

Medinfo
Mitteilungen zu
Themen der
Privatversicherer

Infoméd
Bulletin des assureurs
privés

Reproduktionsmedizin / RE Toolbox
Médecine de la procréation /
RE Toolbox

2017 / 1

ASA | SVV

Schweizerischer Versicherungsverband
Association Suisse d'Assurances
Associazione Svizzera d'Assicurazioni
Swiss Insurance Association

Herausgeber

Schweizerischer Versicherungsverband SVV
Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14
Postfach
CH-8022 Zürich
info@svv.ch
www.svv.ch

Redaktionsmitglieder

Dr. med. Bruno Soltermann, SVV, Vorsitz
Dr. sc. nat. ETH Beatrice Baldinger Pirotta, Swiss Re
PD Dr. med. Stephan Becher, SCOR
Dr. med. Susanne Habicht, CSS Versicherung
Thomas Lack, Basler Versicherungen
Dr. med. Thomas Mall, Basler Versicherungen
Dr. med. Achim Regenauer, PartnerRe
Dr. med. Philip Strasser, Swiss Life
Dr. med. Urs Widmer, Swiss Re
Anton Zumstein, Helvetia Versicherungen

Download

www.svv.ch / Publikationen / Versicherungsmedizin

Peter Fehr

Reproduktionsmedizin – Risiken und Chancen aus klinischer Sicht 6

Urs Scherrer / Théo Meister / Rodrigo Soria / David Cerny / Emrush Rexhaj

ART-induzierte Veränderungen des kindlichen Phänotyps,
Mechanismen, Klinik, Langzeitrisiken 14

Urs Widmer

Epigenetik – die vierte Dimension der medizinischen Risikoprüfung? 30

Peter Birchler / Joshua Herbst

RE Toolbox – bisherige Entwicklung, heutiger Stand und Ausblick. 38

Denise A. Camenisch / Nicole E. Zottmaier

Anwendungsbeispiele RE Toolbox Krankheit und Unfall 48

Liebe Leserinnen und Leser

Das vorliegende Medinfo beschäftigt sich im ersten Teil mit der Fortpflanzungsmedizin und ihrem weitgehend noch unbekannten Langzeitverlauf. Die heutigen medizinisch-technischen Möglichkeiten, wie sie im ersten Beitrag aufgezeigt werden, sind ein Segen für viele Paare mit unerfülltem Kinderwunsch. Potenziell mögliche Langzeitfolgen wie vorzeitige kardiovaskuläre oder metabolische Probleme infolge veränderter epigenetischer Prägung sollten jedoch nicht vernachlässigt werden. Diese Problematik wird im Beitrag der Forschungsgruppe von Prof. Scherrer vom Inselspital an eigenen Befunden illustriert, und im Bericht zur Epigenetik werden mögliche Mechanismen aufgezählt.

Eltern, Mediziner, Versicherer und letztlich die gesamte Gesellschaft sollten die Problematik kennen und diskutieren. Fragen zur Aufklärung der betroffenen Kinder oder der behandelnden Ärzte sowie der Umgang mit der Tatsache einer IVF in einer Krankengeschichte im Hinblick auf Versicherungsanträge liegen in einer Grauzone. Diese Medinfo-Ausgabe will mehr Fragen stellen als Antworten liefern.

Im zweiten Teil wird ausführlich über die Reintegrationsleitfäden Krankheit und Unfall berichtet, welche nun in elektronischer Form als RE Toolbox vorliegen. Diese kann mittels Schnittstellen direkt in die Versicherungsprozesse eingebunden werden, womit die Fallführung verbessert wird und die Versicherten schneller in den Arbeitsplatz reintegriert werden können.

Wir wünschen Ihnen viel Vergnügen beim Lesen all dieser interessanten Beiträge.

Das Medinfo-Redaktionsteam

Chères lectrices, chers lecteurs,

Le présent numéro d'Infoméd aborde en première partie la médecine de la procréation et ses implications sur le long terme, lesquelles sont encore largement méconnues. Les possibilités actuelles offertes par la technique médicale sont une réelle bénédiction pour les nombreux couples avec un désir d'enfant insatisfait. Toutefois, il ne faudrait pas négliger les conséquences potentielles du recours à de telles techniques sur le long terme comme l'apparition précoce de troubles cardiovasculaires ou de troubles du métabolisme chez les personnes issues d'APM. L'article du groupe de recherche du professeur Scherrer de l'hôpital universitaire de Berne illustre cette problématique à partir des constats effectués et le rapport sur l'épigénétique présente certains mécanismes possibles.

Parents, médecins, assureurs, mais aussi la société dans son ensemble doivent avoir conscience de cette problématique et pouvoir en discuter. Sensibiliser les enfants concernés ou les médecins traitants tout comme préciser dans les antécédents médicaux que la personne souhaitant souscrire une assurance est issue d'une FIV sont autant de sujets encore tabous. La présente édition d'Infoméd entend davantage soulever des questions et ouvrir le débat qu'apporter des réponses.

La deuxième partie porte sur les guides de la réintégration Maladie et Accident qui sont désormais disponibles en format électronique dans le RE Toolbox. Des interfaces permettent d'intégrer directement cet outil dans le processus de traitement des assurances, ce qui contribue à une meilleure gestion des cas et facilite un retour plus rapide des assurés à leur poste de travail.

Nous vous souhaitons beaucoup de plaisir à la lecture de ces différents articles tous plus passionnants les uns que les autres.

L'équipe de rédaction d'Infoméd

Reproduktionsmedizin – Risiken und Chancen aus klinischer Sicht

Peter Fehr

OVA IVF Clinic Zurich

Zusammenfassung

Die moderne Fortpflanzungsmedizin durchlebt einen steten Wandel. Neue Methoden werden entwickelt und häufig auch sehr kurzfristig eingeführt. Trotz zunehmender Erfolge bleibt ein Risikopotenzial bestehen, welches den hilfesuchenden Paaren, also den Kunden und Nutzern der assistierten Fortpflanzungsmethoden, erklärt werden muss. Viele Probleme und Gefahren sind statistisch gut erfasst und können somit auch gut dargestellt werden. Es gibt leider immer noch viele Wissenslücken vor allem betreffend Langzeitriskien, da zum einen die erste Geburt eines in vitro gezeugten Kindes vor weniger als 40 Jahren geschah und zum andern die Nachverfolgung der Kinder mangels Interesse der Eltern schwierig ist. Somit ist es uns nicht bekannt, wie sich allfällige epigenetische Probleme im Alter auswirken können.

Trotzdem können wir heute den kinderlosen Paaren mit der In-vitro-Fertilisation eine sichere und effektive Behandlungsmethode anbieten. Erfreulicherweise wird die in der Schweiz ab

September 2017 gültige, längst fällige Revision des Fortpflanzungsmedizin-Gesetzes (FMedG) auch bei uns eine deutliche Verbesserung des Outcomes und eine Reduktion der Mehrlingsrate bewirken.

Résumé

La médecine moderne de la procréation est en perpétuelle évolution. De nouvelles méthodes voient le jour et sont souvent appliquées très rapidement. En dépit de ces succès croissants, des risques subsistent qu'il faut expliquer aux couples demandeurs, c'est-à-dire aux clients et aux utilisateurs des méthodes de procréation assistée. Un grand nombre de ces problèmes et de ces risques font l'objet de statistiques fiables et peuvent donc être illustrés facilement. Or, de grands pans d'incertitudes subsistent, surtout concernant les risques sur le long terme. En effet, le premier bébé né à la suite d'une fécondation in-vitro a à peine 40 ans, sans compter qu'il est difficile de suivre les enfants sur la durée, car les parents ne manifestent alors plus le même intérêt. Nous ne savons donc pas comment d'éventuels problèmes épigénétiques peuvent évoluer avec l'âge.

Néanmoins, la fertilisation in-vitro nous permet aujourd'hui d'offrir une méthode de traitement sûre et efficace aux couples en désir d'enfant. Attendue depuis longtemps, la révision de la loi sur la procréation médicalement assistée (LPMA) entre en vigueur en septembre 2017 et ne manquera pas d'améliorer notablement le suivi et de réduire le taux de grossesses multiples.

Einleitung

Durch In-vitro-Fertilisation (IVF) werden heute in der Schweiz mehr als 2 % aller geborenen Kinder gezeugt. Dazu verfügen wir einerseits durch die FIVNAT-Statistik (1) und andererseits durch die jährlichen Zusammenstellungen des Bundesamtes für Statistik BFS (2) über viel Datenmaterial. Auch wenn die IVF-Methode seit mehr als 35 Jahren angewendet wird (3), sind die möglichen Langzeitfolgen noch nicht systematisch untersucht.

Obwohl sich viele Paare über die elektronischen Medien häufig gut auf die Besprechung und Beratung einer IVF-Behandlung vorbereiten, sind sie in der Regel auf die diversen Gefahren der Behandlung erstaunlicherweise wenig

sensibilisiert. Gerade die Mehrlingsproblematik wird weitgehend unterschätzt und oftmals gar als Chance zur rascheren Familienbildung angesehen. Umso wichtiger ist aus ärztlicher Sicht eine strukturierte und verständliche Risikoaufklärung der hilfesuchenden Paare. (4).

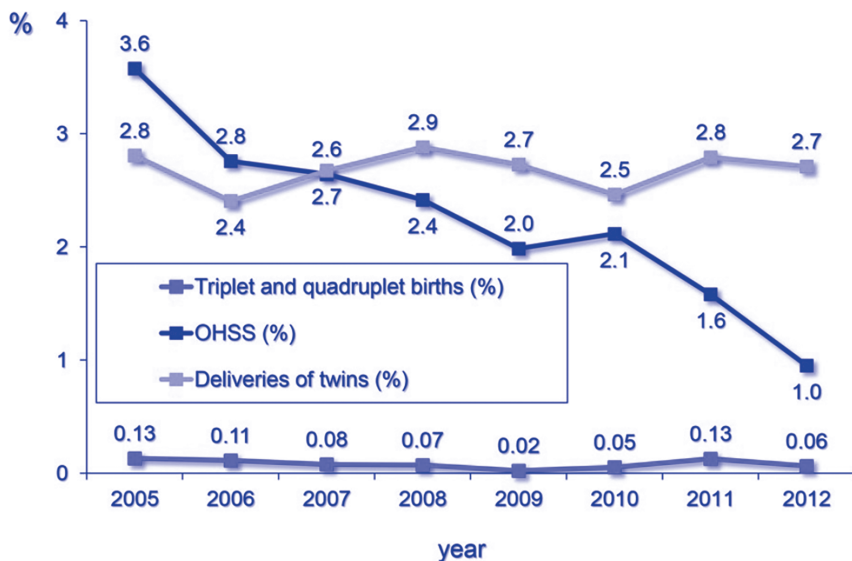
Die Hauptrisiken

In der Beratung muss zunächst auf die immer noch bestehenden drei Hauptrisiken eingehend hingewiesen werden: Zur Eizellentnahme werden unter Ultraschallsicht die Eizellbläschen punktiert. Dabei kann es zu Verletzungen der Nachbarorgane kommen. Blutungen machen sehr selten eine Laparoskopie nötig.

Häufiger sind *ovarielle Überstimulationen* (OHSS). 1 % aller Frauen müssen deswegen kurzzeitig hospitalisiert werden. Ausgelöst durch die zum Follikelwachstum verwendeten Hormonpräparate ist eine fatale Kettenreaktion möglich. Diese Entgleisung geschieht erst nach der Eizellentnahme, ist vorher aber häufig schon absehbar. Neuere Stimulations-schemen ermöglichen es heute jedoch, die Überstimulation praktisch zu vermeiden (**Grafik 1**).

Grafik 1

Proportion von Mehrlingen (Zwillinge resp. Drillinge / Vierlinge) in % aller durchgeführten IVF-Zyklen sowie die Proportion von OHSS (ovarielle Überstimulationen). Während das OHSS kontinuierlich durch verbesserte Stimulationsprotokolle abgenommen hat, blieb die Mehrlingsrate im untersuchten Zeitraum konstant.



Bedeutend ist immer noch die grosse *Mehrlingsproblematik*. Fast 20% aller IVF-Schwangerschaften führen zu Gemini- oder selten Drillingsgeburten. Eine Abnahme über die letzten Jahre war in der Schweiz nicht wirklich ersichtlich (**Grafik 1**). Diese Schwangerschaften und Geburten belasten einerseits das soziale Gefüge des Paares, andererseits sind sie eine bedeutende ökonomische Bürde für unser Gesundheitssystem. Umso erstaunlicher ist die Tatsache, dass die verantwortlichen und sonst immer rasch regulierenden politischen Institutionen diesen Fakten über lange Zeit wenig Bedeutung beigemessen haben. Das seit 2001 gültige Fortpflanzungsmedizin-gesetz (FMedG) lässt keine Kryokonservierung von Embryonen zu. Nur das Einfrieren von befruchteten Eizellen ist erlaubt. Zu diesem Entwicklungszeitpunkt ist eine vernünftige Beurteilung des Entwicklungspotenziales aber noch nicht möglich. Deshalb werden in der Schweiz noch mehrheitlich zwei oder gar drei Embryonen transferiert, um so eine einigermaßen akzeptable Erfolgsrate zu erreichen. Die anstehenden Änderungen des FMedG, welche voraussichtlich im September 2017 in Kraft treten, erlauben uns hier eine effiziente Korrektur,

indem in Zukunft vermehrt elektive Single-Embryo-Transfers durchgeführt werden. Als Beispiel dienen die Statistiken aus Schweden (5): Wenn gerade bei jüngeren Frauen konsequent nur noch ein Embryo transferiert werden darf, sinkt die Komplikationsrate drastisch ohne Änderung der Erfolgsaussicht. Dazu ist aber die Kultur aller Embryonen über mehrere Tage nötig, um dann den richtigen Embryo auszuwählen und die weiteren noch vorhandenen einzufrieren (vitrifizieren).

Die Risiken aus Sicht der Paare

Die häufig gestellten Fragen der Paare umfassen die Inzidenz von möglichen *Missbildungen*, allfällige *Karzinomrisiken* durch die Medikamente sowie die Angst bezüglich *Verwechslungen* im Labor.

Missbildungen per se sind nicht höher als bei Geburten ohne vorgängige IVF-Behandlungen. Allerdings gibt es dazu in der Schweiz kein spezifisches Register, welches die Behandlungen im Einzelnen aufschlüsseln würde. Die FIVNAT-Statistik weist immer einen Anteil von ca. 1,5% der Geburten in dieser Kategorie aus.

Das Karzinomrisiko ist durch die IVF-Behandlung nicht erhöht. Frauen mit Infertilitätsproblemen haben aber ein erhöhtes Hintergrundrisiko für Ovarial-, Mamma- und Endometriumkarzinome.

Verwechslungen der Keimzellen oder Embryonen im Labor sind seit Beginn der IVF-Behandlungen im Fokus. Vereinzelte fatale Ereignisse wurden via Presse verbreitet. In der Schweiz sind keine Zwischenfälle bekannt. Moderne Labors schützen sich mit einem elektronischen «Witness-System», welches aus unserem Betrieb im täglichen Umgang mit mehreren parallel laufenden Behandlungen nicht mehr wegzudenken ist.

Die unterschätzten Risiken

Weniger bekannt sind den Paaren die relativen Risiken, ihre eigene Behandlung vielleicht in der «falschen» Klinik zu starten. Die Unterschiede in der offiziellen FIVNAT-Statistik zwischen den einzelnen Anbietern in der Schweiz sind enorm, erreichen doch die Schwangerschaftsraten Werte von weniger als 10 % bis deutlich über 30 % pro Transfer. Zudem werden in einigen IVF-Zentren in der Schweiz im internationalen Vergleich viel zu häufig ICSI-Fertilisationen (Intrazy-

toplasmatische Spermieninjektion) durchgeführt. So, auch wenn die Spermien des Partners völlig normal sind und eine konventionelle Befruchtung im Labor problemlos möglich wäre.

Erstaunlicherweise unterschätzen viele Paare auch die Risiken ihrer eigenen Lebensgewohnheiten, welche die Erfolgsrate negativ beeinflussen können. Im Vordergrund stehen das Übergewicht und der Nikotinkonsum. Ein BMI zwischen 18 und etwa 25 kg/m² gilt als ideal. Bei Abweichungen, vor allem bei Adipositas, ist die Erfolgsrate bei der IVF deutlich reduziert und manchmal nicht einmal mehr halb so hoch wie das eigentliche Potenzial dieses Paares. Trotzdem stossen wir häufig auf Widerstand, wenn wir vor einer aufwändigen und teuren In-vitro-Fertilisation verlangen, mit dem Rauchen aufzuhören oder das Körpergewicht zu optimieren.

Die noch unbekannten Risiken

In der vierten Gruppe können Faktoren mit potenziellen Assoziationen zu epigenetischen Risiken für die Nachkommen zusammengefasst werden. Dieses Gebiet erfährt gerade in letzter Zeit durch neue Untersuchungen immer wieder

Aufmerksamkeit, ist zurzeit aber in der täglichen Beratung von hilfesuchenden Paaren noch nicht so stark im Fokus.

Diese Risikoauflistung ist nicht abschliessend. Immer wieder werden in Studien auf neue Probleme und potenzielle Risiken bei und nach Kinderwunschbehandlungen hingewiesen. Das nicht nur zahlenmässig schwerwiegendste Risiko bleibt eindeutig die immer noch viel zu hohe Mehrlingsrate mit möglichen medizinischen, sozialen und wirtschaftlichen Folgeproblemen.

