkenntnisquellen oder von Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften finden. Das BVerfG (Beschluss vom 06.12.2005, - [1 BvR 347/98](#) -, in juris) hat als (so BVerfG a.a.O.) "Hinweise" auf einen individuellen Wirkungszusammenhang etwa einen Vergleich des Gesundheitszustands des Versicherten mit dem Zustand anderer, in gleicher Weise erkrankter, aber nicht mit der in Frage stehenden Methode behandelter Personen sowie auch mit dem solcher Personen, die bereits auf diese Weise behandelt wurden oder behandelt werden, angeführt, wobei derartige Erfahrungen insbesondere bei einer länger andauernden Behandlung Folgerungen für die Wirksamkeit der Behandlung erlauben können. Auch der fachlichen Einschätzung der Wirksamkeit der Methode im konkreten Einzelfall durch die Ärzte des Erkrankten, die die Symptome seiner Krankheit behandeln, kommt nach der Rechtsprechung des BVerfG Bedeutung zu und es können sich "Hinweise" auf die Eignung der im Streit befindlichen Behandlung auch aus der wissenschaftlichen Diskussion ergeben (so: BVerfG, Beschl. v. 06.12.2005, - [1 BvR 347/98](#) -, in juris Rdnr. 66; auch BVerfG, Beschluss vom 10.11.2015, - [1 BvR 2056/12](#) -, in juris Rdnr. 14). Davon ausgehend hat das BSG etwa Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten und Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Urteil vom 04.02.2006, - [B 1 KR 7/05 R](#) -, in juris) oder Verlaufsbeobachtungen an Hand von 126 operierten Menschen, unterstützt durch Parallelbeobachtungen im Rahmen von Tierversuchen und untermauert durch wissenschaftliche Erklärungsmodelle (Urteil vom 02.09.2014, - [B 1 KR 4/13 R](#) -, in juris) für geeignete Indizien erachtet, um das Bestehen von mehr als bloß ganz entfernt (fern) liegenden Aussichten auf eine spürbar(e) positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf durch eine Therapie nach den Regeln der ärztlichen Kunst zu begründen (Urteil vom 02.09.2014, [a.a.O.](#)). Steht bei lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen bzw. wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung eine nach allgemeinem Standard anerkannte Behandlungsmethode generell nicht zur Verfügung oder scheidet sie im konkreten Einzelfall (nachgewiesenermaßen) aus, sind schließlich Differenzierungen im Sinne der Geltung abgestufter Evidenzgrade nach dem Grundsatz vorzunehmen: je schwerwiegender die Erkrankung und hoffnungsloser die Situation, desto geringere Anforderungen an die ernsthaften "Hinweise" auf einen nicht ganz entfernt liegenden Behandlungserfolg (vgl. ebenfalls etwa BSG, Urteil vom 02.09.2014, [a.a.O.](#), Rdnr. 17).

