

Medinfo  
Mitteilungen zu  
Themen der  
Privatversicherer

Infoméd  
Bulletin des assureurs  
privés

Individualisierung im  
Gesundheitswesen

Individualisation dans le domaine  
de la santé publique

2015 / 2

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  
Dr. med. Susanne Habicht, CSS Versicherung  
Thomas Lack, Basler Versicherungen  
Dr. med. Thomas Mall, Basler Versicherungen  
Ingrid Schnitzer-Brotschi, Zurich Schweiz  
Dr. med. Urs Widmer, Swiss Re  
Anton Zumstein, Helvetia Versicherungen

**Download**

[www.svv.ch / Publikationen / Versicherungsmedizin](http://www.svv.ch/Publikationen/Versicherungsmedizin)

**Thomas D. Szucs**

Von der Blackbox zum Gentest – Medizinische, ethische und juristische Herausforderungen der personalisierten Medizin ..... 6

**Gabor Matyas, Caroline Henggeler, Konrad Oexle**

Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik ..... 16

**Sacha Salzberg, Roberto Corti, Jürg Grünenfelder**

Minimal invasiv oder ohne Herz-Lungen-Maschine: Wie wir die Aortenklappe modern behandeln ..... 25

**Urs Widmer**

Versicherbarkeit nach Herzgefäßeingriffen ..... 33

**Peter Birchler, Bruno Soltermann**

Reintegrationsleitfäden Unfall und Krankheit ..... 41

**Matthias Schwenkglens**

Gesundheitsökonomische Modellierung im Kontext von Vergütungsentscheiden ..... 48

*Liebe Leserinnen und Leser*

Die medizinischen Therapien werden durch neuere Techniken immer individueller. Dank personalisierter Medizin gelingt es, die Diagnosen differenzierter und die Therapien präziser, präventiver und auch nebenwirkungsärmer anzugehen. Dank neueren Techniken gelingt es, weniger invasive und auf den Gesundheitszustand des Individuums zugeschnittene Behandlungen vorzunehmen. Bei all diesen Entwicklungen sind die ethischen, juristischen und ökonomischen Begleitumstände nicht aus den Augen zu verlieren.

Für die Versicherungswirtschaft sind diese Erneuerungen ebenfalls eine Herausforderung, denn bei der Risikoprüfung müssen die Tarifierungshandbücher immer wieder angepasst und verfeinert werden. In der Schadenführung will man dem Einzelfall gerecht werden und die Reintegration in den Arbeitsprozess dem Gesundheitszustand entsprechend zeitgerecht unterstützen.

All diese Erneuerungen sind nicht umsonst zu haben. Um die Finanzierung solcher Gesundheitstechnologien abschätzen zu können, braucht es gesundheitsökonomische Modelle. Deren mögliche Fehler müssen durch verschiedene Validierungsschritte reduziert werden.

All diese Themen werden im vorliegenden Medinfo ausführlich dargelegt.

Ich wünsche Ihnen viel Vergnügen beim Lesen dieser interessanten Beiträge.

Bruno Soltermann

*Chères lectrices et chers lecteurs,*

Les techniques plus récentes permettent d'individualiser toujours davantage les thérapies médicales. Grâce à une approche plus personnalisée dans la médecine, les diagnostics établis deviennent plus nuancés et les thérapies plus précises, tout en visant à une meilleure prévention et en ayant moins d'effets secondaires. Les techniques modernes tiennent compte de l'état de santé de la personne à soigner et ouvrent la voie aux traitements sur mesure et moins invasifs. Nonobstant tous ces progrès, il faut cependant toujours garder à l'esprit les circonstances particulières éthiques, juridiques et économiques.

Pour les assurances aussi, ces nouveautés constituent un défi car l'examen du risque nécessite d'adapter et d'affiner sans cesse les manuels de tarification. La gestion des cas ambitionne de couvrir tous les aspects des situations individuelles et d'encadrer à temps la réinsertion professionnelle dans le respect de l'état de santé de la personne concernée.