Die Chancen eines modernen reproduktionsmedizinischen Labors

Die reproduktionsmedizinischen Methoden unterliegen einer raschen Entwicklung und einer steten Bemühung, die Prozesse zu verbessern. Seit einigen Jahren stehen Biomarker im Fokus, welche die Vorhersage der Auswahl des Embryos mit dem grössten Entwicklungspotenzial optimieren. Um diese neuen Errungenschaften auch anzuwenden, brauchen wir in der Schweiz eine praktikable Umsetzung der längst nötigen Gesetzesrevision. Dafür war eine Verfassungsänderung nötig, welche 2015 mit einem Ja-Stimmenanteil von über 60 %

deutlich angenommen wurde. Im Jahr darauf wurde auch das Referendum ebenso klar verworfen respektive die Revision des Bundesgesetzes über die medizinische Fortpflanzung angenommen. Somit ist der Weg frei für eine zeitgemässe, patientenfreundliche und damit risikoärmere Reproduktionsmedizin in der Schweiz.

Eine invasive Untersuchungsmethode bietet sich mit der Präimplantationsdiagnostik an. Beim 5 Tage alten Embryo werden etwa 10 Zellen aus dem sog. Trophektoderm mittels eines Lasers entnommen und anschliessend im genetischen Labor untersucht. Bei der «Diagnostik» wird gezielt zum Beispiel eine monogenetische Störung gesucht. Das werden in der Schweiz wahrscheinlich weniger als 100 Fälle pro Jahr sein. Bedeutender ist das «Screening», welches heute in vielen Ländern als integrativer Bestandteil einer IVF-Behandlung bei Frauen im Alter über 38 Jahren angewendet wird. In dieser Altersgruppe sind nur noch etwa die Hälfte der Eizellen euploid, das heisst, sie verfügen über den zahlenmässig richtigen Chromosomensatz. Die vielen aneuploiden Embryonen können somit entdeckt werden und kommen

folglich nicht zum Transfer. Ob diese Methode die Erfolgsrate von IVF generell verbessert, ist heute noch nicht klar wissenschaftlich belegt (6). Sicher ist jedoch, dass damit viele unnötige Transfers unterlassen werden. Wie viele IVF-Labors in der Schweiz die Präimplantationsdiagnostik nach der Gesetzesrevision anbieten werden, ist heute noch nicht absehbar. Die Anforderungen und technischen Einrichtungen dazu sind nicht unerheblich und werden die Kluft zwischen den grösseren und kleineren Anbietern auf jeden Fall erweitern.

Einen eleganten, nicht-invasiven Biomarker stellt uns das Time-Lapse-System zur Verfügung. Die Embryonen werden in speziellen Inkubatoren alle 5 Minuten mit einer mikroskopischen Optik fotografiert. Die Sequenzen werden anschliessend zu einem Zeitraffervideo zusammengefügt. Damit werden biologische Phänomene der Zellteilung sichtbar gemacht. Diese sog. Morphokinetik erlaubt eindeutige Voraussagen zum weiteren Entwicklungspotenzial eines Embryos (**Bild 1**).

Diese Befunde ermöglichen uns einerseits die Auswahl der besten Embryonen

und damit eine Verkürzung der Zeit bis zur Schwangerschaft. Andererseits helfen die Erkenntnisse in der Beratung bei Misserfolg. Insgesamt also ein deutlicher Gewinn durch eine zwar teure technische Einrichtung, welche heute spektakulär erscheint, jedoch in Zukunft wahrscheinlich in jedem wissenschaftlich geführten Labor Einzug finden wird.



Bild 1

Zur Aufgabe der Embryologen gehört heute die tägliche Analyse der Time-Lapse-Videos. Beurteilt werden die Teilungsgeschwindigkeit und abnorme Teilungsphänomene im Vergleich zu Normwerten.

Weitere Fortschritte sind absehbar. Nicht alles wird sich auch durchsetzen und nicht alle Methoden sind in der Praxis auch umsetzbar. Der Trend Richtung Individualisierung und Anpassungen an die behandelte Person ist eindeutig und wird uns erlauben, gezielter und hoffentlich auch rascher Erfolge zu erzielen. Dies wird ganz im Sinne der kinderlosen Paare sein, welche neben der körperlichen und psychischen Belastung auch die nicht unerheblichen finanziellen Bürden in der Schweiz selbst übernehmen müssen.

Literatur

1. http://www.sgrm.org/wb/pages/de/fivnat-kommission/statistiken_reports.php
2. <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/reproduktive.html>
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the re-implantation of a human embryo (letter). *Lancet* 1978, 2 366
4. De Geyter C, Fehr P, Moffat R, Gruber I, von Wolff M. Twenty years' experience with the Swiss data registry for assisted reproductive medicine: outcomes, key trends and recommendations for improved practice *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14087
5. Fehr P, Nygren KP, De Geyter C. Effect of different embryo transfer strategies on the outcome of assisted reproduction. *Ther Umsch.* 2009;66:825–9.
6. Vaiarelli A et al. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? *J Assist Reprod Genet* (2016) 33:1273–1278

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Peter Fehr
OVA IVF Clinic Zurich
Hardturmstrasse 11
8005 Zürich

ART-induzierte Veränderungen des kindlichen Phänotyps, Mechanismen, Klinik, Langzeitrissen

**Urs Scherrer, Théo Meister, Rodrigo Soria,
David Cerny, Emrush Rexhaj**

Departement für Klinische Forschung und
Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuelle Datenlage zu kardio-metabolischen Veränderungen bei ART-Kindern kurz darzulegen und ihre Bedeutung für die tägliche Praxis zu diskutieren.

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen pathologischen Ereignissen während der fötalen Periode und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im späteren Leben, und der Terminus «Fötale Programmierung von Herz-Kreislauf-Krankheiten» wurde zur Beschreibung dieses Phänomens eingeführt. Der Einsatz der Techniken der assistierten Reproduktion (assisted reproductive technology, ART) wächst derzeit exponentiell und 2 bis 5 % der Geburten in entwickelten Ländern werden mittels dieser Verfahren gezeugt. Immer mehr Studien zeigen, dass ART ein neues wichtiges Beispiel fötaler Programmierung darstellt. Die assistierte Reproduktion verändert den kardiovaskulären Phänotyp via zwei

distinkte Mechanismen: 1) ART impliziert die Manipulation des Embryos während einer Phase extremer Empfindlichkeit gegenüber externen schädlichen Einflüssen. In Übereinstimmung mit diesem Konzept verändert ART den kardiometabolischen Phänotyp beim Menschen (vorzeitige Arteriosklerose, Herzdysfunktion und Insulinresistenz). Studien bei der Maus zeigen, dass diese kardio-metabolischen Veränderungen auf ART-induzierte Veränderungen des epigenetischen Phänotyps des Embryos zurückzuführen sind. 2) ART ist mit einer deutlichen Erhöhung der Prävalenz von Schwangerschaftskomplikationen (Präeklampsie, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht) verbunden, die bei natürlich konzipierten Personen das Risiko kardiometabolischer Morbidität und Mortalität im späteren Leben deutlich erhöhen. Es ist zu erwarten, dass diese Komplikationen bei ART-Personen zu einer vergleichbaren Risikoerhöhung führen werden. Studien am Tiermodell zeigen, dass auch diese Komplikationen mit Veränderungen des epigenetischen Phänotyps beim Kind einhergehen. Schliesslich bestehen Hinweise, dass neuere Entwicklungen von ART (Präimplantationsdiagnostik, Selektion eines

möglichst fitten Embryos zur Implantation eines einzigen Embryos) mit zusätzlichen epigenetischen Veränderungen des Embryos verbunden sind.

*Aufgrund des jungen Alters der ART-Population werden Daten zu harten kardiovaskulären Endpunkten erst in 20–30 Jahren verfügbar sein. Es ist aber bereits jetzt klar, dass ART ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist. Diese Tatsache erfordert die dringende Revision gegenwärtiger Meinungen zur Langzeitsicherheit von ART und eine profunde Diskussion zur Indikation dieser Techniken. Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen und, damit verbunden, Verbesserungen der Technik zur Vermeidung schädlicher ART-induzierter Veränderungen des kindlichen Phänotyps sind unumgänglich. In Erwartung dieser Verbesserungen sollte das grundlegende Prinzip des *primum non nocere* auch in der Fortpflanzungsmedizin respektiert werden und ART so spärlich wie nur möglich eingesetzt werden.*

Résumé

Ce travail a pour but de présenter brièvement les données actuellement dis-

ponibles sur les risques de maladies cardiovasculaires des enfants issus d'une AMP, c'est-à-dire nés par FIV, et de discuter de leur impact pour la pratique de cette méthode au quotidien.

Des études épidémiologiques mettent en évidence un lien entre des événements pathologiques pendant la période fœtale et la morbidité cardiovasculaire ainsi que la mortalité précoce à l'âge adulte. Le terme de « programmation fœtale des maladies cardiovasculaires » a été lancé pour décrire ce phénomène. Le recours aux techniques de procréation assistée (assistance médicale à la procréation [AMP] ou procréation médicalement assistée [PMA]) croît de manière exponentielle et représente aujourd'hui 2 à 5 % des naissances dans les pays développés. De plus en plus d'études montrent que l'AMP est un nouvel exemple important de la programmation fœtale. La procréation assistée modifie le phénotype cardiovasculaire via deux mécanismes distincts : 1) L'AMP implique la manipulation de l'embryon pendant une phase d'extrême sensibilité aux influences extérieures, lesquelles sont potentiellement dommageables. Confirmant ce concept, l'AMP modifie le phé-

notype cardiovasculaire des individus (artériosclérose précoce, insuffisance cardiaque et résistance à l'insuline). Des études effectuées sur des souris mettent en évidence le fait que ces dysfonctionnements du cardiométabolisme s'expliquent par des mutations du phénotype épigénétique provoquée lors de l'AMP. 2) L'AMP s'accompagne d'une prévalence nettement plus élevée de complications durant la grossesse (pré-éclampsie, naissance prématurée, faible poids à la naissance). De telles complications augmentent déjà le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire chez les personnes conçues naturellement, il faut donc s'attendre à ce qu'elles entraînent les mêmes risques chez les personnes nées par FIV, mais de manière plus prononcée encore. Des études réalisées sur des animaux montrent que ces complications provoquent des modifications du phénotype épigénétique chez l'enfant. Enfin, il semblerait que les dernières méthodes d'AMP (diagnostic préimplantatoire, sélection d'un embryon le plus sain possible en vue de l'implantation d'un seul embryon) comportent des risques supplémentaires de mutations épigénétiques de l'embryon.

La population issue de l'AMP étant relativement jeune, il faut attendre encore 20 à 30 ans avant de pouvoir disposer de données fiables sur ses problèmes cardiovasculaires. Mais l'on sait aujourd'hui déjà avec certitude que l'AMP comporte un risque important de maladies cardiovasculaires. Fort de ce constat, il nous faut d'urgence remettre en cause l'opinion courante selon laquelle l'AMP est une méthode sûre à tous points de vue et lancer une discussion de fond sur l'indication de telles techniques. La compréhension des mécanismes sous-jacents et, par conséquent, l'amélioration de la technique sont incontournables, car il s'agit de prévenir les mutations dangereuses du phénotype de l'enfant induites par l'AMP. En attendant de telles améliorations, la médecine de la procréation devrait avant tout respecter le précepte du *primum non nocere* (« d'abord, ne pas nuire ») et restreindre au maximum le recours à l'AMP.

Einleitung

1978 erblickte Louise Joy Brown, das erste künstlich gezeugte Baby, das Licht der Welt. Seither wurde Millionen von sterilen Paaren ein Kinderwunsch erfüllt.

Währenddem die weltweite Infertilitätsprävalenz konstant auf ~9% geschätzt wird, nahm die Indikation für IVF über die letzte Dekade exponentiell zu. War IVF initial für Frauen mit Erkrankungen der Eileiter gedacht, so erlaubte die Einführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) auch die Infertilität bei schlechter Spermienqualität erfolgreich zu behandeln. Zunehmend werden diese Techniken aber auch bei leichter und unklarer Subfertilität sowie Endometriose eingesetzt (1). Die Erhaltung der Fertilität nach Tumorbehandlung gehört ebenfalls zu den möglichen Anwendungsgebieten. Aus dem Silicon Valley wird nun sogar gefordert, jungen Frauen zwecks Karriereförderung, diese Techniken umfassend zur Fertilitäts-erhaltung bis ins höhere Alter zu empfehlen («social freezing»).

Bereits heute werden weltweit 2–5% aller Geburten mithilfe von In-vitro-Fertilisation (IVF) möglich gemacht und per Ende 2013 wurde die 5 Millionen-Grenze von IVF-Kindern überschritten.

In der letzten Zeit mehren sich jedoch kritische Stimmen, auch aus Fachkreisen, wegen möglicher schwerwiegender

Langzeitfolgen der IVF für das Kind. Basierend auf epidemiologischen Studien, die einen Zusammenhang zeigen zwischen schädlichen Einflüssen während der Fötalzeit und einer erhöhten Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen im späteren Leben, formulierte der Epidemiologe David Barker bereits vor 20 Jahren die Hypothese des «fetal programming of cardiovascular diseases» (2). Während diese epidemiologischen Studien bei Erwachsenen harte kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten, haben sich neuere Studien für Veränderungen am kindlichen Herz-Kreislauf-System, lange vor dem Auftreten einer klinischen Manifestation, interessiert.

Die Früherkennung der Arteriosklerose ist von grosser Wichtigkeit, um Bevölkerungsgruppen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu identifizieren. Zuverlässige, nichtinvasive Methoden erlauben, funktionelle und strukturelle Veränderungen der Gefässe bei Risikopatienten bereits lange vor dem Auftreten klinischer Komplikationen zu identifizieren. Die Messung der flussvermittelten Dilatation (FMD), der Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Intima-Media-Dicke (IMT) gehören zu den

Tabelle 1

ART-assoziierte perinatale Schädigungen, die bei natürlich konzipierten Kindern das kardiovaskuläre Risiko erhöhen

Perinatale Schädigungen bei ART Kindern	Odds ratio (95 % CI)	Mit diesen Schädigungen verbundene Langzeitriskien bei natürlich konzipierten Personen	
		Arterielle Hypertonie	Ischämische Herzkrankheit
	Odds ratio (95 % CI)	Odds ratio (95 % CI)	Odds ratio (95 % CI)
Frühgeburt (< 37 Wochen)	1,5 (1.5–1.6)	1,7 (1,3–2,2)	0,96 (0,80–1,16)
Niedriges Geburtsgewicht (< 2500 g)	1,7 (1.6–1.8)	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (0,88–1,44)
Klein für das Gestationsalter	1,4 (1,3–2,1)	–	1,6 (1,2–2,2)

ART: assistierte reproduktive Technologie

Goldstandard-Untersuchungen für vorzeitige Gefässveränderungen, und die Bedeutung dieser Messungen für die Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Risikopatienten ist unumstritten.

Vorzeitige kardiometabolische Veränderungen bei IV-Personen

Studien an Mensch und Tiermodell haben verschiedene mögliche Ursachen für die vorzeitigen kardiometabolischen

Veränderungen bei IVF-Nachkommen identifiziert. Zum einen konnten bei der Maus epigenetische Veränderungen am Embryo nach IVF gezeigt werden. Diese Veränderungen sind verantwortlich für die vorzeitige Gefässalterung und die nachfolgenden klinischen Manifestationen bei der IVF-Maus. Wir gehen davon aus, dass ähnliche epigenetische Veränderungen auch beim Menschen zur Ausbildung des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei der IVF-Population beitragen.

Doch nicht nur frühe und schädliche Einflüsse auf den Embryo sind ein wichtiger Faktor für die spätere Gesundheit des Kindes, sondern auch schädliche Einflüsse auf den Fötus während der Schwangerschaft spielen eine wichtige Rolle. Beim Menschen erhöht IVF das Risiko für Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und niedriges Geburtsgewicht (<2500g) (**Tabelle 1**). Es ist bekannt, dass diese Schwangerschaftskomplikationen bei natürlich gezeugten Kindern das Risiko für arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und zerebrovaskulären Insult im späteren Leben deutlich erhöhen (**Tabelle 1**).

Es ist anzunehmen, dass diese Komplikationen auch bei IVF-Personen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen. Die Ursachen für das gehäufte Auftreten dieser Schwangerschaftskomplikationen sind nicht bekannt, möglicherweise werden sie durch eine IVF-induzierte Veränderung des intrauterinen Milieus begünstigt.

1. Vorzeitige Arteriosklerose

Junge (mittleres Alter 10 Jahre), gesunde, am Termin mit normalem Geburtsgewicht geborene IVF-Kinder weisen be-

reits sämtliche Zeichen einer vorzeitigen Arteriosklerose auf (**Abbildung 1**) (3, 4).

Die Messung der flussvermittelten Dilatation (flow-mediated dilation, FMD) erlaubt die Beurteilung der endothelialen Gefäßfunktion. Dazu wird per Ultraschall gemessen, wie stark sich die Arteria brachialis nach einer kurzen Blutstille ausdehnt. Bei IVF-Kindern ist die FMD im Vergleich zu Kontrollkindern um ca. 25 % reduziert. Die erhöhte arterielle Steifigkeit ist ein weiterer Faktor, der für arteriosklerotische Veränderungen charakteristisch ist und der unabhängig zur Entstehung vorzeitiger kardiovaskulärer Komplikationen beiträgt. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird mit der Messung der carotido-femorale Pulswellengeschwindigkeit ermittelt. Diese ist bei IVF-Kindern signifikant erhöht im Vergleich zu Kontrollen. Schliesslich sind morphologische Veränderungen der Gefäßwand, die mittels der Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Carotisarterie erfasst werden können, ein weiterer unabhängiger Prädiktor der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten. Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis ist bei IVF-Kindern signifikant erhöht.

Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps bei ART Kindern

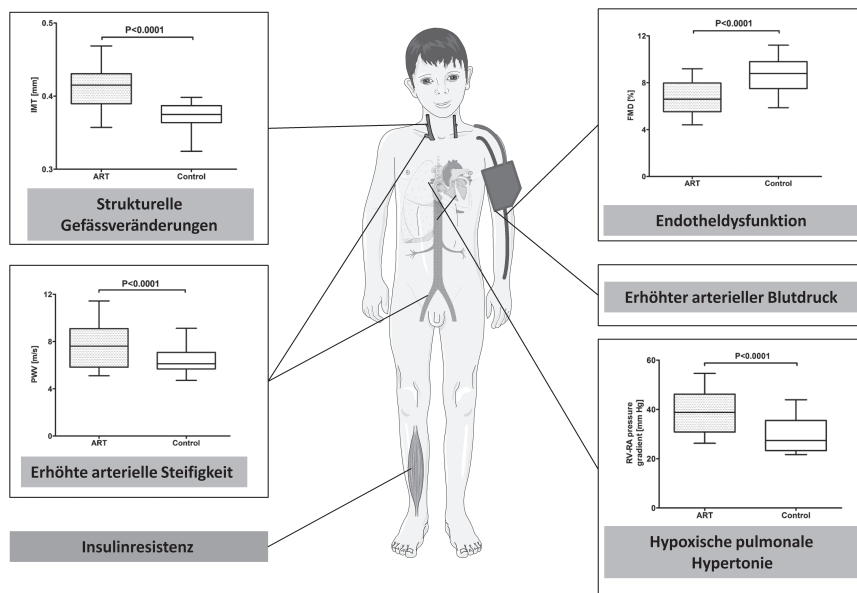


Abbildung 1

Durch assistierte medizinische Fortpflanzung induzierte Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps in jungen, bei gesund scheinenden Kindern. Die assistierte medizinische Fortpflanzung führt zu vorzeitiger Alterung der Blutgefäße. In der systemischen Zirkulation prädisponiert dies zu erhöhtem arteriellem Blutdruck und Insulinresistenz, in der Lungenzirkulation zu pulmonal arterieller Hypertonie unter Sauerstoffmangel. Zudem bestehen bereits beim Fötus Zeichen einer Herzdysfunktion, die bis ins Erwachsenenleben persistieren.

IMT, carotid intima-media thickness; PWV, pulse wave velocity; FMD, flow-mediated dilation; RV, right ventricle, RA right atrium.

Studien sowohl beim Menschen als auch bei Mäusen zeigen, dass diese IVF-induzierten Gefässveränderungen mit grosser Wahrscheinlichkeit auf epigenetische Veränderungen am Embryo zurückzuführen sind, welche durch schädliche Ereignisse verursacht werden, die im Zeitraum zwischen Keimzellgewinnung und Embryoimplantation auftreten (**Abbildung 2**).

Bei der Maus führt IVF u.a. zu epigenetischen Veränderungen des Gens der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), die zu einer verminderten endothelialen NO-Synthese, vorzeitiger Alterung der Arterien, arterieller Hypertonie und Insulinresistenz führt (5, 6). Modifikationen der Kulturbedingungen vermindern sowohl die epigenetischen Veränderungen des IVF-Embryos als auch die Abweichungen des kardiovaskulären Phänotyps bei der erwachsenen IVF-Maus (7). Es gibt derzeit keine gesicherten Hinweise, dass beim Menschen genetische Veränderungen der sterilen Eltern zum veränderten kardiovaskulären Phänotyp des ART-Kinds beitragen. Ebenso scheint die hormonelle Stimulation zur Eizellgewinnung keine wesentliche Rolle zu spielen.

Die vorzeitige Arteriosklerose bei IVF-Kindern ist vergleichbar mit derjenigen von Kindern, die nach einer Präeklampsie geboren wurden (8). Die Helsinki Birth Cohort Study konnte ein fast 3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko im späteren Leben dieser Kinder zeigen. Diese Daten lassen befürchten, dass bei der IVF-Population eine ähnliche Erhöhung des Risikos für diese schwerwiegende Komplikation eintreten könnte. Ein weiterer möglicher Grund zur Beunruhigung sind Hinweise bei IVF-Mäusen, die zeigen, dass die Veränderungen des kardiovaskulären Phänotyps und die damit verbundenen Langzeitgesundheitsrisiken an die Nachkommen weitervererbt werden (6).

2. Erhöhter arterieller Blutdruck

Als erste klinische Folge der arteriellen Gefässdysfunktion manifestiert sich bei IVF-Kindern bereits in jungen Jahren ein erhöhter arterieller Blutdruck im Vergleich zu Kontrollen. In einer grösseren Studie an 225 IVF-Kindern konnten erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte im Vergleich zu Kontrollkindern nachgewiesen werden (9). In Übereinstimmung mit dieser Beobachtung zeigte eine andere Studie nach drei-

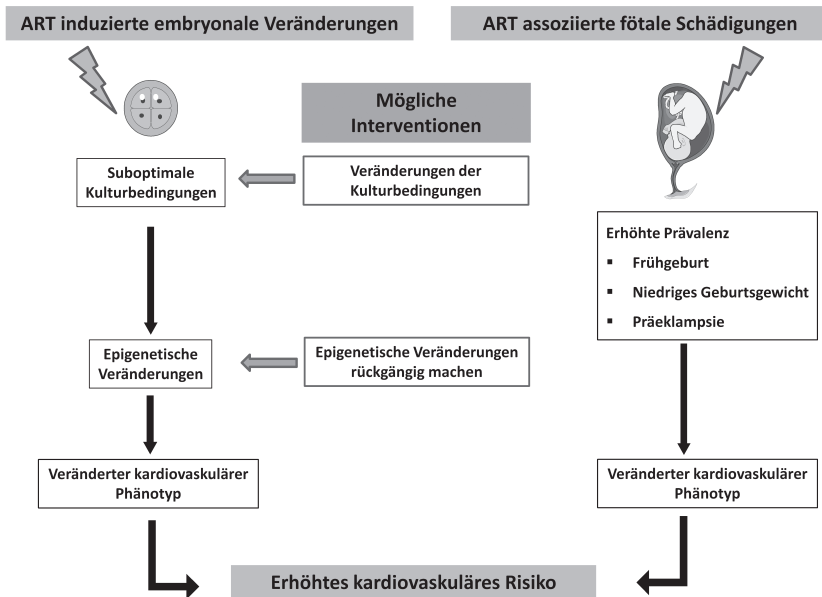


Abbildung 2

Mechanismen, die den durch die assistierte medizinische Fortpflanzungstechnologie induzierten Veränderungen des kardiometabolischen Phänotyps zugrunde liegen und Möglichkeiten zu deren Verhinderung und / oder Therapie. Die medizinische Fortpflanzungstechnologie verändert den kindlichen Phänotyp und erhöht das kardiometabolische Risiko via zwei distinkte Mechanismen: 1) Suboptimale Bedingungen während der in-vitro-Phase (Eizellen- und Spermengewinnung, Befruchtung und Embryokultur) verändern den epigenetischen Phänotyp des Embryos. Modifikationen der Kulturbedingungen, die erlauben, die epigenetischen Veränderungen zu verhindern / minimalisieren oder die Verabreichung von Medikamenten, die epigenetische Veränderungen rückgängig machen, könnten erlauben, den kardiometabolischen Phänotyp und das Krankheitsrisiko im späteren Leben zu normalisieren. 2) Die assistierte medizinische Fortpflanzung erhöht die Prävalenz von Schwangerschaftskomplikationen, von denen bekannt ist, dass sie bei natürlich konzipierten Personen die kardiometabolische Morbidität und Mortalität im späteren Leben deutlich erhöhen.

tägiger hochkalorischer fettreicher Ernährung einen statistisch signifikanten, übersteigerten Anstieg des systolischen Blutdrucks bei IVF-Kindern (10). Da bekannt ist, dass arterielle Blutdruckwerte in der Kindheit Voraussagen über den arteriellen Blutdruck im Erwachsenenalter erlauben, sprechen diese Daten für eine wahrscheinliche Zunahme der Häufigkeit von arterieller Hypertonie in der IVF-Population bereits in jungen Jahren. Früh beginnende unbehandelte arterielle Hypertonie hat erwiesenermassen dramatische Auswirkungen auf die zukünftige Gesundheit. Deswegen ist eine regelmässige Kontrolle für dieses Problem bei ART-Personen sehr wichtig.

3. Pulmonale Hypertonie

Die oben beschriebene endotheliale Gefässdysfunktion bei IVF Kindern beschränkt sich nicht auf die systemische Zirkulation, sondern lässt sich auch in der Lungenstrombahn nachweisen, wo sie mit einer übermässigen Erhöhung des Lungenarteriendrucks bei Höhenexposition einhergeht (**Abbildung 1**) (4). Nebst einem erhöhten Risiko für das Höhenlungenödem (ein übersteigertes Anstieg des Lungenarteriendrucks ist das Kardinalsymptom und *conditio sine qua*

non dieser Krankheit) ist zu erwarten, dass bei IVF-Personen, die dauernd in grosser Höhe leben (> 2500 m. ü. M.) oder an Krankheiten leiden, die mit chronischer arterieller Hypoxämie einhergehen, das Risiko, an einer pulmonalen Hypertonie zu erkranken, erhöht ist.

4. Herzdysfunktion

Fötale Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit haben einen negativen Einfluss auf die Herzfunktion im späteren Leben. Frühgeburtlichkeit geht im jungen Erwachsenenalter mit morphologischen Veränderungen beider Ventrikel und verminderter rechts- und links-ventrikulärer Funktion einher. Diese Beobachtungen zeigen das Schädigungspotenzial frühkindlicher Ereignisse für die Herzfunktion im späteren Leben auf.

In Übereinstimmung mit diesem Konzept wurde bei IVF-Kindern bereits in utero eine eingeschränkte Funktion vor allem des rechten Ventrikels aufgezeigt, die nach der Geburt bei 6 Monate alten Säuglingen persistierte (11). Diese Veränderungen scheinen im Erwachsenenalter weiterzubestehen, wurden doch kürzlich unter sauerstoffarmen Bedingungen bei jungen IVF-Personen morphologische

und funktionelle Veränderungen des rechten Ventrikels nachgewiesen (12). Ob diese Veränderungen für eine spätere vorzeitige kardiale Dysfunktion prädestinieren oder im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen dieses Problem begünstigen, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beantwortet werden.

5. Insulinresistenz

Eine Endothelfunktionsstörung führt oft zu einer peripheren Insulinresistenz. Unter normalen Bedingungen stimuliert Insulin den Blutfluss und den Glukosetransport zur Skelettmuskulatur via einen endothelialen, eNOS-abhängigen Mechanismus (13). Im Falle einer Störung der endothelialen Gefäßfunktion kann Insulin diese Wirkung nicht entfalten. Die verminderte Insulin-induzierte Vasodilatation und der damit verbundene geringere Blutfluss und Glukosetransport zur Skelettmuskulatur führt zu einer verminderten Glukoseaufnahme, was sich als Insulinresistenz manifestiert (14, 15). In Übereinstimmung mit diesem Konzept zeigen Studien an jungen IVF-Erwachsenen eine periphere Insulinresistenz (10) und Studien an IVF-Mäusen konnten direkt nachweisen, dass die Insulinresistenz in der Tat auf eine ver-

minderte Substratzufuhr zur Skelettmuskulatur zurückzuführen ist (5). Diese Daten lassen befürchten, dass das Risiko, im späteren Leben an einem Diabetes mellitus zu erkranken, bei der IVF-Population erhöht ist.

6. Präimplantationsdiagnostik und Implantation eines einzigen möglichst fitten Embryos

Die Präimplantationsdiagnostik wird je länger, je häufiger eingesetzt, nicht nur mit dem Ziel, bekannte Erbkranken auszuschließen, sondern auch, um möglichst fitter Embryonen zu selektionieren und dann nur noch diesen einen fitten statt mehrerer Embryonen zu implantieren und damit das Risiko von Mehrlingsschwangerschaften und das damit verbundene erhöhte Risiko von Schwangerschaftskomplikationen zu reduzieren. Zur Selektion fitter Embryonen werden zunehmend mit grossem kommerziellem Aufwand propagierte, automatisierte, sehr kostspielige Systeme verwendet, die eine kontinuierliche Überwachung und Dokumentation der Embryoentwicklung erlauben (Time lapse imaging (TLI) systems for embryo development) (16). Diese prima vista positiv scheinenden Neuerungen sind nicht

unproblematisch. Es gibt Hinweise bei der Maus, dass eine Blastomer-Biopsie epigenetische Veränderungen beim Embryo induziert, die im späteren Leben negative Auswirkungen auf die Gehirnentwicklung und -funktion haben (17). Ebenso bestehen Hinweise, dass besonders fitte, sich rasch entwickelnde Embryonen gehäuft Veränderungen des epigenetischen Phänotyps aufweisen, die ungünstige Auswirkungen auf das Krankheitsrisiko im späteren Leben haben könnten (18). Es besteht ein dringender Bedarf an robusten prospektiven Daten zu den Auswirkungen dieser neuen Verfahren auf den kindlichen Phänotyp und das spätere Krankheitsrisiko. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich diese kommerziell sehr interessanten Verfahren bereits vor dem Vorliegen solcher Daten rasant ausbreiten werden, ist allerdings sehr gross.

Eine im Rahmen der Diskussion über mögliche Langzeitfolgen der IVF oft vergessene Tatsache ist, dass IVF mit einer deutlichen Häufung von Schwangerschaftskomplikationen einhergeht. Wenn diese Komplikationen bei natürlich gezeugten Individuen auftreten, führen sie zu einer deutlich erhöhten kardiome-

tabolischen Morbidität und Mortalität im späteren Leben.

7. Gehäuftes Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen nach IVF

IVF-Kinder weisen deutlich öfter ein niedriges Geburtsgewicht (<2500 g) auf und es kommt häufiger zu Präeklampsie und Frühgeburtlichkeit (**Abb. 2, Tabelle 1**). Die mancherorts zur Verbesserung der IVF-Erfolgsrate gepflegte Implantation mehrerer Embryonen führt gehäuft zu Mehrlingsschwangerschaften und trägt dadurch zu einer weiteren Häufung von Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und vermindertem Geburtsgewicht bei.

Tabelle 1 zeigt, dass diese Schwangerschaftskomplikationen bei natürlich gezeugten Personen mit deutlich erhöhtem kardiovaskulären Risiko einhergehen. Frühgeburtlichkeit erhöht nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch die «all-cause»-Mortalität. Das Ausmass dieses Risikos ist grösser als das sich aus der Familienanamnese ergebende oder dasjenige von schwerem Alkoholabusus oder Sedentarismus und ist vergleichbar mit demjenigen des Rauchens. Es ist zu erwarten, dass bei der IVF-Population allein schon das gehäufte

Auftreten dieser Schwangerschaftskomplikationen zu einer deutlichen Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität führen wird.

8. Ausblick

Die IVF-Population ist noch sehr jung, eine verfrühte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität tritt normalerweise ab dem 5. Lebensjahrzehnt auf. Es werden deshalb weitere 20–30 Jahre vergehen, ehe sich genaue Zahlen zu den IVF-induzierten kardiovaskulären Endpunkten herauskristallisieren werden. Vom jetzigen Stand des Wissens ausgehend, sind 2–5 % der Bevölkerung in westlichen Ländern einem erhöhten kardiovaskulären Risiko aufgrund von IVF ausgesetzt, Tendenz rapide steigend. Bereits heute kann jedoch aufgrund der deutlichen IVF-induzierten Häufung von Schwangerschaftskomplikationen, die auch bei natürlich gezeugten Personen zu vorzeitiger kardiovaskulärer Morbidität führen, davon ausgegangen werden, dass dieses Risiko zahlenmässig bedeutend sein wird.

Für den praktischen Arzt bedeutet dies, dass die pränatale Anamnese integraler Bestandteil jeder Anamnese sein sollte

und bei der Implementation von kardiovaskulärer Prävention und / oder der Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten berücksichtigt werden sollte. Dies impliziert auch die Aufklärung von IVF-Kindern bezüglich der Modalitäten ihrer Zeugung und potenzieller IVF-assoziiierter kardio-metabolischer Veränderungen.

Für die Forschung bedeutet dies, dass dringend Wege gefunden werden müssen, bestehende IVF-Prozedere zu verbessern mit dem Ziel, Langzeitgesundheitsfolgen für das Kind zu vermindern. Einer der Wege dazu führt über Langzeitstudien der IVF-Population. Solche Studien werden nicht nur wichtige Daten zu Langzeitgesundheitsfolgen liefern, sondern auch Anhaltspunkte über besonders schädliche oder relativ unschädliche IVF-Techniken geben und so erlauben, dem Ziel der «best practice» von IVF näherzukommen.

Schliesslich könnten sich die sozioökonomischen Folgen von IVF als dramatisch erweisen. Es braucht deshalb dringend einen gesellschaftspolitischen Diskurs darüber, wie mit dieser Technologie und dem damit verbundenen, sehr lukrativen und schnell wachsenden Markt umzu-

gehen ist. Derzeit existieren keinerlei Leitlinien bezüglich der Indikationen von IVF. Der Grundsatz des «Primum non nocere» muss auch für die Reproduktionsmedizin gelten, und das Problem der Höherbewertung des Kinderwunsches gegenüber dem Wohl des zukünftigen Kindes muss umfassend diskutiert werden. Die Möglichkeit, infertilen Paaren mithilfe von IVF einen Kinderwunsch zu ermöglichen, soll hier nicht infrage gestellt werden, aber es geht darum, diese Techniken angesichts des potenziell hohen Risikos für das Kindeswohl zum jetzigen Zeitpunkt so sparsam wie möglich anzuwenden.