Der nicht ganz entfernt liegende "Behandlungserfolg" der Alternativbehandlung muss auch bei Versicherten, die sich schulmedizinisch betrachtet in einer Palliativsituation befinden, keinen kurativen Behandlungsverfolg in dem Sinne darstellen, dass die nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung als Wiederherstellung der Gesundheit (restitutio ad integrum) bestehen und die Alternativbehandlung hierauf gerichtet sein und mit diesem Anspruch auftreten müsste. Der Rechtsprechung des BVerfG ist eine Einschränkung der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungskatalogs dieser Art, wovon aber offenbar der MDK im Gutachten des PD Dr. T. vom 07.06.2016 im Hinblick auf das Urteil des LSG Baden-Württemberg vom 24.06.2014 (- [L 11 KR 3597/13](#) -, in juris) ausgeht, nicht zu entnehmen. Eine solche Einschränkung würde die aus [Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG](#) folgende Pflicht der GKV zum Schutz von Leben und Gesundheit der Versicherten auch unzulässig verkürzen, zumal in den Fallgestaltungen, in denen die grundrechtsorientierte Auslegung des Leistungskatalogs in Betracht kommt, eine Heilungsaussicht im vorstehend beschriebenen Sinne der Kuration (als restitutio ad integrum) vielfach nicht (mehr) besteht. Das BVerfG hat die Fälle der (nicht ganz fern liegenden) Aussicht auf Heilung und der (nicht ganz fern liegenden) Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf mit der Wendung "oder" alternativ nebeneinander gestellt und mit der Wendung "wenigstens" (zusätzlich) zum Ausdruck gebracht, dass es bei der zweiten Alternative "spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf" nicht wie bei der ersten Alternative um "Heilung" gehen muss (vgl. etwa BVerfG, Beschluss vom 06.12.2005, - [1 BvR 347/98](#) -, in juris Rdnr. 64). Aus dem Beschluss des BVerfG vom 26.02.2013 (- [1 BvR 2045/12](#) -, in juris), auf den sich das LSG Baden-Württemberg in seinem Urteil vom 24.06.2014 (- [L 11 KR 3597/13](#) -, in juris) stützt, folgt nichts anderes. Danach kommt eine Alternativbehandlung bei krankheitsbedingter Lebensgefahr, wenn die Schulmedizin jede Möglichkeit kurativer Behandlung als aussichtslos erachtet und nur noch palliative Therapien anbietet, zwar nur in Betracht, wenn die auf Indizien gestützte Aussicht auf einen "über die palliative Standardtherapie hinaus reichenden Erfolg" besteht; Versicherte könnten jedenfalls dann nicht auf eine palliative Standardtherapie verwiesen werden, wenn durch eine Alternativbehandlung eine nicht ganz entfernt liegende "Aussicht auf Heilung" bestehe (so BVerfG, a.a.O.). Das bedeutet aber nicht, dass Versicherte, die sich aus schulmedizinischer Sicht in einer Palliativsituation befinden, grundrechtsfundiert nur solche Alternativbehandlungen beanspruchen könnten, die einen kurativen Anspruch im (engeren) Sinne der restitutio ad integrum erheben (können). Mit "Heilung" im Sinne des genannten Beschlusses des BVerfG ist vielmehr (auch) die spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf, etwa durch Verlängerung der möglichst beschwerdefreien oder beschwerdearmen (Über-

)Lebenszeit des (Tod-)Kranken, namentlich durch das vorübergehende Aufhalten oder Verlangsamens des Fortschreitens der nicht mehr heilbaren und deshalb kurativ nicht behandelbaren Erkrankung gemeint; das gilt insbesondere für nicht mehr heilbare Tumorerkrankungen, bei denen das Tumorwachstum zur Verlängerung der Lebenszeit des Erkrankten vorübergehend aufgehalten oder verlangsamt werden soll. In der Lebenszeitverlängerung als solcher liegt dann die positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf, die freilich außerdem auch spürbar sein muss (in diesem Sinne ersichtlich auch LSG Baden-Württemberg, Urteil vom 15.11.2016, - [L 11 KR 1180/15](#) -, in juris Rdnr. 33).

Nach Maßgabe dessen ergeben sich aus den Feststellungen des Gerichtsgutachters Prof. Dr. W., der Ärzte des MDK und der den Versicherten behandelnden Ärzte ausreichende Indizien für eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im vorstehend beschriebenen Sinn.