Toutes ces nouveautés ont un prix et le coût de financement de ces technologies de la santé ne peut être évalué qu'à l'aide de modèles économiques adéquats. Pour réduire les erreurs potentielles liées à ceux-ci, il faut instaurer différentes étapes de validation.

Tous ces thèmes sont détaillés dans le présent Infoméd.

Je vous souhaite une très agréable lecture.

Bruno Soltermann

# Von der Blackbox zum Gentest – Medizinische, ethische und juristische Herausforderungen der personalisierten Medizin

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

VRP Helsana Gruppe und Universität Basel

## Zusammenfassung

*Der personalisierten Medizin haben wir einiges zu verdanken. Fortschritte in diesem Bereich ermöglichen nicht allen, aber doch vielen Menschen eine normale Lebenserwartung. Die personalisierte Medizin verschafft Ärzten und Wissenschaftlern Zugang in eine lang geglaubte Blackbox, unsere Gene. Sie ermöglicht eine um ein vielfach differenziertere Diagnose oder Behandlung und beugt somit für den Patienten und das Gesundheitssystem teuren Schäden vor. Die Erkenntnisse des menschlichen Genoms stellen uns vor eine grosse Herausforderung: nämlich die medizinisch beeinflussbaren Varianten herauszusuchen und unter ethischen und juristischen Gesichtspunkten zu handeln. Die personalisierte Medizin beschäftigt nicht nur Ärzte und sie ist ein gutes Beispiel dafür, wie die Medizin multidisziplinär geworden ist. Die reine pharmazeutische Produktentwicklung reicht längst nicht mehr für eine medizinische Erfolgsgeschichte aus.*

## Résumé

*Nous sommes fort redevables à la médecine personnalisée. De très nombreuses personnes, quoique pas toutes, ont une espérance de vie normale grâce aux progrès réalisés dans ce domaine. La médecine personnalisée a ouvert le monde longtemps inconnu de la génétique aux médecins et scientifiques. Elle permet d'établir des diagnostics ou traitements sensiblement plus nuancés, prévenant ainsi des dommages onéreux pour les patients et la santé publique. Les découvertes en lien avec le génome humain nous placent devant un défi majeur, à savoir trouver les variantes pouvant être modifiées par la médecine et agir selon des règles éthiques et juridiques. La médecine personnalisée n'occupe pas que les médecins et elle est un bon exemple de l'orientation pluridisciplinaire prise dans ce domaine. Il y a longtemps que le pur développement de produits pharmaceutiques ne suffit plus pour écrire une histoire à succès en médecine.*

## Einleitung

Laut «National Human Genome Research Institute» kostete im Jahr 2004 eine DNS-Sequenzierung rund 50 Millionen USD. Nach wenigen Jahren ist dieser Preis auf knapp zehntausend USD gesunken. Eine Genomsequenzierung wird zwar erschwinglich, bleibt für jedes Gesundheitssystem dennoch teuer. Es liegt auf der Hand: Der Einsatz von Genomsequenzierungen muss sich lohnen. Und das tut es bereits in einigen Bereichen der Medizin. Damit die Gesellschaft auch in Zukunft vollends von den Vorteilen der personalisierten Medizin profitieren kann, müssen verschiedene Akteure noch manch medizinische, ethische und juristische Hürden nehmen. Je schneller, desto besser, denn die Sequenzierung öffnet Ärzten und Patienten neue, seit zu langer Zeit verschlossene Türen.