Literatur

1. Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BW and Templeton A. Are we overusing IVF? *BMJ* (Clinical research ed). 2014;348:g252.
2. Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2004;359:1359-66.
3. Scherrer U, Rexhaj E, Allemann Y, Sartori C and Rimoldi SF. Cardiovascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Eur Heart J*. 2015;36:2686-96.
4. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y and Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation*. 2012;125:1890-6.
5. Cerny D, Sartori C, Rimoldi SF, Meister T, Soria R, Bouillet E, Scherrer U and Rexhaj E. Assisted reproductive technologies predispose to insulin resistance and obesity in male mice challenged with a high fat diet. *Endocrinology*. 2017:In press.
6. Rexhaj E, Paoloni-Giacobino A, Rimoldi SF, Fuster DG, Anderegg M, Somme E, Bouillet E, Allemann Y, Sartori C and Scherrer U. Mice generated by in vitro fertilization ex-

- hibit vascular dysfunction and shortened life span. *J Clin Invest.* 2013;123:5052-60.
7. Rexhaj E, Pireva A, Paoloni-Giacobino A, Allemann Y, Cerny D, Dessen P, Sartori C, Scherrer U and Rimoldi SF. Prevention of vascular dysfunction and arterial hypertension in mice generated by assisted reproductive technologies by addition of melatonin to culture media. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309:H1151-6.
 8. Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, Salmon CS, Hutter D, Rexhaj E, Thalmann S, Schwab M, Turini P, Sartori-Cucchia C, Nicod P, Villena M, Allemann Y, Scherrer U and Sartori C. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. *Circulation.* 2010;122:488-94.
 9. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE and Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1682-8.
 10. Chen M, Wu L, Zhao J, Wu F, Davies MJ, Wittert GA, Norman RJ, Robker RL and Heilbronn LK. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes.* 2014;63:3189-98.
 11. Valenzuela-Alcaraz. B. Crispi F, Bijns B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, Bartrons J, Civico S, Balasch J and Gratacos E. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation.* 2013;128:1442-50.
 12. von Arx R, Allemann Y, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, de Marchi SF, Soria R, Germond M, Scherrer U and Rimoldi SF. Right ventricular dysfunction in children and adolescents conceived by assisted reproductive technologies. *J Appl Physiol* (1985). 2015;118:1200-6.
 13. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L and Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994;94:2511-5.
 14. Cook S, Hugli O, Egli M, Menard B, Thalmann S, Sartori C, Perrin C, Nicod P, Thorens B, Vollenweider P, Scherrer U and Burcelin R. Partial gene deletion of endothelial nitric oxide synthase predisposes to exaggerated high-fat diet-induced insulin resistance and arterial hypertension. *Diabetes.* 2004;53:2067-72.
 15. Duplain H, Burcelin R, Sartori C, Cook S, Egli M, Lepori M, Vollenweider P, Pedrazzini T, Nicod P, Thorens B and Scherrer U. Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2001;104:342-5.
 16. Bhude P, Maheshwari A, Cutting R, Seenan

- S, Patel A, Khan K and Homburg R. Time lapse imaging: is it time to incorporate this technology into routine clinical practice? Human fertility (Cambridge, England). 2017;1-6.
17. Wu Y, Lv Z, Yang Y, Dong G, Yu Y, Cui Y, Tong M, Wang L, Zhou Z, Zhu H, Zhou Q and Sha J. Blastomere biopsy influences epigenetic reprogramming during early embryo development, which impacts neural development and function in resulting mice. Cellular and molecular life sciences: CMLS. 2014;71:1761-74.
18. Gutierrez-Adan A, White CR, Van Soom A and Mann MR. Why we should not select the faster embryo: lessons from mice and cattle. Reproduction, fertility, and development. 2015;27:765-75.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Urs Scherrer
 Universitätsklinik für Kardiologie
 Schweizer Herz- und Gefässzentrum Bern
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
 Tel.: + 41 31 632 0102.
 urs.scherrer2@insel.ch

Epigenetik – die vierte Dimension der medizinischen Risikoprüfung?

Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Zusammenfassung

In diesem Beitrag sollen neue Anwendungen der Epigenetik mit Relevanz für die Versicherungsmedizin diskutiert werden.

Epigenetische Studien haben das Dogma der Biologie umgestossen, dass das bei der Geburt vererbte Genmaterial die Eigenschaften eines Organismus unveränderbar bestimmt. Epigenetische Prozesse stellen die Expression von Genen an und ab und können auf subtile Umweltveränderungen reagieren. Die Entstehung von Krankheiten oder die Ausprägung von Persönlichkeitsmerkmalen werden epigenetisch beeinflusst. Die zunehmende Bedeutung epigenetischer Methoden in der Diagnostik und Behandlung vieler internistischer Disziplinen wird auch in der Versicherungsmedizin registriert. Die potenzielle Bedeutung für die Risikoprüfung wird an ersten Beispielen diskutiert.

Résumé

Cet article présente les dernières applications de l'épigénétique et leur impact sur la médecine des assurances.

Des études épigénétiques ont renversé la théorie fondamentale de la biologie moléculaire selon laquelle le matériel génétique hérité à la naissance détermine une fois pour toutes les caractéristiques d'un organisme. Des processus épigénétiques stimulent ou empêchent l'expression génique et peuvent réagir à des variations subtiles de l'environnement. L'apparition de maladies ou l'affirmation de caractéristiques individuelles sont influencées épigénétiquement. L'importance croissante des méthodes épigénétiques dans le diagnostic et le traitement de nombreuses disciplines de médecine interne est également prise en compte par la médecine des assurances. Les conséquences potentielles lors de l'examen des risques sont discutées à la lumière des premiers cas d'espèce connus.

Krankheiten infolge Imprinting-Fehler

Am Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Versicherungsmedizin

(SIM) im November 2016 haben wir zum Problemkreis In-vitro-Fertilisation (IVF) versicherungsmedizinische Aspekte der assistierten Reproduktion diskutiert. Parallel zum Beitrag von Prof. Urs Scherrer über möglicherweise epigenetisch verursachte pulmonale Hypertonie in der Höhe in der IVF-Population haben wir das Risiko für *Imprinting*-Fehler bei künstlich gezeugten Kindern behandelt. Genomisches Imprinting ist ein epigenetischer Prozess. Durch DNA-Methylierung werden bestimmte Genregionen der männlichen und der weiblichen Keimbahn so geprägt, dass nur das väterliche oder nur das mütterliche Allel eines Gens aktiv ist. Genomische Imprints werden in unbefruchteten Keimzellen gelöscht und nach der Befruchtung neu etabliert und bei der Zellteilung stabil weitergegeben. Es besteht das theoretische Risiko, dass das nicht natürliche Zellkultur-Milieu bei der IVF im Vergleich zur natürlichen Befruchtung im Körper der Mutter die epigenetische Programmierung ändert. Fehler in der Entfernung der *Imprints*, ihrer Etablierung oder ihrer Erhaltung sind denkbar. Krankheiten infolge Imprinting-Fehler sind das Prader-Willi-Syndrom, das Angelman-Syndrom, das Beckwith-Wiedemann-Syndrom

oder das Silver-Russell-Syndrom. *Imprinting*-Fehler-Krankheiten sind bei IVF-Kindern minimal, aber nicht signifikant gehäuft und für Versicherer kaum relevant [1].

Definition und Bedeutung der Epigenetik

Alle Zellen eines menschlichen Organismus enthalten die identische genetische Information, codiert in 3 Milliarden Basenpaaren, verteilt auf 46 Chromosomen. Dank der Epigenetik gelingt es dem Zellkern, unter dem Einfluss äusserer Faktoren zu regulieren, wann und in welchem Ausmass welche Gene ein- und ausgeschaltet werden. Epigenetische Mechanismen erlauben zum Beispiel, aus dem immer gleichen Erbgut unterschiedlichste Zellen wie Haut-, Herz- oder Nervenzellen zu differenzieren. Schon zu Beginn des Humangenomprojekts 1990 und beim offiziellen Abschluss 2003 wurden grosse Hoffnungen in die vollständige Sequenzierung des humanen Genoms gesetzt. Als es 2003 gelungen war, das menschliche Erbgut komplett zu entziffern, verglich US-Präsident Bill Clinton diese wissenschaftliche Grosstat mit der Mondlandung. Krankheiten und Phänotypen sollten durch

Mutationen in der DNA betroffener Personen sichtbar und mittels gentherapeutischer Ansätze therapierbar werden. Resultate aus genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) haben zwar zahlreiche krankheitsassoziierte Mutationen aufgezeigt, jedoch gelingt das Verständnis der Genregulation und vieler pathophysiologischer Prozesse nur mit epigenetischer Zusatzinformation. Wir vererben unseren Kindern mehr als nur unsere Gene. Umwelteinflüsse modifizieren chemisch unser Erbgut. Das resultierende Methylierungsmuster ist zwar reversibel, aber teilweise so nachhaltig, dass epigenetische Veränderungen über mehrere Generationen weitergegeben werden.

Epigenetische Diagnostik und Therapie in der Onkologie

Ein gutes Beispiel für die Nutzung epigenetischer Veränderungen in der Krebsdiagnostik ist UroMark, ein nicht-invasiver Test zur Diagnose des Blasenkarzinoms anhand von Epithelzellen im Urinsediment. [2] Der Proband kann seine Urinprobe mit der Post ins Labor senden. Der *UroMark*-Test analysiert 150 mögliche epigenetische Veränderungen und unterscheidet mit grosser Sicherheit zwi-

schen Blasenkarzinom und Normalbefund. Die 150 epigenetischen Marker wurden anhand einer Kohorte von 86 Blasenkarzinomen mit Muskelinvasion und 30 normalen Kontrollen optimiert. Bei der Testvalidierung in einer unabhängigen Kohorte von 107 Blasenkarzinomen und 167 normalen Kontrollen erzielte der *UroMark*-Test eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 97 %, mit einem negative predictive value von 97 % für die Erkennung von primärem Blasenkarzinom. Im Vergleich dazu hat die Blasenspiegelung als invasiver Goldstandard für die Blasenkrebsdiagnostik untersucherabhängig eine Sensitivität von 90 bis 97 %, aber nur 10 % der wegen Hämaturie durchgeführten Zystoskopien diagnostizieren ein Blasenkarzinom.

Epigenetische Veränderungen spielen eine Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf maligner hämatologischer Erkrankungen, nicht ungleich Veränderungen der DNA-Sequenz durch genetische Aberrationen und Mutationen. Wegen der pharmakologisch angehbaren Reversibilität der epigenetischen Veränderungen und dem beträchtlichen therapeutischen Potenzial ist die Epigenetik ein Schwerpunkt der Grundlagenforschung

und der angewandten klinischen Forschung. 2009 wurde das erste epigenetisch wirksame Medikament, 5-Azacytidin (Vidaza®), zur Behandlung des myelodysplastischen Syndroms (MDS) mit höherem Risiko und der Frühform der akuten myeloischen Leukämie (AML mit bis 30% Knochenmarkblasten) zugelassen. Epigenetisch wirksame Medikamente haben eine Bedeutung für die Behandlung älterer, *medically non-fit* Patienten, für die eine intensive Chemotherapie oder eine Blutstammzelltransplantation aufgrund von Begleiterkrankungen nicht möglich ist.

Die epigenetische Uhr

Das Altern beginnt im Grunde gleich nach der Befruchtung der Eizelle. Altern beinhaltet veränderte zelluläre Strukturen, verkürzte Telomere, Anhäufung von somatischen DNA-Mutationen, veränderte Genregulation und – *last but not least* – veränderte DNA-Methylierung. Die Methylierungsmuster verändern sich mit zunehmendem Alter und sind möglicherweise ein Faktor für altersassoziierte Krankheiten. Monozygote Zwillinge sind interessante Studienobjekte, um bei identischem Genom altersabhängige Methylierungsmuster zu studieren.

Bockland et al. haben bei 34 männlichen genetisch identischen Zwillingspaaren im Alter von 21 bis 55 Jahren gezeigt, dass das Ausmass der Cytosin-Methylierung an 88 Positionen innerhalb oder in der nahen Umgebung von 80 Genen des menschlichen Genoms signifikant mit dem Alter korreliert [3].

Steve Horvath, Humangenetiker und Biostatistiker an der *University of California* in Los Angeles (UCLA), hat epigenetische Signaturen von mehr als 13 000 menschlichen Gewebeproben gesammelt zur Analyse und Charakterisierung der postulierten epigenetischen Uhr. Nach seinen Messungen tickt die epigenetische Uhr in nahezu allen Geweben des Körpers gleich. Altern die Zellen, verändert sich das Muster der epigenetischen Marker. Horvath analysiert mit seinem Chip Hunderte weit verstreuter DNA-Positionen und bestimmt, wie häufig sie methyliert sind. Mittels eines Computeralgorithmus schätzt er das Alter der Zellen und der Person. Weisse Blutzellen zum Beispiel sind nicht älter als ein paar Tage, doch auch sie tragen die epigenetische Signatur ihres 50-jährigen Spenders auf wenige Jahre genau. Ein DNA-Abstrich aus der Mundhöhle oder Gewebe aus Hirn,

Darm und vielen anderen Organen zeigt meist das gleiche biologische Alter der Person mit einer Standardabweichung von 3,6 Jahren. In der DNA des Menschen sitzen Methylgruppen meist an CpG-Dinukleotiden, den so genannten CpG-Inseln. Das sind Sequenzen, an denen ein Cytosin (C) einem Guanin (G) voransteht. Das Genom eines Menschen enthält mehr als 28 Millionen CpG-Inseln. Die Mikroarray-Technologie, mit der DNA-Methylierung meist untersucht wird, erfasst nur einen Bruchteil. Ältere Chips erkennen 27 000 epigenetische Marker, neuere etwa 485 000. Horvaths einfaches erstes statistisches Modell berechnet, in wie vielen Zellen eines Speicheltropfens die DNA nur an zwei ganz bestimmten CpG-Positionen methyliert ist. Der errechnete Index entsprach dem Alter der Probanden und erreichte eine phänomenal gute Korrelation von 0,85 und eine durchschnittliche Genauigkeit von etwa fünf Jahren [3]. Dazu konnte er 353 CpG-Sites zur Altersbestimmung nutzen.

Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten sind für das Methylierungs-Alter denkbar. Mittels der epigenetischen Uhr können Diskrepanzen zwischen dem epigenetischen und dem chronologischen

Alter erfasst werden und Anzeichen vorzeitiger Alterung quantifiziert werden, sei es in einem bestimmten Organ oder insgesamt. Brian Chen vom NHLBI-Institut der US-Gesundheitsbehörde hat gemeinsam mit Horvath Methylierungs-Analysen an Proben von 2100 Männern und Frauen im Alter zwischen 40 und 92 Jahren gemacht, die Teil der Framingham Heart Study waren. Die Präzision der Methylierungs-Uhr wurde bestätigt. [4] Jeder vorschnelle Altersanstieg eines Gewebes um 5 Jahre erhöht die Wahrscheinlichkeit um 15 %, dass der Teilnehmer vorzeitig verstarb. Beschleunigte Alterung auf epigenetischer Ebene geht mit einer erhöhten Sterblichkeit einher, sogar nach Korrektur für das chronologische Alter und konventionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die epigenetische Signatur scheint spezifische Alterungsmerkmale zu diagnostizieren, die unabhängig von den üblichen Framingham-Risikofaktoren sind. Untersuchungen zum epigenetischen Alter von verschiedenen Geweben derselben Person ermöglichen vielleicht die nichtinvasive Diagnose von Erkrankungen oder die Abschätzung des Risikos einer Erkrankung zu einem späteren Zeitpunkt. Das epigenetische Alter von Brust-, Nieren-,

Lungen- und Hautkrebszellen ist durchschnittlich 40 % höher als das reale, chronologische Alter des jeweiligen Patienten. Krebsarten wie Hirntumore sind ihrem realen Alter Jahrzehnte voraus, wenn man ihren Methylierungs-Status betrachtet. Andere Krebsarten wie hormonabhängige Tumoren der Gebärmutter-schleimhaut und der Brust haben ein tieferes Methylierungs-Alter. Abweichungen des epigenetischen Alters wurden bei weiteren Erkrankungen gefunden. HIV-Patienten mit aktiver Virusreplikation sind epigenetisch älter als solche mit tiefer Viruslast oder gesunde Patienten. Das epigenetische Alter von Lebergewebe bei morbidem Adipositas ist dem chronologischen Alter weit voraus. Horvath vermutet, dass die Differenzierungsfähigkeit der Stammzellen entscheidend ist. Viele Methylierungs-alter-Resultate scheinen Sinn zu machen, jedoch ist die Bedeutung der 353 CpG-Inseln in Horvaths Uhr für den physiologischen oder pathologischen Alterungsprozess völlig ungeklärt. [5].

Versicherungsmedizinische Aspekte der Epigenetik

Epigenetische Profile haben theoretisch Potenzial, in der Zukunft als *proxy* für

Lebensstil oder Gesundheitsprofil für die medizinische Risikoeinschätzung eingesetzt zu werden. Je nach Versicherungsprodukt, Kontext und Validierungsgrad des epigenetischen Tests könnte die Methode von der Gesellschaft als ungerechte Diskriminierung kritisiert werden.