Im Ausgangspunkt unschädlich ist, dass für den Versicherten bei Beginn der Immuntherapie mit dendritischen Zellen eine Aussicht auf Heilung seiner Krebserkrankung nicht mehr bestanden, er sich also in einer Palliativsituation befunden hat, und die streitige Behandlungsmethode nicht mit der Zielsetzung und dem Anspruch der Heilung angewendet worden ist, es vielmehr um eine (spürbare) Einwirkung auf den Krankheitsverlauf durch Verlängerung der möglichst beschwerdefreien oder beschwerdearmen Überlebenszeit bis zum nicht mehr abzuwendenden (Krebs-)Tod gegangen ist. Es kommt nach den vorstehend dargestellten Rechtsgrundsätzen auch nicht darauf an, ob die Immuntherapie mit dendritischen Zellen (hier) zur Behandlung des (rezidierten) Glioblastoms als Standard etabliert oder ihre Wirksamkeit durch größere kontrollierte oder belastbare Studien (bereits) bewiesen ist oder dass sie Eingang in die klinische Routine gefunden hat (vgl. auch Senatsurteil vom 19.03.2014, - [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris). Die entsprechenden Postulate etwa im MDK-Gutachten des Dr. H. vom 06.07.2011, in dem von einem Wirksamkeitsnachweis und von einem durch randomisierte klinische Studien erbrachten, ausreichenden Evidenzniveau die Rede ist, oder im MDK-Gutachten des Dr. Dr. E. vom 11.10.2011, in dem die Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen außerhalb von Studien nicht zum etablierten onkologischen Standard gerechnet wird, sind ebenso wie der Verweis des MDK W.-L. auf das Fehlen randomisierter Studien zum Einsatz von Tumorstammzellen bei Gliomen zu eng und so mit den verfassungsgerichtlichen Maßgaben der grundrechtsorientierten Auslegung des Leistungskatalogs nicht vereinbar. Ein grundrechtsfundierter (bzw. in [§ 2 Abs. 1a SGB V](#) verankerter) Leistungsanspruch ist auch nicht schon deswegen ausgeschlossen, weil die zuständige medizinische Fachgesellschaft - hier die Deutsche Krebsgesellschaft - die in Rede stehende Behandlungsmethode nicht als Therapie empfiehlt. Empfehlungen dieser Art haben tatsächliches Gewicht, jedoch keine den Richtlinien des GBA nahekommende und gleichsam rechtlich bindende Ausschlusswirkung. Davon abgesehen hat die Deutsche Krebsgesellschaft die Krebsbehandlung mit dendritischen Zellen nicht allgemein abgelehnt bzw. gänzlich verworfen, sondern - immerhin - im Rahmen klinischer Studien empfohlen. Ungeachtet des negativen Tenors sind der genannten Empfehlung damit - worauf alleine es für die Gewährung eines grundrechtsfundierten Leistungsanspruchs ankommt - (sogar) Indizien für eine nicht ganz fern liegende positive Wirkung der dendritischen Zellbehandlung zu entnehmen (vgl. auch dazu Senatsurteil vom 19.03.2014, - [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris (zur Behandlung des malignen Schleimhautmelanoms), in dem darauf hingewiesen ist, dass auch die Deutsche Krebsgesellschaft in Einzelfällen von guter Wirksamkeit der in Rede stehenden Behandlungsmethode ausgeht). Hinzukommt als weiteres stützendes Indiz, dass - so Dr. Dr. E. im MDK-Gutachten vom 11.10.2011 - in Phase-I- und Phase-II-Studien bei einem Patientenkollektiv von 56 Patienten das mediane krankheitsfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben (nach Operation zur Gewinnung des erforderlichen Tumormaterials) zwischen 3 und 9,6 Monaten (bei älteren Patienten 7,5 Monate, bei inkompletter Resektion ca. 7 Monate) betragen hat und eine Zweijahresüberlebensrate von immerhin 14,8% erreicht worden ist. Dr. Dr. E. weist insoweit zwar zu Recht darauf hin, dass damit, schon mangels prospektiv randomisierten Vergleichs zu einer Kontrollgruppe und/oder einer Standardtherapie, die Wirksamkeit der Immuntherapie mit dendritischen Zellen zur Behandlung des rezidierten Glioblastoms nicht erbracht ist. Darauf kommt es aber für den (vor allem) in der Schutzpflicht des Staates (hier der GKV) aus [Art 2 Abs. 2 Satz 1 GG](#) verankerten grundrechtsfundierten Leistungsanspruch des Todkranken nicht an. Die von Dr. Dr. E. zusammenfassend konzidierte Heterogenität der wissenschaftlichen Datenlage enthält (eben) auch positive Indizien für eine nicht ganz fern liegende auf (hier) wenigstens spürbar positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf durch die streitige Behandlungsmethode. Schließlich haben die behandelnden Ärzte des Versicherten - insoweit über den Behandlungswunsch des Versicherten stützende Empfehlungen hinaus - weitere (Wirksamkeits-)Indizien dargetan. Prof. Dr. W. hat im (Antrags-)Schreiben vom 18.05.2011 ausgeführt, dass für die Immuntherapie mit dendritischen Zellen bei Glioblastom in mehreren Studien eine lebenszeitverlängernde Wirkung nachgewiesen worden und dass diese Behandlung in der Sch. auch zugelassen ist; das deckt sich mit den vorstehend dargestellten Erkenntnissen aus Phase-I- und Phase-II-Studien. Dr. N. hat das - unter den behandelnden und begutachtenden Ärzten auch nicht streitige - Wirkungsprinzip der Immuntherapie mit dendritischen Zellen dargelegt, das so im Grundsatz für alle Krebsarten gilt, unbeschadet der von Prof. Dr. W. im Gutachten vom 15.12.2015 betonten immunologischen Sonderstellung des Gehirns. Nach der vorstehend wiedergegebenen Rechtsprechung des BVerfG und des BSG sind auch theoriegestützte Wirkungsmechanismen bzw. pathophysiologische Überlegungen und den Behandlungsansatz untermauernde wissenschaftliche Erklärungsmodelle bei der Würdigung des Gesamtbildes der Indizienlage zu berücksichtigen, wenngleich sie für sich allein einen grundrechtsfundierten Leistungsanspruch sicherlich nicht begründen können. Außerdem hat Dr. N. - so PD Dr. T. im MDK-Gutachten vom 07.06.2016 - auf (weitere) wissenschaftliche Arbeiten aus den Jahren 2007 und 2011 verwiesen, in denen bei 21 und bei 37 Patienten mediane Gesamtüberlebenszeiten nach dendritischer Zelltherapie von 10 Monaten bzw. von 3 Monaten bzw. 10 Monaten (bei dendritischer Zelltherapie und Newcastle Disease Virus) berichtet werden. Dass es sich dabei - so PD Dr. T. - nur um wissenschaftliche Konferenzbeiträge und nicht um Vollpublikationen in einer medizinischen Fachzeitschrift gehandelt hat und dass Beiträge dieser Art im Verwaltungsverfahren der Arzneimittelzulassung keinen Stellenwert haben, steht ihrer Berücksichtigung als (Wirksamkeits-)Indiz oder "Hinweis" i.S.d. der einschlägigen Rechtsprechung des BVerfG (etwa Beschluss vom 06.12.2005, [a.a.O.](#)) nicht entgegen. Prof. Dr. W. hat in seinem Gutachten vom 15.12.2015 schließlich ebenfalls auf Berichte aus Fallserien bzw. Phase-I- und Phase-II-Studien abgestellt, die nach Ansicht der Autoren vielversprechende klinische Verläufe gezeigt hätten. Wegen dieser positiven Daten wird - so Prof. Dr. W. - aktuell (sogar) eine randomisierte Phase-III-Studie konzipiert. Wenngleich dies entscheidungserheblich nicht berücksichtigt werden darf, da die Sach- und Rechtslage bei Durchführung der streitigen Behandlung maßgeblich ist, so bestätigt diese Entwicklung in der wissenschaftlichen Forschung den Senat doch in seiner Einschätzung, dass bei Beginn der Behandlung des Versicherten ausreichende Wirksamkeitsindizien i.S.d. der Rechtsprechung des BVerfG und des BSG vorgelegen haben. Davon abgesehen ist, wie Prof. Dr. W. ebenfalls dargelegt hat, offenbar auch seinerzeit bereits eine, wenngleich für den Versicherten noch nicht zugänglich gewesene und später wieder abgebrochene, Phase-III-Studie durchgeführt worden. Dass Prof. Dr. W. die Indizienlage aus seiner Sicht (gleichwohl) nicht für ausreichend hält, ist unerheblich. Die Würdigung der Indizienlage in ihrem Gesamtbild stellt nicht eine dem Sachverständigenbeweis zugängliche Tat(sachen)frage, sondern eine Rechtsfrage dar, die der Senat zu beurteilen hat.