## Die Anfänge der personalisierten Medizin

Das menschliche Genom wurde im internationalen «Human Genome Project» vor über zehn Jahren entschlüsselt. Seither haben Fortschritte auf dem Gebiet der Sequenzierungstechniken den Grundstein für die personalisierte Medizin gelegt. Das Ziel war es, aus den Genen eine

Vielzahl medizinischer Informationen zu ziehen. Diese neuen Erkenntnisse haben der Medizin neue Wege geöffnet, sodass der Arzt Zugang zu Ursachen und Eigenschaften verschiedener Erkrankungen erhält. Das Wissen aus der molekulargenetischen Grundlagenforschung wollen Ärzte nutzen, um Patienten eine bessere Behandlung anzubieten. Genomische Informationen des Erbguts ergänzen nun bekannte individuelle Eigenschaften eines Patienten, wie zum Beispiel klinische und pathobiologische Charakteristika. Ein Paket voller Informationen ermöglicht massgeschneiderte Behandlungen. Von diesen erhoffen sich die Ärzte gezieltere Therapien, weniger Nebenwirkungen, aber auch weniger Fehlbehandlungen und somit weniger Therapiefolgeschäden.

In der personalisierten Medizin sind drei Anwendungsgebiete zu unterscheiden. Das erste Gebiet: die Pharmakogenetik. Sie untersucht, wie Wirkstoffe im Körper aufgenommen, um- und abgebaut werden. Pharmakologen suchen mit gentechnischen und biochemischen Methoden nach Patientengruppen, die eine ähnliche Aufnahme und einen vergleichbaren Abbau von Arzneimitteln zeigen.

Dafür identifizieren sie einzelne Gene und Proteine der Patienten. Wegen interindividueller Variabilität kann ein und dasselbe Medikament bei unterschiedlichen Patientengruppen zu Nebenwirkungen und Toxizitäten führen. Über Gentests und Biomarker können Pharmakologen erkennen, wie das Immunsystem auf Substanzen reagiert und ob ein Arzneimittel möglicherweise Schäden verursacht. Die personalisierte Medizin ermöglicht somit Wissenschaftlern, Medikamente zu entwickeln, die besser auf einzelne Patientengruppen zugeschnitten sind.

Die personalisierte Medizin hat sich auch in der Humangenetik etabliert. In diesem Anwendungsgebiet wird das ganze Erbgut untersucht. Die Diagnose und allenfalls die zukünftige Behandlung genetischer Erkrankungen stehen hier im Fokus.

Im dritten Anwendungsbereich der personalisierten Medizin können im Rahmen von Screenings prognostische Marker identifiziert werden. Diese geben darüber Auskunft, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine genetisch bedingte Krankheit bei einem Patienten auftreten kann, die sogenannte Prädisposition.

## **Erfolgsgeschichten der Sequenzierung**

Gentechnische Verfahren verzeichnen insbesondere in der Onkologie und in der Behandlung des Humanen Immundefizienzvirus bedeutende Erfolge. Während noch vor 20 Jahren die HIV-Diagnose ein Todesurteil war, haben HIV-Infizierte heute eine ähnlich aussichtsreiche Lebenserwartung wie Nichtinfizierte. Die genetischen Tests ermöglichen dem Patienten eine auf ihn abgestimmte und sichere Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 24 verschiedene Medikamente für die Behandlung von HIV indiziert. Die Medikamente verhindern, dass Enzyme des Virus in die Zelle des Patienten gelangen. Die Enzyme können sich nicht vermehren, die Virenlast sinkt und Immunzellen bleiben erhalten. Der Patient ist vor allem nicht mehr ansteckend. Vielfach setzen Ärzte das Medikament Abacavir ein. Es gibt jedoch seltene Träger des HLA-B\*5701-Allels (ein Gen im Immunsystem), die auf das Medikament Abacavir mit schweren Hautausschlägen und lebensbedrohlichen Kreislaufproblemen reagieren. Dieser Risikogenotyp kommt in Europa bei 7,3 % der Bevölkerung vor. 50–60 % der Allel-Träger sind davon bedroht, ein Hypersensitivitäts-

syndrom zu entwickeln. Genetische Testungen unterstützen den Arzt also dabei, das richtige Medikament einzusetzen und das Risiko eines fatalen Zwischenfalls zu minimisieren.