In der «Life Settlement»-Industrie, dem Sekundärmarkt von US-Lebensversicherungen in den USA, soll eine Firma neuerdings die epigenetische Uhr zur Risikoprüfung einsetzen. Nur in den USA können Kranke und Senioren ihre Lebensversicherungspolice verkaufen. Die Käuferfirmen zahlen die Prämien weiter und kassieren im Sterbefall. Begonnen hatte der Handel mit Policen in den USA zu Zeiten der Aids-Krise, als viele Kranke ihre Versicherungen an Dritte verkauften, welche die Beiträge weiterzahlten und beim Tod der HIV-Infizierten dann das Sterbegeld einstrichen. Die Schwachstelle bei der Risikoeinschätzung für Life Settlements ist die zur Prüfung vorgelegte Krankenakte des Versicherten. Es muss geprüft werden, ob vorgelegte Informationen relevant sind, und ob ein Worst-Case-Szenario abgeschätzt werden kann. Die *insurtech*-

Firma GWG Life (www.gwglife.com) in Minneapolis verlangt von ihren Kunden neuerdings eine Speichelprobe für die Risikoprüfung. Aus der Speichelprobe wird anhand epigenetischer Biomarker die verbleibende Lebenserwartung geschätzt. Die Methodik stützt sich auf eine Studie, die im September 2016 in der Zeitschrift «Aging» publiziert wurde. [6]. Das Geschäft mit den Zweitmarktpolicen ist im Grunde eine simple Sterbetafelwette. Falls die versicherten Personen zum erwarteten Zeitpunkt ableben, geht die Kalkulation auf, leben sie im Durchschnitt länger als vorhergesehen, wird mit den Policen eine niedrigere Rendite erzielt. Die epigenetische Uhr soll helfen, die Informationsasymmetrie zugunsten der insurtech-Firma zu korrigieren.

Die medizinische Risikoprüfung der Privatversicherer arbeitet primär mit der Kategorie der tarifierbaren Risikofaktoren und Krankheiten. Angaben aus der Familienanamnese sind bereits in mehreren Nachbarländern in der Grauzone, während die Verwendung bereits vorliegender prädiktiver Gentestresultate für die Lebens- und Invaliditätsversicherung durch den Gesetzgeber eingeschränkt wurde. Es stellt sich die Frage, wie in der

Zukunft allenfalls verwendete prädiktive epigenetische Untersuchungsergebnisse eingestuft werden sollen. Im Gegensatz zu den Genen fehlt den epigenetischen Prägungen das Merkmal der prinzipiellen Unveränderlichkeit, aber epigenetische Eigenschaften können wie Gene über mehrere Generationen weitervererbt werden.

Die Epigenetik eröffnet keine grundsätzlich neuen ethisch-rechtlichen Fragen, belebt aber die bereits aktive Diskussion über den ethisch vertretbaren Umgang mit epigenetischem Wissen, das Recht auf Nichtwissen und auf informationelle Selbstbestimmung (z. B. über mögliche Erkrankungsrisiken). Auch die Generierung, Interpretation, Weitergabe und Aufbewahrung epigenetischer Daten wird gesellschaftlich diskutiert werden müssen. Zur differenzierten Einschätzung der neuen Disziplin braucht es noch mehr Sachwissen und einen fundierten Dialog.

1. Kalish, J.M., C. Jiang, and M.S. Bartolomei, Epigenetics and imprinting in human disease. *Int J Dev Biol*, 2014. 58(2–4): p. 291–8.
2. Feber, A., et al., UroMark-a urinary biomarker assay for the detection of bladder cancer. *Clin Epigenetics*, 2017. 9: p. 8.
3. Bocklandt, S., et al., Epigenetic predictor of age. *PLoS One*, 2011. 6(6): p. e14821.
4. Horvath, S., et al., An epigenetic clock analysis of race / ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biol*, 2016. 17(1): p. 171.
5. Gibbs, W.W., Biomarkers and ageing: The clock-watcher. *Nature*, 2014. 508(7495): p. 168–70.
6. Chen, B.H., et al., DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*, 2016. 8(9): p. 1844–1865.

RE Toolbox – bisherige Entwicklung, heutiger Stand und Ausblick

Peter Birchler; Joshua Herbst

Zusammenfassung

Im Medinfo 2015 / 2 wurde der im Auftrag des SVV neu erstellte Reintegrationsleitfaden Krankheit (in «elektronischer» Form als PDF) vorgestellt. Gleichzeitig wurde ein kühner Blick in die nahe Zukunft eines vollelektronischen Eingabesystems für Krankheiten und Unfälle zur Ermittlung der durchschnittlichen Dauer der Arbeitsunfähigkeit gegeben. Die Softwarelösung hierzu wurde bereits im Juli 2016 unter dem Namen RE Toolbox für den Teilbereich Krankheit freigegeben. Im März 2017 folgte die um den Teilbereich Unfall erweiterte RE Toolbox (V2.0). Die Unfalldaten stammen von der schweizerischen Sammelstelle für Statistik der Unfallversicherung (SSUV). Mit der SSUV als Datenlieferantin konnte auf anonymisierte Daten zurückgegriffen werden, welche die verfügbaren aktuellen Werte der gesamten Unfallversicherung abbilden.

Herausstechendes Merkmal ist die elektronische Suchfunktion der RE Toolbox, mit der es möglich ist, mittels Eingabe von medizinischen Beschreibungen der Krankheit oder der Unfallverletzung die

zutreffende ICD-10-GM-Diagnose zu ermitteln und diese so dem zutreffenden Kollektiv zuzuordnen. Dabei wird im Unfallbereich nicht nur die Dauer der durchschnittlichen Arbeitsunfähigkeit angezeigt, sondern auch die durchschnittliche Höhe der Heilkosten ausgewiesen. Alle Informationen werden auch grafisch dargestellt.

Ein weiteres entscheidendes Plus der RE Toolbox ist die Tatsache, dass alle Daten anonymisiert eingegeben werden. Lediglich der Versicherer gibt eine frei wählbare Identifikationsnummer ein.

Der Zugang zur RE Toolbox erfolgt über eine beim SVV zu beantragende Lizenz.

Résumé

Réédité à la demande de l'ASA, le nouveau Guide de la réintégration Maladie avait été présenté dans l'Infoméd 2015 / 2 (en format PDF électronique). A l'époque, l'éventualité audacieuse d'un système entièrement électronique avait déjà été évoquée; celui-ci étant censé permettre la détermination de la durée moyenne d'une incapacité de travail résultant d'une maladie ou d'un accident. Le logi-

ciel correspondant a été lancé dès juillet 2016 sous le nom de Re Toolbox et ne portait au départ que sur les maladies. En mars 2017, la partie dédiée aux accidents est venue compléter le RE Toolbox (V2.0). Fournies par le Service de centralisation des statistiques de l'assurance-accidents (SSAA), les données sur les accidents sont entièrement anonymisées et reflètent les valeurs actuellement disponibles sur l'ensemble de l'assurance-accidents.

Principale caractéristique du RE Toolbox, sa fonction de recherche électronique qui permet de déterminer le code CIM 10 GM correspondant au descriptif de la maladie ou de la blessure accidentelle considérée et de classer ainsi le patient dans le collectif correspondant. Concernant les accidents, le système indique non seulement la durée moyenne prévisible de l'incapacité de travail, mais aussi le montant moyen probable des frais médicaux. Toutes les informations sont également présentées sous forme de graphique.

Un autre atout du RE Toolbox réside dans le fait que les données peuvent être saisies de manière totalement anonymisée.

Seul l'assureur indique un numéro d'identification de son choix.

Le RE Toolbox n'est accessible que par le biais d'une licence accordée par l'ASA sur demande.

1. Einleitung

Bestrebungen, die Leistungsbearbeitung im Personenversicherungsfall zu optimieren, laufen nicht zuletzt wegen der zwischenzeitlich enorm hohen Zahl an abzurechnenden Fakturen aus dem Bereich Gesundheitswesen auf Hochtouren. Um eine automatisierte Leistungsbearbeitung und Fallsteuerung sowohl bei Krankheit (Krankentaggeld) als auch bei Unfällen (UVG) überhaupt zu ermöglichen, gilt es, die Informationen zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit und der Höhe der Heilkosten in einer elektronischen Form zur Verfügung zu stellen.

Der Schweizerische Versicherungsverband hat im Auftrag seiner Mitglieder im Jahr 2010 mit dem «Reintegrationsleitfaden Unfall» schweizerisches Neuland betreten und ein Werk präsentiert, welches für definierte Verletzungen die aus medizinischer Sicht anzunehmende Dauer der Arbeitsunfähigkeit ausweist

und gleichzeitig auf verschiedene Behandlungsaspekte aufmerksam macht. Fünf Jahre später entwickelte der SVV mithilfe von Daten der Helsana auch einen Reintegrationsleitfaden Krankheit. Beide Leitfäden existierten bisher aber nur in PDF-Form.

Im Medinfo 2015 / 2 wurde der neu erstellte Reintegrationsleitfaden Krankheit (in «elektronischer» PDF-Form) vorgestellt und gleichzeitig ein Ausblick auf die nahe Zukunft eines vollelektronischen Eingabesystems für Krankheiten und Unfälle zur Ermittlung der durchschnittlichen Dauer der Arbeitsunfähigkeit gegeben. Die Softwarelösung hierzu wurde im Juli 2016 unter dem Namen RE Toolbox (V1.0) für den Teilbereich Krankheit freigegeben. Im März 2017 folgte die RE Toolbox (V2.0), zusätzlich mit dem Bereich Unfall.

Schon seit Jahren kennt die Assekuranz die elektronische Steuerung und Abrechnung von Heilkosten. Stellvertretend für solche automatisierten Steuerungssysteme sei SUMEX® genannt. Mit der Einführung von TARMED im Jahr 2004, einem einheitlichen Tarifsysteem für ambulante Leistungen, verbesserten sich

die Möglichkeiten des elektronischen Datenaustausches und damit der Leistungserfassung, -prüfung und -abrechnung schlagartig. Während die Abrechnung von Heilkosten mittlerweile zum elektronischen Alltag der Sozialversicherer zählt, nimmt die Bereitschaft, auch Leistungen für Arbeitsunfähigkeit (Krankentaggeld, UVG-Taggeld) mit elektronischer Unterstützung abzurechnen, erst zögerlich zu.

2. Zweck und Nutzen der RE Toolbox

Dank besserer Daten und Analysen wandelt sich das traditionelle Versicherungswesen, und Versicherungen sehen sich auch immer mehr als Dienstleister (The Economist: The coming revolution in insurance, 9.3.2017).

Basierend auf vergleichbaren Referenzkollektiven wird der Einzelfall bewertet und geeignete Massnahmen werden ergriffen. Die Zuordnung zu Referenzkollektiven geschieht aufgrund von ICD-10-Diagnosen, ein Katalog, welcher über 10 000 verschiedene Krankheits- und Unfallbilder abbildet. Innerhalb eines Referenzkollektivs wird weiter nach Altersklassen und Geschlecht differenziert. Im Reintegrationsleitfaden

Krankheit werden heute 106 Referenzkollektive unterschieden, im Reintegrationsleitfaden Unfall sind es 366.

So dient die RE Toolbox als Instrument, um Ressourcen zu optimieren, abgestimmt auf Zeitpunkt im Fallverlauf und Krankheits- bzw. Unfallbild: Welche Fälle sollen mit möglichst wenig Aufwand abgewickelt werden, und wo sollen als Dienstleister weitere Ressourcen investiert werden?

Die RE Toolbox in der aktuellen Version 2.0 stellt alle Anforderungen an eine Grobtriage sicher. Das heisst, diejenigen Fälle, welche über die Toolbox laufen, werden nach einem repräsentativen Kollektiv gefiltert. Fälle, deren Arbeitsunfähigkeitsdauer oder Höhe der Heilkosten sich innerhalb des Vergleichskollektivs bewegt, können «dunkel» weiterverarbeitet werden, während auffällige Fälle (nach individualisierbaren Kriterien der einzelnen Versicherer) zur Kontrolle und allfälligen Weiterbearbeitung durch einen Sachbearbeiter angesteuert werden.

Die RE Toolbox bietet sowohl für KTG als auch UVG spannende Einblicke zu Ver-

teilungen der Dauer von Arbeitsunfähigkeiten als auch Heilkosten. Diese Verteilungen werden sowohl grafisch als auch in Form einer Tabelle durch Quartile und Durchschnittswerte angegeben und mit ausgewählten Interventionspunkten versehen:

- Kennzahlen Arbeitsunfähigkeit: Quartile (25 %-Quartil, Median und 75 %-Quartil) und Durchschnittswert der Dauer
- Interventionspunkt Wendepunkt: Normbereich
- Interventionspunkt Critical Point: Übergang von Normbereich in den kritischen Bereich
- Interventionspunkt Chronic Point: Zeitpunkt, an welchem das Rest-Chronifizierungsrisiko 50 % beträgt
- Kennzahlen Heilkosten: Quartile (25 %-Quartil, Median und 75 %-Quartil) und Durchschnittswert (nur Reintegrationsleitfaden Unfall)

3. Bedienung

Der Zugang zur RE Toolbox erfolgt über eine beim SVV zu beantragende Lizenz.

Getrennt nach Lizenznehmer und Versicherungsbereich werden Fälle in die RE Toolbox eingegeben und angezeigt. Ge-

wisse Felder sind für die Zuordnung zu den Kollektiven notwendig (ICD-10-Diagnose(n), Alter, Geschlecht), andere sind für zukünftige Resultate und Analysen vorgesehen (z. B. Branche NOGA, Qualifikationsstufe, physischer Anspruch der Tätigkeit).

Für die Eingabe der ICD-10-Diagnosen besteht eine einfache Suchfunktion, in der über Stichworte und Fachbegriffe die zutreffende Diagnose gefunden und ausgewählt wird. Hier wurde in der Entwicklung ein Schwerpunkt gesetzt, und der Zugang zu Diagnosen und die Bedienung im Alltag wurde einfach und angenehm umgesetzt – nicht nur für medizinische Fachpersonen. Basis dieser Suchfunktion ist der gesamte ICD-10-GM, wie er auch vom Bundesamt für Statistik zur Verfügung gestellt wird. Hinzu kommt noch ein Thesaurus, so dass es praktisch immer möglich ist, auch aufgrund von umschreibenden Merkmalen der Krankheit die zutreffende Diagnose zu ermitteln.

Aufgrund der Eingaben wird der Einzelfall dem passenden Referenzkollektiv zugeordnet. Pro Referenzkollektiv werden Angaben zur Dauer der Arbeitsunfähig-

keit und Höhe der Heilkosten sowohl tabellarisch wie auch grafisch dargestellt. Ein Einzelfall kann online begutachtet werden, und es werden alle Angaben als PDF zum Download angeboten.

Die RE Toolbox ist eine Webapplikation. Die Daten aller Lizenznehmer sind strikt voneinander getrennt und gehören dem Lizenznehmer. Es werden keine identifizierenden Angaben gespeichert, bis auf eine vom Lizenznehmer wählbare ID, z. B. der Fallnummer.

4. Datenbasis und Methodik

4.1. Reintegrationsleitfaden Krankheit

Die Erfahrungen der Versicherungspraxis im Bereich Krankentaggeld zeigen, dass ICD-10-Diagnosen nur selten übermittelt werden. Meist wird im Arztbericht eine einfache und in der Regel zweckmäßige Umschreibung der Krankheit geliefert. Für den Versicherungsmitarbeiter ist es jedoch schwer möglich bis fast unmöglich, daraus eine eindeutige ICD-Diagnose zu ermitteln. Und selbst wenn die Diagnose bekannt ist, existierten bisher keine verlässlichen Werte zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit. Diese Schwierigkeit ist sicher mit ein Grund, dass praktisch kein Krankentaggeldver-

sicherer die Diagnose in seinem Abrechnungssystem registriert. Einzig Helsana verlangt konsequent und schon seit Jahren bei den behandelnden Ärzten die korrekte Diagnose und konnte so dem SVV einen grossen Datenpool zur Erstellung des Leitfadens zur Verfügung stellen. In der RE Toolbox stehen diese Daten zu rund 100 000 Schadenfällen nun in der Form von Referenzkollektiven zur Verfügung und die Suchfunktion für die ICD-10-Diagnosen ermöglicht ein einfaches Ermitteln der zutreffenden Klassifizierung.

Wo es die Datenbasis zulies, wurden die Fälle den dreistelligen Diagnosen zugeordnet (z. B. M54, Rückenschmerzen), verbleibende Fälle wurden dem entsprechenden Kapitel zugeteilt (z. B. M Übrige, Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems).

In der aktuellen Version existieren nach wie vor 35 konkrete Einzeldiagnosen und 71 gruppierte Diagnosen. Bei der Auswertung der Helsana-Daten haben sich pro Diagnose / Diagnosegruppe folgende weiteren Kriterien herausgebildet: Altersgruppe und Geschlecht. Die Altersgruppen (18–24-jährig, 25–49-jährig,

50–65-jährig) widerspiegeln verschiedene Lebensabschnitte, in welchen sich auch das private und berufliche Umfeld sowie die Problematiken unterscheiden.

4.2. Reintegrationsleitfaden Unfall

Seit März 2017 steht erstmals auch eine elektronische Unfallversion zur Verfügung. Diese löst den Leitfaden aus 2010 ab. Der Aufbau und die Funktionsweise entsprechen im Wesentlichen dem Reintegrationsleitfaden Krankheit. Neu ist, dass mehrere Diagnosen eingegeben werden können. Die Art und Weise der Bildung der Kollektive wird nachfolgend beschrieben. Zusätzlich werden auch die mutmasslichen Gesamtheilkosten angegeben. Somit kann im Unfallleitfaden auf zwei Arten festgestellt werden, ob sich der Einzelfall gegenüber dem Vergleichskollektiv normal verhält. Auch im Bereich Unfall werden die bekannten drei Interventionspunkte angezeigt, anhand welcher sich definieren lässt, ob der Mitarbeiter Aktionen planen muss oder ob der Einzelfall weiterhin in der Dunkelverarbeitung bleiben kann.

Die Datenbasis des Reintegrationsleitfadens Unfall ist ein aktueller Datensatz von rund 65 000 Unfällen, welcher von

der SSUV zur Verfügung gestellt wurde. Da von der SSUV bei Fällen ohne Invalidität oder Integritätsentschädigung nur eine 5 %-Stichprobe von Unfällen erhoben wird, repräsentiert der Datensatz hochgerechnet mehr als 1 Mio. Unfälle mit Arbeitsunfähigkeit.