Dem Versicherten hat nach Auffassung des Senats die Behandlung seines rezidierten Glioblastoms mit dendritischen Zellen danach ohne Grundrechtsverstoß nicht als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung versagt werden dürfen. Die begehrte Behandlungsmethode hat

in seinem Fall kein "unseriöses" Heilungsversprechen dargestellt, für deren Kosten die Versichertengemeinschaft nicht aufzukommen braucht. Die Beklagte und der MDK werden mit ihrer (zu engen) Auffassung den besonderen Leistungsanforderungen, die der GKV nach der verfassungsgerichtlichen Rechtsprechung aus den Grundrechten der Versicherten erwachsen, im vorliegenden Fall nicht ausreichend gerecht (anders etwa LSG Hessen, Beschl. v. 28.03.2013, - [L 8 KR 68/13 ZVW](#) - (nach Aufhebung eines zuvor in gleicher Sache ergangenen Beschlusses durch das BVerfG, Beschl. v. 26.02.2013, - [1 BvR 2045/12](#) -); LSG, Urt. v. 12.01.2012, - [L 5 KR 49/10](#) -; zum Recht der beamtenrechtlichen Beihilfe etwa VGH Baden-Württemberg Urt. v. 14.07.2010, - [11 S 2730/09](#) -). Der Senat sieht sich mit seiner Rechtsprechung (Senatsurteil vom 19.03.2014, - [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris; auch Senatsbeschluss vom 16.05.2011, - L 5 KR 970/11 ER-B, nicht veröffentlicht, oder Senatsurteil vom 18.03.2015, - [L 5 KR 3861/12](#), in juris) in Einklang mit der Rechtsprechung des BVerfG (etwa Beschl. v. 26.2.2013, - [1 BvR 2045/12](#) -; zum Recht der privaten Krankenversicherung etwa BGH, Urt. v. 30.10.2013, - [IV ZR 307/12](#) -).

Dass die auch im Leistungsrecht der gesetzlichen Krankenversicherung zu beachtenden Maßgaben des Arzneimittelrechts der Leistungsgewährung entgegen gestanden hätten, ist nicht ersichtlich und von der Beklagten auch nicht geltend gemacht worden (vgl. dazu ebenfalls Senatsurteil vom 19.03.2014, - [L 5 KR 1496/13](#) -, in juris). Die übrigen Voraussetzungen des von der Klägerin verfolgten Erstattungsbegehrens sind ebenfalls erfüllt. Die Behandlungskosten sind nach Maßgabe der hierüber ausgestellten (privatärztlichen) Rechnungen des Dr. N. gezahlt und dessen Zahlungsanspruch ist erfüllt worden. Bedenken hinsichtlich der Höhe der Kosten bestehen nicht; hierfür ist auch nichts vorgetragen worden.

III. Die Kostenentscheidung beruht auf [§ 193 SGG](#).

Der Senat lässt die Revision wegen grundsätzlicher Bedeutung der Rechtssache zu ([§ 160 Abs. 2 Nr. 1 SGG](#)).

Rechtskraft

Aus

Login

BWB

Saved

2017-03-14