Genomsequenzierungen sind in der Psychiatrie besonders wichtig, um die richtige Dosierung für bestimmte Wirkstoffe zu finden. Zahlreiche Antidepressiva und Neuroleptika werden durch das Enzym Cytochrom 2D6 metabolisiert. Dieses Enzym zeigt einen ausgeprägten genetischen Polymorphismus. Bei 8 % der Bevölkerung funktioniert dieses Enzym schlecht oder gar nicht, weil bei diesen Menschen kein aktives Enzym vorliegt, sogenannte «poor metabolizers». Das kann schwerwiegende Folgen haben. Das bei Schizophrenie und bipolaren Störungen verwendete Aripiprazol bleibt länger und in höheren Konzentrationen im Blut und kann zu einer Verlängerung der QTc-Zeit im Elektrokardiogramm führen. Eine Verlängerung der QTc-Zeit erhöht wiederum das Risiko für eine lebensbedrohliche Herzrhythmusstörung. Antidepressiva werden häufig auch als Begleitbehandlung eingesetzt, wie bspw. bei Brustkrebs. Brustkrebspatientinnen, die nebst onkologischer Therapien mit dem Antidepressivum Paro-

xetin behandelt werden und eine Dysfunktion des Enzyms Cytochrom 2D6 vorweisen, sind von unerwünschten Nebenwirkungen stark betroffen. Erkenntnisse der personalisierten Medizin haben auch generell die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen massiv verbessert. Im Unterschied zu früher werden heute Frauen mit Brustkrebs sehr unterschiedlich therapiert. Einerseits beeinflusst die genetische Variabilität in Enzym- und Transporteraktivitäten die Wirkung gewisser Onkologika. Andererseits unterscheiden sich auch Tumore in ihren biologischen Eigenschaften und können heute durch Techniken der personalisierten Medizin genetisch untersucht werden.

Die meisten neuen Therapieansätze werden trotz des neuen Wissens und der Erfolge noch erprobt. Konkrete Fortschritte durch Biomarker und darauf angepasste Wirkstoffe stehen Ärzten nur für wenige Erkrankungen zur Verfügung. Ausserdem bleiben Biomarker in vielen Bereichen unerforscht.

## Herausforderungen der personalisierten Medizin

### Medizinische Aspekte aus Sicht der Ärzte und Wissenschaft

Die Forschung und Industrie tut sich trotz der zahlreichen Erfolge in der Genetik immer noch schwer, neue Medikamente zu entwickeln. Viele Experten erhofften sich von der Entschlüsselung der menschlichen Gene einen Strauss voller neuer Medikamente. So einfach ist das nicht. Gene können nämlich ein- und ausgeschaltet werden. Ein erhöhtes Risiko bedeutet nicht systematisch, dass eine Erkrankung ausbricht. Gene werden nur dann aktiv, wenn sie eingeschaltet sind. Es beteiligt sich oftmals nicht nur ein Gen an einer Erkrankung. Die wenigsten Erkrankungen sind auf eine einzige genetische Veränderung zurückzuführen. Aus diesem Grund bringen viele Gentests gerade bei den häufigsten Erkrankungen, wie Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wenig. Mindestens 40 Genvarianten sind am Krankheitsgeschehen beteiligt. Hier stützen sich die Ärzte bei der Prognose nach wie vor auf bekannte Risikofaktoren wie Ernährung, Rauchen, Bewegung und Alter. Diabetes ist eines unter vielen Beispielen, bei denen der