Bei einem Drittel der Unfälle wurden mehrere ICD-10-Diagnosen vergeben. Dies war für die Analyse problematisch: Gerade bei Mehrfachdiagnosen ist die Anzahl von identischen Unfallbildern sehr klein, was die Gruppierung erschwert. Ziel war es, für möglichst viele Fälle ein vergleichbares Referenzkollektiv zu generieren.

Hier konnte eine elegante Lösung gefunden werden. Wo die Fallzahl es zulies, wurden Fälle zu «reinen Referenzkollektiven» zusammengefasst. In diesen Kollektiven teilen alle Fälle die identische Diagnose bzw. Diagnosekombination. Bei den übrigen Fällen wurde ein Ähnlichkeitsmass definiert, abhängig von folgenden Faktoren: Körperteil, Verletzungsart, Dauer der Arbeitsunfähigkeit und Heilkosten. So konnten z. B. zwei Knochenbrüche der oberen Extremität mit ähnlichen Heilkosten und Dauern der

Arbeitsunfähigkeit zusammengefasst werden, obschon sich die exakte ICD-10-Diagnose unterscheidet. Referenzkollektive, welche über dieses Ähnlichkeitsmass generiert wurden, werden «Cluster-Referenzkollektive» genannt.

Mit den reinen Referenzkollektiven und den Clustern macht die RE Toolbox sowohl für häufig vorkommende als auch für seltene Diagnosekombinationen aussagekräftige Angaben zu Arbeitsunfähigkeit und Heilkosten und kann als Steuerungsinstrument verwendet werden.

5. Ausblick

5.1. Schnittstelle und individualisierte Auslenkung

Primäres Ziel ist die Automatisierung der Grobtriage. Über eine Schnittstelle werden alle Fälle mit der RE Toolbox ausgetauscht und durch hinterlegte Auslenkungsregeln geprüft. Normfälle und kritische Fälle werden identifiziert und die Letzteren ausgelenkt.

Fälle sollen über eine Schnittstelle in die RE Toolbox übermittelt werden. Erst diese Implementation ermöglicht ein skaliertes Nutzen ohne Mehraufwand. Entscheidend ist jedoch, dass die rele-

vanten Felder auch in den Quellsystemen erfasst werden, insbesondere die ICD-10-Diagnosen.

Künftig soll der Versicherer pro Diagnose selbst entscheiden, wann er einen Auslenkungspunkt setzen will. Damit kann er entscheiden, welche Diagnosen höhere oder geringere Priorität besitzen oder wann er mehr oder weniger Ressourcen einsetzen will. Die Automatisierung der Fallunterstützung lässt sich somit so weit individualisieren, dass sie sich nahtlos in die Policy der Versicherungsgesellschaft einfügt.

Die bisher verwendeten Interventionspunkte stellen Kontrollpunkte dar, bei denen automatisch geprüft wird, ob sich der Einzelfall im Vergleich zum Kollektiv normgerecht verhält. Tut er dies nicht, muss der zuständige Fallbearbeiter entscheiden, welche Massnahme er nun ergreifen soll. Je nach Diagnose ist das weitere Vorgehen unterschiedlich. Die konsequente Weiterentwicklung sieht deshalb vor, dass individuell nach Diagnose die zum Auslenkungspunkt sinnvollen administrativen, sozialen und medizinisch-konsiliarisch notwendigen Massnahmen vorgeschlagen werden. Die

Form der Massnahme wird damit zu einem weiteren Triagierungsinstrument, indem je nach Massnahme der Fall anderen Verantwortungsträgern zum Entscheid vorgelegt oder zur Bearbeitung weitergegeben werden kann.

5.2. Datenpool

Mit der Unterstützung der Versicherungsgesellschaften, über deren Pult die einzelnen Schadenfälle laufen, soll die Datenmenge der RE Toolbox laufend erhöht werden. Damit wird es vor allem im Bereich Krankheit möglich, die Einteilung in Diagnosen weiter zu verfeinern (Erweiterung des ICD-Codes auf 4 Stellen) und damit einem viel geäusserten Wunsch nachzukommen. Voraussetzung ist, dass die Gesellschaften die Diagnose in Erfahrung bringen und diese dem Schadenfall elektronisch zuordnen und –Stichwort Schnittstelle– der RE Toolbox zur Verfügung stellen.

Erst jedoch, wenn eine Versicherung alle Krankentaggeldfälle diagnostisch und in der RE Toolbox erfasst, können diese Daten in den bestehenden Datenpool einfließen. Werden nur ausgesuchte Fälle in die RE Toolbox eingegeben, so würde dies zu einer Verfälschung der

Daten führen, weshalb solche «ausgesuchten» Fälle nicht in den Datenpool aufgenommen werden.

5.3. Kostenrechner

Mit der aktuellen Einführung des Feldes Jahreslohn für Unfälle (in der Jahresmitte auch im Bereich Krankheit) sind alle individuellen Daten bekannt, um eine ungefähre Kostenschätzung zu erstellen. Diese Kostenschätzung kann als Indikator für die Zuordnung der Fallkompetenz dienen. Sie zeigt aber auch an, in welcher Grössenordnung sich die Gesamtaufwendung des Schadenfalles bewegen könnte, was ein gewichtiges Indiz für die Höhe der vorzunehmenden Rückstellungen sein kann.

Basis für die Berechnung der Kostenschätzung im Unfallbereich sind die Daten zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit und die medizinische Statistik der SSUV, welche Auskunft über die Rentenwahrscheinlichkeit und die mutmassliche Rentenhöhe gibt. Ergänzend werden auch potenzielle Integritätsentschädigungen ausgewiesen. Vor allem mit den Kerndaten Arbeitsunfähigkeit und Rente und den bisher schon bekannten Heilkosten lassen sich in einem sehr frühen

Stadium wichtige Entscheide zur Betreuung des Einzelfalles ablesen.

Im Krankentaggeldfall genügt der Jahreslohn bereits, um ein ungefähres Taggeldtotal zu berechnen. In späteren Versionen wird es für Krankheiten möglich sein, den Prozentgrad des versicherten Taggeldes einzugeben und so die Kostenschätzung zu verbessern.

5.4. Automatisierte Taggeldabrechnung

So wie es bei Heilkostenrechnungen bereits üblich ist, diese elektronisch über ein Drittsystem zuzustellen, zu prüfen und zur Zahlung freigeben zu lassen, ist es denkbar, dass auch die Ärzte die Dauer der Arbeitsunfähigkeit bei Krankheit und bei Unfall elektronisch übermitteln. Das IT-System der Versicherung kann auf der Basis der RE Toolbox und deren (individuell einstellbaren) Daten und Auslenkungspunkte die Taggeldzahlung direkt freigeben. Erst wenn die RE Toolbox den Fall wegen Erreichens eines Auslenkungspunktes auslenkt, wird die automatische Taggeldabrechnung gestoppt und der Fall soll einem Sachbearbeiter vorgelegt werden.

Schlusswort

Mit der digitalen Version des Reintegrationsleitfadens Krankheit und Unfall wurde ein wichtiger Meilenstein erreicht. Nun gilt es, die wertvollen Inhalte der RE Toolbox im Versicherungsalltag zu integrieren und diese automatisiert für die Triage zu nutzen.

Korrespondenzadressen

Joshua Herbst

Dr. sc. ETH Zürich

joshua.herbst@lcc-consulting.ch

Peter Birchler

www.peterbirchler.ch

peterm.birchler@bluewin.ch

Anwendungsbeispiele RE Toolbox Krankheit und Unfall

Denise A. Camenisch

Leiterin Fachführung Care- und Case Management und Leistungen Unternehmen, Helsana Versicherungen AG

Nicole E. Zottmaier

Fachspezialistin, Fachführung Systemsteuerung und Kooperation, Helsana Versicherungen AG

Zusammenfassung

Früherkennung ist ein wichtiger Baustein zur Kostendämpfung im Gesundheitswesen und zur Verhinderung von chronischen Erkrankungen. Ziel der Früherkennung ist aus Sicht eines Versicherers, die Bemühungen der Arbeitgeber, Sozial- und Zusatzversicherer messbar zu machen und dem kranken oder verunfallten Menschen rasch und ökonomisch gerecht den individuellen Support durch Ressourcen und Leistungen zu gewährleisten. Je länger ein Arbeitnehmer dem Arbeitsplatz fernbleibt, desto mehr steigen die Kosten und desto schwieriger wird eine Reintegration. Um die für eine gelungene Früherkennung und Reintegration wichtigen Mechanismen richtig zu verstehen, braucht es eine systemische Betrachtungsweise.

Dahersind Instrumente, welche die Früherkennung von gesundheitlichen Beeinträchtigungen systematisch unterstützen, unerlässlich. Für die Beantwortung der Fragestellung: «Wie können systematisch und frühzeitig aus der Masse abnorme Krankheitsverläufe erkannt werden?» sollten nicht nur die einzelnen Einflussfaktoren auf das Individuum und die Vielzahl von Einflussfaktoren auf Systemebene (u. a. die Subsysteme Arbeitnehmer, Arbeitgeber und Gesellschaft) berücksichtigt werden, sondern auch unterstützende Normwerte wie Standard-Krankheitsverläufe oder Arbeitsunfähigkeitswerte [1]. Eine Triage auf Systemebene, welche in der Massenverarbeitung einer Versicherung zum Tragen kommt, beinhaltet nebst regulatorischen Inhalten auch die ureigene Unternehmens- bzw. Früherkennungsphilosophie.

Früherkennung lohnt sich dann, wenn sie systematisch ist, frühzeitig oder zumindest zeitgerecht pro Krankheitssegment gemessen und angemessen gehandelt wird. Eine Systemsteuerung kann in einer Organisation in Form von systemunterstützenden Tools und Prozessen in die Ablauforganisation ein-

gebettet werden. Die dem Tool zugrundeliegende Datenbasis erlaubt dann den Abgleich des Einzelfalles mit einer Vergleichskohorte. Danach ist eine fundierte Einordnung (Triage) des Falles bezüglich des weiteren Vorgehens möglich.

Die Grobeinschätzung des Falles beruht in der Grobtriage auf der Basis zusammengetragener, statistisch bewerteter und evidenter Erkenntnisse. Die Frage: «Bewegt sich der Einzelfall gegenüber dem Vergleichskollektiv in der Norm oder ist er auffällig?» wird für jeden Einzelfall auf Systemebene eingeordnet und beantwortet. In einer modernen Leistungsprüfung und Leistungsabwicklung gewährleisten valide Triage-Tools die gleichwertige Betreuung aller Kunden bei «normalen» Arbeitsunfähigkeits- und/oder Krankheitsverläufen und die Zuordnung der richtigen Ressourcen bei individuellen schweren «abnormen» Verläufen oder versicherungsspezifischen Fokusthemen.

Beispiel für eine solche evidente und webbasierte Lösung ist die Reintegration Toolbox (RE Toolbox) des Schweizerischen Versicherungsverbandes (SVV).

Diese wurde in enger Zusammenarbeit mit der Helsana Versicherungen AG und weiteren Partnern im Jahr 2016 fertiggestellt. Die RE Toolbox ist die elektronische Form des «Reintegrationsleitfadens Krankheit» und des «Reintegrationsleitfadens Unfall».

Die Evidenz beruht im Krankentaggeld (KTG) auf den Daten der Helsana Versicherungen und im Bereich Unfallversicherung (UVG) auf Daten der Sammelstelle für die Statistik der Unfallversicherung (SSUV). Ziel ist, dass durch den kontinuierlichen Einsatz der RE Toolbox die Datenbasis stetig anwächst und damit die Bewertung des Einzelfalles gegenüber dem Vergleichskollektiv qualitativ verbessert werden kann. Die RE Toolbox könnte zukünftig als schweizweiter Datenpool für die Bereiche Krankentaggeld und Unfallversicherung eingesetzt werden.

Der Fehlzeiten-Report 2016 mit dem Titel «Unternehmenskultur und Gesundheit – Herausforderungen und Chancen» ist in diesem Zusammenhang ein gutes Beispiel für eine qualitativ hochwertige Datenanalyse zu krankheitsbedingten Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft

[2]. Hier werden Daten von 11 Millionen Versicherten, Beschäftigten der Allgemeinen Ortskrankenkassen (AOK) in rund 1,2 Millionen Betrieben gesammelt und jährlich ausgewertet.

Die RE Toolbox unterstützt als evidente Grobtriage die Früherkennung und Frühintervention und gewährleistet diese Qualitätsgesichert. Die gesammelten retrospektiven Erkenntnisse aus den erhobenen mehrjährigen Datensets erlauben eine prospektive Früherkennungsstrategie mit individuellen Massnahmen pro ICD-10-Diagnose.

Résumé

La détection précoce est un élément important de la maîtrise des coûts dans le secteur de la santé et de la prévention des maladies chroniques. Pour les assureurs, la détection précoce a pour but de rendre mesurables les efforts des employeurs, des assurances sociales et des assurances complémentaires et de garantir à la personne malade ou accidentée une assistance individuelle rapide et économiquement appropriée par la fourniture de ressources et de prestations appropriées. Plus un employé reste absent longtemps de son poste de tra-

vail, plus les coûts sont élevés et plus sa réinsertion sera difficile. Pour bien comprendre les mécanismes importants en matière de détection précoce réussie et de réhabilitation, il faut considérer l'ensemble du système.

A cette fin, il nous faut absolument pouvoir disposer d'instruments contribuant à la détection précoce systématique des troubles de la santé. « Comment identifier de manière systématique et précoce les pathologies évoluant anormalement sur la masse des cas considérés ? » Pour pouvoir répondre à cette question, il ne faut pas se contenter de prendre uniquement en compte les différents facteurs influant sur l'individu ni l'ensemble de ceux influant sur le système (notamment sur les sous-systèmes employés, employeurs et société), mais il faut considérer aussi les valeurs de référence secondaires comme l'évolution normale de la maladie considérée ou les valeurs relatives à l'incapacité de travail [1]. Un triage systémique, indispensable au regard du traitement de masse d'une assurance, tient compte, outre des contenus réglementaires, également de la philosophie propre à l'entreprise ou en matière d'identification précoce.

L'identification précoce a du sens uniquement si elle est systématique, si elle est mesurée assez tôt ou tout du moins à temps par segment de pathologies et qu'elle est traitée alors de manière appropriée. Au sein d'une organisation, la gestion d'un tel système peut être intégrée dans l'organisation fonctionnelle sous la forme d'outils et de processus systémiques. La base de données sous-tendant l'outil permet alors de comparer le cas considéré avec une cohorte-témoin. Le cas peut ensuite être classé (trié) en fonction des suites à y donner.

Le cas fait l'objet d'un premier triage sommaire à partir des enseignements empiriques déjà recueillis et évalués statistiquement. « Le cas considéré est-il dans la norme de la cohorte-témoin ou s'en écarte-t-il ? » Le système apporte une réponse individuelle à cette question. Dans le cadre d'un examen et d'un traitement modernes des prestations, des outils de triage valides garantissent une gestion équivalente de tous les clients pour une évolution « normale » de l'incapacité de travail et/ou de la maladie et l'attribution des ressources adéquates en cas d'évolution indivi-

duelle grave et anormale ou selon les priorités définies par l'assurance.

Le Reintegration Toolbox (RE Toolbox) de l'Association Suisse d'Assurances (ASA) est un exemple d'une telle solution empirique fonctionnant en ligne. Cet outil a été élaboré dans le cadre d'une étroite collaboration avec Helsana Assurances SA et d'autres partenaires. Le RE Toolbox est la version électronique du « Guide de la réintégration Maladie » et du « Guide de la réintégration Accident ».

En indemnité journalière en cas de maladie (IJM), les résultats empiriques reposent sur les données de Helsana Assurances; en assurance-accidents (LAA), sur celles du Service de centralisation des statistiques de l'assurance-accidents (SSAA). Le but consiste en la croissance continue de la base de données grâce au recours systématique au RE Toolbox afin que la qualité de l'évaluation des cas individuels s'améliore par rapport à la cohorte-témoin. A l'avenir, le RE Toolbox pourrait faire office de pool de données national pour les domaines de l'indemnité journalière en cas de maladie et de l'assurance-accidents.

Intitulé «Culture d'entreprise et santé – Défis et chances», le baromètre de l'absentéisme 2016 est un bon exemple d'une analyse de grande qualité des données sur les absences à la suite de maladie sur le marché allemand [2]. Il rassemble et évalue chaque année les données de quelque 11 millions d'assurés, actifs des caisses locales d'assurance-maladie, de près de 1,2 million d'entreprises.

Le RE Toolbox contribue à ce triage empirique sommaire et facilite ainsi la détection et l'intervention précoces tout en en garantissant la qualité. Les enseignements rétrospectifs issus des jeux de données récoltés pendant plusieurs années permettent l'élaboration d'une stratégie prospective de détection précoce avec des mesures individuelles définies par diagnostic CIM 10.

Systemsteuerung und RE Toolbox

Das Ziel des Einsatzes der RE Toolbox ist das frühzeitige Erkennen von Versicherungsfällen, bei denen der Einsatz von Ressourcen und / oder Leistungen angebracht und wirksam ist. Jedes Unternehmen kann den Fokus der Früherkennung auf Systemebene individuell festlegen

und je nach Früherkennungs- und Unternehmensphilosophie die Auslenkungen definieren. Dabei entscheidet unter anderem vorhandenes Wissen und Ressourcen sowie das Kunden- / Branchenportefeuille, auf welche kritischen Diagnosen mit Früherkennungspotenzial der Fokus gelegt wird.