Zusammenhang zwischen Ätiologie und Erbgut Wissenschaftlern ein Rätsel ist und sich deshalb Fortschritte in diesem Bereich schwierig gestalten. Ein weiteres Beispiel: Inzidentalome. Ärzte stoßen in der Regel rein zufällig während radiologischer Untersuchungen darauf. Zwar zeigt eine neue Studie, dass durch die Anwendung von Genomsequenzierung das Potenzial für Inzidentalome erkannt wird, die Anwendung der personalisierten Medizin muss sich aber auch in diesem Bereich noch etablieren [1]. Obwohl die personalisierte Medizin in Arztpraxen und Spitälern immer mehr zur Realität wird, steht Wissenschaftlern medizinisch gesehen noch ein langer Weg bevor. Ein wichtiger Lichtblick: In absehbarer Zukunft sind bei Herz-Kreislauf-Erkrankung multi-panel genetische Tests zu erwarten.

### Ethische und juristische Aspekte aus Sicht der Patienten

Für den Patienten können durch Anwendung der personalisierten Medizin heikle Situationen entstehen. Was passiert, wenn der Arzt unwillentlich Erkenntnisse aus der Genanalyse gewinnt, die für eine vorliegende Behandlung nicht relevant sind, wie etwa die tatsächliche biologische Abstammung des Patienten oder

eine Veranlagung für Alzheimer? Der Patient hat hier das Recht, diese nicht in Auftrag gegebene Testergebnisse nicht zu erfahren. Die Anwendung von genetischen Testungen kann im Gegenzug falsche Hoffnungen auf eine Heilung wecken, die auch mit einem neuen Medikament nicht möglich ist. Ärzte riskieren, ihre Patienten mit der Erkenntnis zu enttäuschen, indem sie den Patienten nahelegen, dass sie für eine sehr aussichtsreiche Behandlung nicht infrage kommen, nur weil ihr genetisches Profil den Anforderungen nicht entspricht. Und falls es für gewisse Patienten kein ableitbares Behandlungskonzept gibt, kann das wiederum zu starken psychischen Belastungen führen.

Genomtests lassen sich mittlerweile online bestellen. Menschen können auf eigene Faust ihre eigenen Gene entschlüsseln. Experten befürchten, dass Menschen ohne Unterstützung eines Experten die Testresultate falsch interpretieren, sich sorgen, obwohl sie es nicht müssten – quasi falsch-positiv [2]. Andere sollten einen Arzt aufsuchen, fühlen sich aber durch die Testergebnisse bestätigt und verpassen eine wichtige Chance – quasi falsch-negativ [2]. Eine besorgte

Person mit einem erwiesenen hohen Herzinfarktrisiko, aber mit guten Lebensstilfaktoren steht einem beruhigten Raucher gegenüber mit einem erwiesenen geringen Lungenkrebsrisiko [2]. Diese Personen haben nur eines gemeinsam: Sie müssen beide dringend einen Arzt aufsuchen.

### **Big Data und Datenschutz aus Sicht der Informatik und des Patienten**

Die Menge an Daten im Bereich der personalisierten Medizin ist enorm. Angenommen ein Gen wäre ein Backstein von 20 cm Höhe, dann wäre ein menschliches Genom eine Wand, die halbwegs bis zum Mond reichen würde. 1 cm<sup>3</sup> Transkriptom eines Tumors ergäbe eine Wand bis zum Diamantstern, 50 Lichtjahre von der Erde entfernt. Aber auch selbsterhobene Gesundheitsdaten mithilfe der heutigen Technologie machen die personalisierte Medizin zu einem Fall für Big Data. Die Auswertung solcher Datensätze wird für die personalisierte Medizin und ihre Weiterentwicklung zunehmend von Bedeutung sein [3]. Wie gewinnt man aus solchen grossen Datenmassen ableitbare Erkenntnisse für Forschung und Medizin? Mit diesem Thema setzen sich heute Wissenschaftler und Informatiker intensiv auseinander.

Plattformen wie *23andMe* ermöglichen Kunden, Genomtests online zu bestellen. Sie analysieren nicht nur Genome, sondern fordern ihren Kunden auch regelmässig dazu auf, Online-Fragebögen zu Lebensstilen, Medikamentenkonsum, Veranlagungen und anderen relevanten Themen auszufüllen [2]. Statt sich also auf Diagnosen von Klinikern zu verlassen, greift die Firma auf Beschreibungen der betroffenen Kunden selbst zurück [2]. Andere Internetseiten wie *Patients-LikeMe* und *Cure Together* geben Kunden die Möglichkeit, Daten über Symptome und Therapieerfahrungen auf die Internetseite hochzuladen und Therapieoptionen mit anderen Nutzern zu vergleichen. Nicht ungefährlich. Experten befürchten, dass Patienten sich auf solche Informationen verlassen, anstatt einen Arzt aufzusuchen [2].

Die weitere Gefahr birgt das Diskriminierungspotenzial. Forscher erhoffen sich durch Data Mining, Muster und Zusammenhänge in den grossen Daten zu finden, sogenannte Cluster, um eine Stratifizierung der Behandlungen zu ermöglichen. Diese Cluster bezeichnen Personengruppen, die typische Merkmalskombinationen aufweisen [3]. Da es

ausschliesslich 30 bis 80 unabhängige DNS-Marker braucht, um ein Individuum mit hoher Wahrscheinlichkeit zu identifizieren, kann Big Data keine wirksame Anonymisierung gewährleisten [3]. Aus anonymisierten Datensätzen können Rückschlüsse auf einzelne Personen gemacht werden. Der Umgang mit Big Data muss demnach reguliert werden. Hierbei spielt der Datenschutz eine grosse Rolle [3].

Das Grundrecht auf Privatsphäre schützt medizinische Gesundheitsdaten nicht explizit besser als nicht-medizinische Daten. Aufgrund der starken Veränderungen im Umgang mit persönlichen Daten veröffentlichen Privatpersonen tagtäglich auch medizinische sowie nicht-medizinische Daten auf unterschiedlichen Internetplattformen [3]. Das ist auch ein Problem der Blutsverwandten, denn es sind auch ihre Daten, die veröffentlicht werden [3]. Dabei fällt die Diskriminierungsgefahr am stärksten ins Gewicht: Dritte sind an öffentlich zugänglichen Gesundheitsdaten interessiert [3]. So kann es vorkommen, dass Personen mit Krankheiten oder Krankheitsrisiken ihren Arbeitsplatz verlieren. Hohe Datenschutzstandards sind das

Mass aller Dinge. Internetbenutzer sollen auf die Gefahren solcher sensibler Daten ausdrücklich hingewiesen werden.

Es gilt das Recht der informationellen Selbstbestimmung. Diese steht jedoch vor zwei Herausforderungen. Erstens sind viele Menschen dazu bereit, durch die Nutzung sozialer Netzwerke Informationen über sich öffentlich preiszugeben [3]. Die Rolle der Privatsphäre unterliegt derzeit Veränderungen. Aus diesen neuen sozialen Einstellungen dürfen aber keine normativen Schlüsse gezogen werden. Das Recht auf Privatheit besteht für alle, auch wenn jüngere Generationen immer mehr ihrer Daten veröffentlichen [3]. Zweitens können Kinder gesundheitsbezogene Fragen nicht entscheiden, beispielsweise ob sie Informationen über Krankheitsdispositionen erhalten wollen. Beziehen Eltern Gesundheitsinformationen von privaten Anbietern, könnte dies die informationelle Selbstbestimmung der Kindereinschränken [3]. In diesem Kontext ist es erwähnenswert, dass aus versicherungstechnischer Sicht das Prinzip der symmetrischen Risikoinformation in der Privatversicherung gilt. Das bedeutet, dass Versicherungsnehmer und Versicherer ex ante das gleiche Wissen an

Risiken teilen müssen. Nur so lässt sich eine risikogerechte Prämie kalkulieren. Gibt ein Versicherungsnehmer nicht alle Informationen zur Kalkulation einer Prämie preis, befindet sich der Versicherungsnehmer in einer positiven und der Privatversicherer in einer negativen Wissensasymmetrie und verunmöglicht einen transparenten Vertragsabschluss. Die Beziehung auf Augenhöhe ist das Ziel aller Interaktionen im Privatversicherungsbereich – auch im Umgang mit Daten.