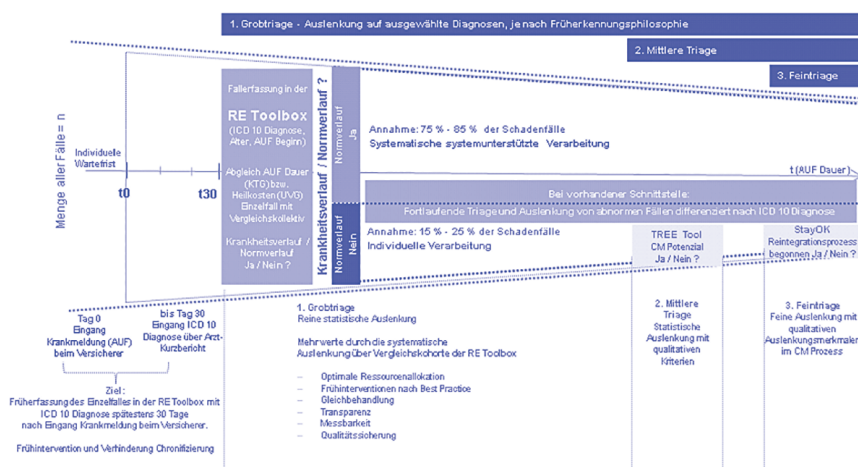
Der Nutzen der Früherkennung auf Systemebene bedeutet zusammenfassend: zum richtigen Zeitpunkt die angemessenen Ressourcen mit dem entsprechenden Wissen bei den passenden Fällen mit den idealen Massnahmen und dem höchsten Nutzen einzusetzen.

Im Idealfall werden auf Systemebene die Grobtriage (RE Toolbox), die mittlere Triage (TREE) und die Feintriage (StayOK) durch evidenzbasierte Tools unterstützt.

Abbildung 1 stellt den systematischen Abwicklungsprozess einer systemunterstützten Triage im Bereich KTG und UVG dar. Ab dem Eingang der Krankmeldung / Unfallmeldung (Tag 0 aus Sicht Versicherer) ist der betroffene Versicherte bekannt und im System erfasst. Die wichtigste Information für eine sys-

Abbildung 1

Abwicklungsprozess aus Sicht des Versicherers mit systematischer, systemunterstützter Triage



tematische Früherkennung ist das frühzeitige Vorliegen der ICD-10-Diagnose. Mit der Kenntnis der ICD-10-Diagnose sowie dem AUF-Beginn, Alter und dem Geschlecht der versicherten Person kann der Einzelfall im System erfasst werden. Das passende Referenzkollektiv wird zugeordnet und abgeglichen. Dabei dient das Referenzkollektiv als Benchmark. Zukünftig werden vorhandene Informationen wie berufliche Stellung, Kompetenzniveau, körperliche Belastung und Branche nach NOGA 2008 (Nomencla-

ture Générale des Activités économiques) als Attribute mit in die Berechnung der Referenzkollektive einfließen, um die Qualität der Resultate der Kohorte zu optimieren [3].

Die Auswertung wird grafisch und numerisch angezeigt und lässt sich als PDF herunterladen. Ist der individuelle Krankheitsverlauf gegenüber dem Normverlauf unauffällig, erfolgt keine Auslenkung. Es erfolgt die systemunterstützte Verarbeitung ohne spezielle Fallsichtung

(Annahme: ca. 75 % bis 85 % der Fälle). Bei diesen Fällen wird weder ein ausführlicher Arztbericht eingefordert noch werden Ressourcen eingesetzt.

Ist der Krankheitsverlauf gegenüber dem Normverlauf auffällig, wird der Fall ausgelenkt und individuell überprüft und bearbeitet (Annahme: ca. 15 % bis 25 % der Fälle).

Für die mittlere Triage, systemunterstützt durch das auf dem Zeitstrahl in **Abbildung 1** dargestellte TREE Triage Tool, werden konkretere Informationen zum Fall (Arztzeugnisse, Arztberichte, Kundengespräche) benötigt. Das Tool bewertet auf Basis von ICD-10 Diagnose, Schweregrad der Erkrankung / Verletzung und groben qualitativen Kriterien das Case-Management-Potential.

Die Feintriage, systemunterstützt durch den onlinebasierten Fragebogen StayOK (www.stay-ok.ch), bewertet auf Basis von detaillierten und qualitativen FrageSETS, in welchen Bereichen und wie der erkrankte oder verunfallte Mensch unterstützt werden kann. Bei StayOK stehen die Ressourcen und Defizite der versicherten Person im Vordergrund und

das Tool dient grundsätzlich als eine professionelle Unterstützung für eine (Re-) Integration.

Zu weitergehenden Informationen bezüglich der Funktionsfähigkeit und zu den Datengrundlagen der RE Toolbox wird auf den vorangegangenen Artikel mit dem Titel «RE Toolbox – bisherige Entwicklung, heutiger Stand und Ausblick» (Birchler / Herbst) verwiesen.

Die Mehrwerte der systematischen Auslenkung sind vielfältig. Sie reichen von der optimalen Ressourcenallokation über die Frühintervention bis hin zur Gewährleistung der Gleichbehandlung aller Versicherten. Transparenz, Messbarkeit und Qualitätssicherung sind weitere positive Effekte. Je früher durch den Einsatz der RE Toolbox eine Abweichung vom Vergleichskollektiv erkannt wird, desto schneller können notwendige Massnahmen eingeleitet werden.

Im vorliegenden Artikel werden zwei Anwendungsbeispiele der RE Toolbox innerhalb der Helsana Versicherungen AG in den Bereichen KTG und UVG aufgezeigt.

ICD-10-Diagnose – eine unerlässliche Information für die Funktionsfähigkeit der RE Toolbox

Die RE Toolbox als Instrument zur Früherkennung kann ihr Potenzial erst ausschöpfen, wenn die ICD-10-Diagnose frühzeitig vorliegt.

Die Triage aller Versicherungsfälle über die RE Toolbox und der Einsatz des Arzt-Kurzberichtes wird den Administrationsaufwand bei der Ärzteschaft deutlich verringern. Ausführliche Arztberichte ergänzend zum Kurz-Arztbericht werden nur dann angefordert, wenn der Fall gegenüber dem Vergleichskollektiv auffällig ist.

Im Zusammenhang mit der Entwicklung der RE Toolbox hat die Arbeitsgruppe «Personenschaden und Reintegration» des SVV einen Arzt-Kurzbericht entwickelt (Vorlage unter www.svv.ch erhältlich). Darin werden nur die für die Grobtriage in der RE Toolbox wichtigen Informationen zum Versicherten abgefragt: Angaben zum Patienten, ICD-10-Diagnose, Erstbehandlungsdatum sowie Beginn und – falls bereits abschätzbar – das Ende der AUF. Der Da-

tenschutz wird in Form einer vorgängigen Vollmacht jederzeit eingehalten.

Ein Fallbeispiel Krankheit mit Einsatz der RE Toolbox

(Das Fallbeispiel zeigt auf, in welcher Reihenfolge die Informationen zum Fall dem Versicherer vorliegen – chronologische Abfolge)

Der Arbeitgeber meldet dem Krankentaggeldversicherer die Arbeitsunfähigkeit seines Mitarbeiters. Er reicht die Schadenmeldung mit einem Arbeitsunfähigkeitszeugnis bei einer fortlaufenden Arbeitsunfähigkeit ab 6.12.2016 ein.

Der Krankentaggeldversicherer holt beim Versicherten die Vollmacht für weitere Abklärungen ein. Der Arzt-Kurzbericht zur Erhebung der ICD-10-Diagnose wird an den behandelnden Arzt versendet und sollte innerhalb von 10 Tagen beim Versicherer eingegangen sein. Der Sachbearbeiter gibt den Fall zusammen mit der Diagnose M50 aus dem Arzt-Kurzbericht in die RE Toolbox ein und erhält das dazu passende Referenzkollektiv (**Abbildung 2**).

Verteilung der Arbeitsunfähigkeitsdauer beim Referenzkollektiv M50 (männlich, 25-49-jährig) Tag 49 (24.01.2017)

Genauigkeit des Referenzkollektivs
■ Sehr gut, N = 68

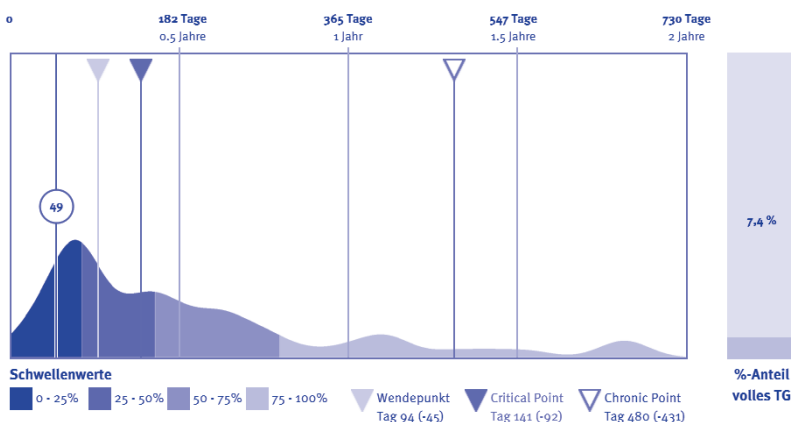


Abbildung 2

Die Einteilung der Dauer der Arbeitsunfähigkeiten erfolgt nach Schwellenwerten.

0–25%-Schwellenwert (kurze Dauer AUF): 25 % aller erfassten Fälle mit gleicher Diagnose weisen weniger oder genau die aufgeführte Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage bis zur vollständigen Wiederaufnahme der Arbeit auf.

25–50%-Schwellenwert (mittlere Dauer AUF): 50 % aller Fälle weisen weniger oder genau die aufgeführte Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage auf. Dieser Wert wird auch Median genannt.

50–75%-Schwellenwert (lange Dauer AUF): 75 % aller Fälle weisen weniger oder genau die aufgeführte Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage auf, resp. die verbleibenden 25 % der Fälle weisen ein höheres Total an Arbeitsunfähigkeitstagen aus.

Wendepunkt: Als Wendepunkt wird der Tag bezeichnet, bei welchem gleichzeitig am meisten Personen wieder miteinander die Arbeit aufnehmen.

Critical Point: Wendepunkt x 1,5.

Chronic Point: Von den verbleibenden Personen mit AUF kehrt nur noch die Hälfte vor Ablauf der Leistungspflicht (730 Tage) zurück. Prozentanteil volles Taggeld (volle Leistungsausschöpfung 730 Tage).

Im vorliegenden Fallbeispiel handelt es sich aufgrund der zu dem Zeitpunkt vorliegenden Informationen um einen 38-jährigen Mann. Aufgrund seiner permanenten, starken Rückenschmerzen wurde er von seinem Hausarzt zu 100 % arbeitsunfähig geschrieben.

Abbildung 2 zeigt die grafische Auswertung des Fallbeispiels mit der Verteilung der Arbeitsunfähigkeitsdauer beim Referenzkollektiv M50 (männlich, 25–49-jährig). Die versicherte Person befindet sich zum Zeitpunkt der Eingabe in die RE Toolbox am 24.1.2017 beim Tag 49 (Blauer Strich) der Arbeitsunfähigkeit.

Der Abgleich mit dem Vergleichskollektiv M50 ergibt, dass sich die versicherte Person mit 49 Tagen AUF im Bereich des ersten Schwellenwertes (0–25 %; kurze AUF-Dauer) bewegt. Dies bedeutet, dass 25 % aller erfassten Fälle mit gleicher Diagnose weniger oder genau die aufgeführte Anzahl Arbeitsunfähigkeitstage bis zur vollständigen Wiederaufnahme der Arbeit aufweisen. Das Ergebnis zeigt: Stand heute – keine auffällig lange Arbeitsunfähigkeit -> Fall befindet sich aktuell im Normverlauf gemessen an den drei statistisch vorgegebenen Orientierungs-

punkten (Wendepunkt, Critical Point, Chronic Point) der RE Toolbox.

Zusätzlich zu den statistisch berechneten Orientierungspunkten kann der Versicherer je nach Unternehmensphilosophie und Früherkennungsfokus pro Diagnose eigene Auslenkungspunkte definieren. Der momentane Helsana-Früherkennungsfokus liegt auf dem ICD-10-Code der M- und F-Diagnosen. Da es sich bei dem vorliegenden Fall um eine M-Diagnose handelt, wird der Fall aufgrund der Früherkennungsphilosophie frühzeitig bereits ab Tag 40 ausgelenkt (vor dem statistisch vorgegebenen Wendepunkt).

Zu jedem vorgegebenen oder diagnose-spezifisch definierten Interventionspunkt können Handlungsempfehlungen (Massnahmen) hinterlegt werden. Das Erreichen dieser Interventionspunkte führt in der RE Toolbox zu einer Auslenkung und einer E-Mail an den Versicherer mit den adäquaten Handlungsanweisungen / Massnahmen.

Im Fallbeispiel liegt der erste Interventionspunkt, gesteuert durch die Auslenkungsregel, vor dem Wendepunkt. Mit der Auslenkung des Falles an den Sach-

bearbeiter / Fachspezialisten stehen frühzeitig die Handlungsanweisungen der folgenden **Abbildung 3** zur Verfügung.

Der Sachbearbeiter / Fachspezialist leitet die Massnahmen ein. Im Fallbeispiel erfolgt eine umfassende medizinische Abklärung beim behandelnden Arzt und die IV-Früherfassung. Der Sachbearbeiter / Fachspezialist erhält aus dem medizinischen Bericht weitere wichtige Informationen, die aus der bisherigen Aktenlage nicht ersichtlich waren und die zu einer Neubeurteilung des Falles führen können.

Laut dem detaillierten medizinischen Bericht klagt der Versicherte neben Rückenschmerzen über Erschöpfungssymptome wie Schlafstörungen, Verminderung von Antrieb und Aktivität, Interessenverlust und Appetitverlust. Er sei geschieden, habe zwei Kinder und arbeite in einem renommierten Verlag als Leiter Project Management Digital. Der Versicherte absolviere neben seiner 100 %-Tätigkeit mit Führungsfunktionen einen Master of Advanced Studies «Leadership and Management». Aufgrund der Aktenlage soll aus Sicht des behandelnden

Arztes bereits schon länger die Diagnose F32 bestehen, die u. a. das Symptom Rückenschmerzen verursacht.

In der RE Toolbox ändert der Sachbearbeiter / Fachspezialist die Diagnose M50 auf F32 und der Fall wird über die RE Toolbox neu bewertet. Entscheidend für einen Wechsel der Diagnose in der Toolbox ist die mutmassliche Schwere (gemessen an der AUF-Dauer) der Diagnosen. Die «schwerwiegendere» Diagnose wird in der Toolbox weitergeführt und definiert so auch die künftigen Handlungsanweisungen. Die ursprüngliche Diagnose verliert dadurch nicht ihre Wichtigkeit, wird aber nicht mehr als eigenständige Diagnose in der Toolbox aufgeführt. Eine Eingabe von Mehrfachdiagnosen analog der UVG RE Toolbox wird künftig möglich sein, sobald das Datenvolumen entsprechend angestiegen ist.

Im Fallbeispiel ergibt sich durch die frühzeitige Änderung der Diagnose ein neues Bild (**Abbildung 4**). Der Fall liegt mit 79 Tagen AUF kurz vor dem Wendepunkt. Der Interventionspunkt liegt bei der F-Diagnose aufgrund der fach- und diagnosespezifischen Auslenkungsregeln vor

Abbildung 3

RE Toolbox KTG Output «Fallbeispiel M50 mit Handlungsanweisungen zum Interventionspunkt»

Fall 4711

Fallnummer	4711
Erfassung	24.01.2017
Bereich	Standard
Geburtsdatum	17.10.1978 (38 Jahre alt)
Geschlecht	männlich
ICD-10 Diagnose	M50: Zervikale Bandscheibenschäden
Berufliche Stellung	mit Vorgesetztenfunktion
Kompetenzniveau	Tätigkeiten mit komplexer Problemlösung und Entscheidungsfindung, welche ein grosses Fakten- und theoretisches Wissen in einem Spezialgebiet voraussetzen
Körperliche Belastung	überhaupt nicht
NOGA Code	JA 58-60:Verlagswesen, audiovisuelle Medien und Rundfunk
AUF Start	06.12.2016
AUF Ende	offen

Fall in der RE-Toolbox öffnen

PDF download

!

Handlungsanweisungen für Tag 40 (15.01.2017)

- IV Früherfassung
- Vertiefte medizinische Abklärung

dem Wendepunkt und wird ausgelenkt mit den Handlungsanweisungen **Abbildung 5**.

Der behandelnde Arzt hat die versicherte Person bereits zum Facharzt Psychiatrie überwiesen. Im Fallbeispiel wird zum jet-

zigen Zeitpunkt vonseiten Versicherer zusätzlich ein Case Manager eingesetzt. Aufgrund der frühzeitigen, diversen Interventionen konnte der Versicherte schlussendlich zeitnah und gut unterstützt an seinen angestammten Arbeitsplatz zurückkehren.

Abbildung 4

RE Toolbox KTG Output «Verteilung der Arbeitsunfähigkeitsdauer beim Referenzkollektiv F32»

Verteilung der Arbeitsunfähigkeitsdauer beim Referenzkollektiv F32 (männlich, 25-49-jährig) Tag 79 (24.01.2017)

Genauigkeit des Referenzkollektivs
■ ■ ■ Sehr gut, N = 613

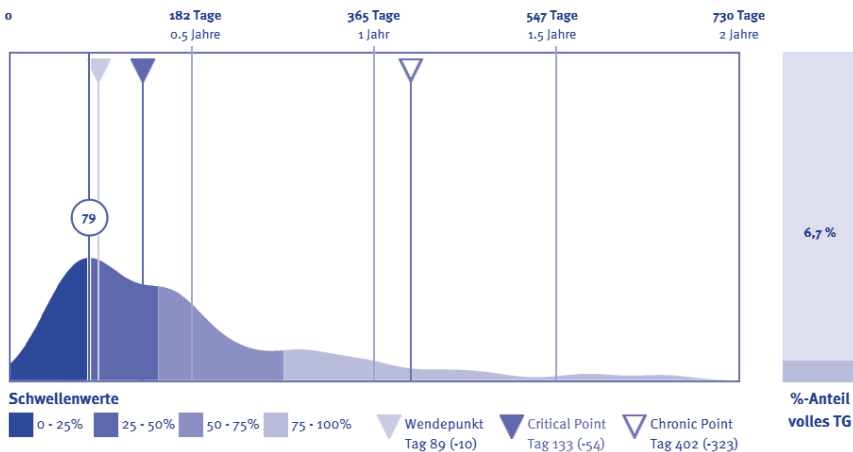


Abbildung 5

RE Toolbox KTG Output «Fallbeispiel F32 mit Handlungsanweisungen zum Interventionspunkt»

Fall 4711

Fallnummer	4711
Erfassung	24.01.2017
Bereich	Standard
Geburtsdatum	17.10.1978 (38 Jahre alt)
Geschlecht	männlich
ICD-10 Diagnose	F32: Depressive Episode
Berufliche Stellung	mit Vorgesetztenfunktion
Kompetenzniveau	Tätigkeiten mit komplexer Problemlösung und Entscheidungsfindung, welche ein grosses Fakten- und theoretisches Wissen in einem Spezialgebiet voraussetzen
Körperliche Belastung	überhaupt nicht
NOGA Code	JA 58-60: Verlagswesen, audiovisuelle Medien und Rundfunk
AUF Start	06.11.2016
AUF Ende	offen

Fall in der RE-Toolbox öffnen

PDF download

!

Handlungsanweisungen für Tag 66 (11.01.2017)

- IV Anmeldung
- CM Potenzial prüfen

Ein Fallbeispiel Unfall mit Einsatz der RE Toolbox

(Das Fallbeispiel zeigt auf, in welcher Reihenfolge die Informationen zum Fall dem Versicherer vorliegen – chronologische Abfolge)

Der Arbeitgeber meldet dem UVG-Versicherer Helsana am 7.2.2017 einen Unfall seines Mitarbeiters vom 28.1.2017. Laut Unfallanzeige zog sich der 38-jährige Mann bei einem Sturz mit dem Fahrrad verschiedene Verletzungen zu. Anamnestisch wurde von ihm angegeben, ein Hund sei ihm vor das Fahrrad gelaufen und er sei gestürzt. Der Arbeitgeber reicht die Unfallmeldung ein, ohne zu den detaillierten Verletzungen oder zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit Stellung zu nehmen. Der Mitarbeiter ist ab 28.1.2017 bis auf weiteres zu 100 % arbeitsunfähig geschrieben.

Der Sachbearbeiter der Versicherung fordert daraufhin einen Arztbericht ein, um die Unfallverletzungen in Erfahrung zu bringen. Das vom Notfallspital ausgefüllte Arztzeugnis weist die Diagnosen S82.6 Fraktur des Aussenknöchels und S92.0 Fraktur des Kalkaneus auf. Der Sachbearbeiter gibt diese Diagnosen am 9.3.2017 in der RE Toolbox ein und erhält

das Referenzkollektiv Cluster 198. Dieses Referenzkollektiv beinhaltet die Diagnosen bezogen auf folgende Körperteile der unteren Extremität: Unterschenkel, Knöchel sowie Fuss und Zehen. Die Verletzungsart wird ebenfalls im Cluster berücksichtigt, in diesem Falle handelte es sich um Frakturen.

Bei einer entsprechend grossen Anzahl an Fällen mit identischen Diagnosen werden reine Kollektive verwendet. Diagnosegruppen und Diagnosekombinationen, die nur selten vorkommen, werden mittels der K-Means-Aggregierungsmethode zu Clustern zusammengefasst [4].

Abbildung 6 zeigt den Output der RE Toolbox UVG Lasche «Übersicht» auf. Die Darstellung beinhaltet die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit des Referenzkollektivs mit der aktuellen Dauer der Arbeitsunfähigkeit (40 Tage). Die Wahrscheinlichkeit, dass die Person über zwei Jahre Taggelder bezieht, beträgt 7 %. Die durchschnittlichen Heilkosten des Kollektivs betragen 13 941 CHF. Zum Abfragezeitpunkt 9.3.2017 befindet sich der Versicherte beim 40. Tag seiner Arbeitsunfähigkeit.

Abbildung 6

RE Toolbox UVG Output «Übersichtsdarstellung Arbeitsunfähigkeit, Langzeitrisko, Heilkosten»

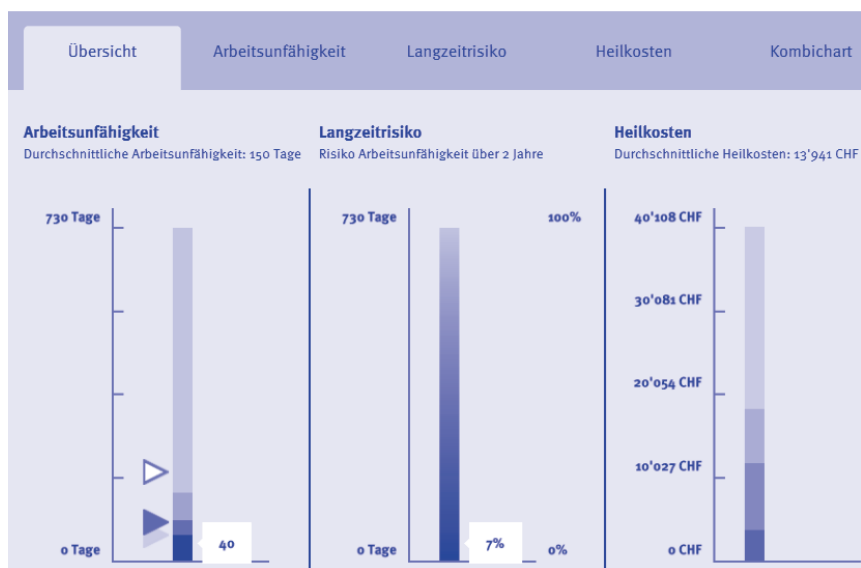
Referenzkollektiv:

Cluster 198 (Alle Altersklassen)

Genauigkeit des
Referenzkollektivs

Gut, N = 65

Aktueller Stand: Tag 40 (09.03.2017)



Die Übersicht in der **Abbildung 7** zeigt, dass der Versicherte sich mit seiner aktuellen Arbeitsunfähigkeitsdauer im unkritischen Bereich befindet. Gemäss tabellarischer Auflistung in der RE Toolbox beträgt die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit bei dieser Verlet-

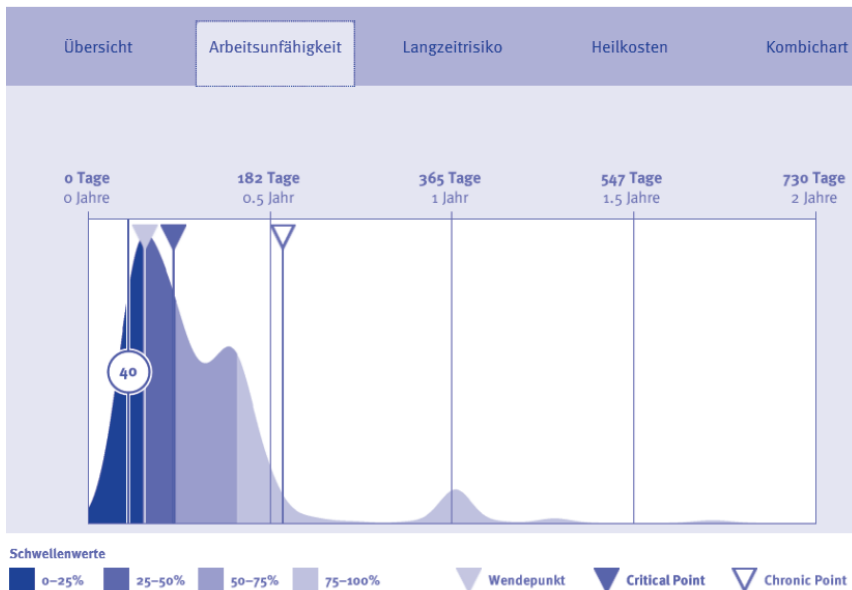
zungskombination 150 Tage. Für den Sachbearbeiter des Versicherers besteht somit aus medizinischer Sicht noch kein Handlungsbedarf.

Dem Versicherer ist jedoch bekannt, dass der Verunfallte eine Managementfunk-

Abbildung 7

RE Toolbox UVG Output «Arbeitsunfähigkeit»

Aktueller Stand: Tag 40 (09.03.2017)



tion ausübt und nicht körperlich arbeitet. Deshalb klärt der Sachbearbeiter beim behandelnden Arzt ab, ob der Versicherte mit geeigneter Unterstützung früher an seinen Arbeitsplatz zurückkehren könnte. Der Case Manager der Versicherung organisiert daraufhin eine

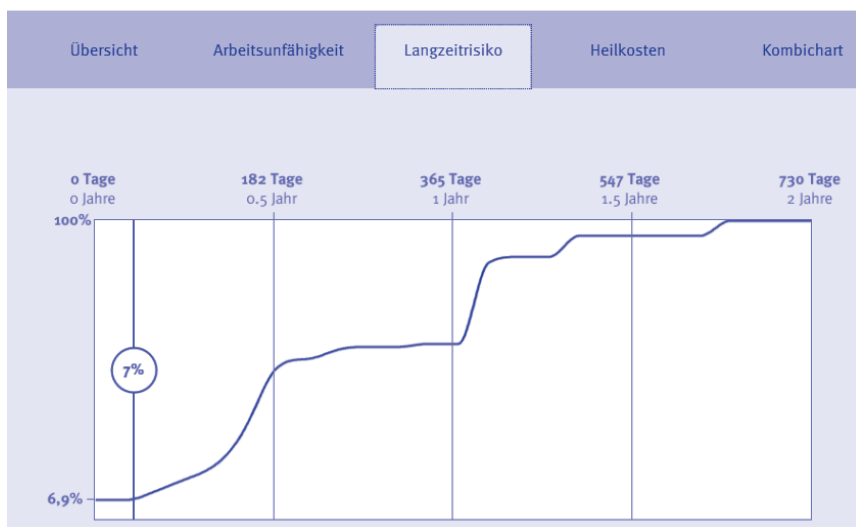
Transportunterstützung und somit gelingt es, den Verunfallten mit moderatem Kostenaufwand in kurzer Zeit in den Arbeitsprozess zu reintegrieren.

In **Abbildung 8** wird das Langzeitrisiko (AUF-Dauer länger 2 Jahre) dargestellt.

Abbildung 8

RE Toolbox UVG Output «Langzeitrisiko»

Aktueller Stand: Tag 40 (09.03.2017)



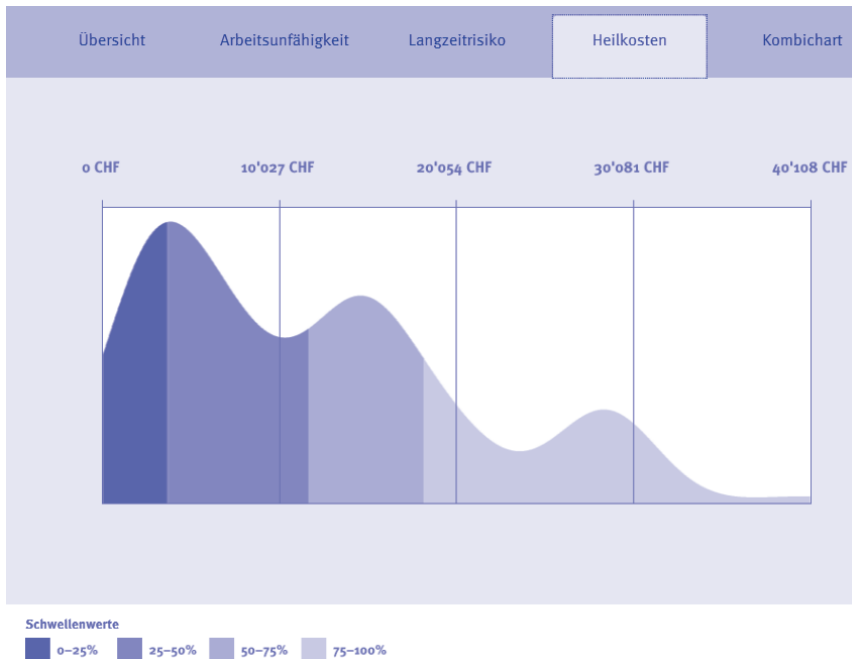
Im vorliegenden Fall liegt das Risiko bei 7% und somit besteht ein geringes Langzeitrisko.

Abbildung 9 zeigt die grafische Darstellung der Heilkosten. Es lässt sich erkennen, dass die durchschnittlichen

Behandlungskosten der vorliegenden Verletzungskombination wahrscheinlich zwischen CHF 3000 und CHF 6000 liegen. Der zweite und dritte Peak in der Grafik lässt darauf schliessen, dass es offenbar eine erhebliche Anzahl Fälle gibt, bei welchen zu einem späteren Zeitpunkt noch-

Abbildung 9

REToolbox UVG Output «Heilkosten»



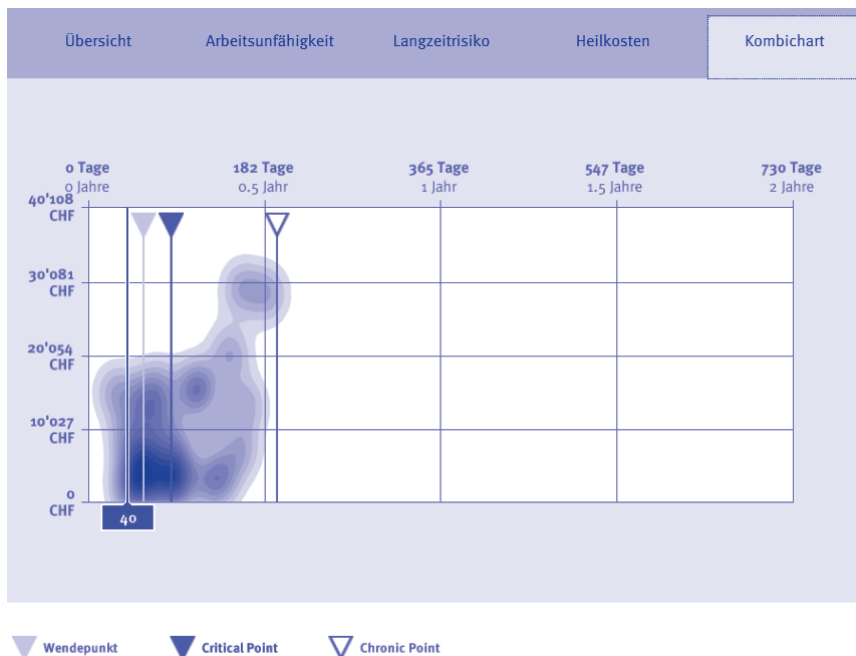
mals medizinisch interveniert werden musste.

Der Kombichart (**Abbildung 10**) zeigt eine Kombination zwischen Höhe der Heilkosten (Y-Achse) und Dauer der AUF (X-Achse) des jeweiligen Falles in Ver-

bindung mit den bekannten Interventionspunkten. Je intensiver gefärbt die vorhandenen «Wolken» sind, umso mehr Fälle weisen bei ähnlicher Höhe der Heilkosten die ungefähr gleiche Dauer der Arbeitsunfähigkeit auf. Der vorliegende Fall bewegt sich mit 40 Tagen AUF noch

Abbildung 10

REToolbox Output «Kombichart»



im Normbereich. Es liegt kein Risiko im Bereich der AUF-Dauer vor. Der Sachbearbeiter konnte mithilfe der Reports und Charts der RE Toolbox den Fall richtig einordnen und entsprechende Massnahmen ergreifen, die den Versicherten dabei unterstützten, früher an seinen Arbeitsplatz zurückzukehren.

Korrespondenzadresse

Denise A. Camenisch
 Leiterin Fachführung Care- und Case Management und Leistungen Unternehmen
 Helsana Versicherungen AG
 Postfach
 CH-8081 Zürich
 denise.camenisch@helsana.ch

Literaturverzeichnis

1. Camenisch D.A.: Früherkennung- Zwischen Wohlbefinden und Krankheit. Stämpfli Verlag 2014; 13-14, 41-46.
2. Badura B., Ducki A., Schröder H., Klose J., Meyer M.: Fehlzeiten-Report 2016. Unternehmenskultur und Gesundheit - Herausforderungen und Chancen. Springer 2016; 1-507.
3. Bundesamt für Statistik. NOGA 2008, Allgemeine Systematik der Wirtschaftszweige unter: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/industriedienstleistungen/nomenklaturen/noga.html>. Abgerufen am 21.3.2017.
4. Storz D.: ETH Zürich. Der K-Means Algorithmus unter: <https://www.ethz.ch/content/dam/ethz/special-interest/dual/educethdam/documents/Unterrichtsmaterialien/mathematik/k-means-algorithmus/Der%20K-Means%20Algorithmus.pdf>. Abgerufen am 21.3.2017.

ASA | SVV

Schweizerischer Versicherungsverband
Association Suisse d'Assurances
Associazione Svizzera d'Assicurazioni
Swiss Insurance Association

Schweizerischer Versicherungsverband SVV
Conrad-Ferdinand-Meyer-Strasse 14
Postfach
CH-8022 Zürich
Tel. +41 44 208 28 28
Fax +41 44 208 28 00
info@svv.ch
www.svv.ch

ISSN 2504-2203