### **Finanzierung der Forschung aus Sicht der medizinischen Wissenschaft**

Eine ethische und öffentliche Debatte über die Prioritätensetzungen in der medizinischen Forschung ist längst überfällig. Nach 10 Jahren grosser Investitionen steht nur eine kleine Anzahl von klinischen Therapien auf der Grundlage genetischer Biomarker zur Verfügung [4]. Die Hoffnung, aus der Entzifferung des Humangenoms eine Vielzahl an Therapien abzuleiten, hat sich kaum erfüllt. Die Erkenntnis, dass für viele Patienten keine Verbesserungen erzielt wurden, birgt medizin-ethische Probleme, wenn man bedenkt, dass gegenwärtig die klinische Forschung im Bereich der perso-

nalisierten Medizin überwiegend von der Pharmaindustrie finanziert wird [4]. Die Industrie bestimmt die inhaltlichen Forschungsschwerpunkte und -strategien – die personalisierte Medizin ist eine davon [4]. Grundsätzlich ist das nicht schlecht. Dennoch kann die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Pharmaindustrie verstärkt werden, um den Innovationsprozess zu beschleunigen. In der personalisierten Medizin kommt einiges an Innovation auf uns zu. Wie Prof. Wiestler, ehemaliger Vorsitzender des Deutschen Krebsforschungszentrums, es im Rahmen eines Austausches sehr treffend formuliert hat: «Alleine wird die Pharmaindustrie die Innovationskette nicht stemmen können. Effiziente Innovation bedeutet in Zukunft Zusammenarbeit.»

### Fazit

Die Sequenzierung des kompletten Genoms wird immer weniger kosten. Die Fortschritte in der personalisierten Medizin soll den Menschen Hoffnung geben. Dennoch gilt es, die Herausforderungen der personalisierten Medizin ernst zu nehmen und dafür auf schnellstem Weg Lösungsansätze zu entwickeln. Während die verfügbaren Informationen über Er-

krankungen und Patienten immer umfassender und komplexer werden, bedarf vieles einer sorgfältigen ethischen und juristischen Klärung und einer vertieften Analyse. Zu den notwendigsten Veränderungen in der personalisierten Medizin gehören: das Umdenken des Verhältnisses zwischen Arzt und Patient; eine Regelung des Zugangs zu persönlichen Daten; mehr privatwirtschaftlich unabhängige, öffentlich finanzierte klinische Forschung; und das Recht auf Privatheit. Sobald die unterschiedlichen Akteure die ethischen und juristischen Herausforderungen der personalisierten Medizin angehen, kann das grosse Potenzial, welches die personalisierte Medizin für die Zukunft der Medizin bietet, verwirklicht werden. So wie viele Bereiche der Medizin ist auch die personalisierte Medizin zwischen viele Fronten geraten und bedarf eines neuen Ansatzes: eine interdisziplinäre Kooperation.

### Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Alexander Wilhelm Stoffel für seine hilfreiche Unterstützung beim Schreiben des Artikels. Auch möchte ich einen Dank an Alice Fiorentzis für ihre Ergänzungen aussprechen.

## **Bibliografie**

1. Green, R. et al. (2013) *ACMG Recommendations for Reporting of Incidental Finding in Clinical Exome and Genome Sequencing*. *Genetics in Medicine*, 15 (7).
2. Oehler, R. (2013) *Gesundheit neu denken: Ein Lesebuch mit Anregungen und Anleitungen*. Beltz Verlag, Deutschland.
3. Eckhardt, A. et al. (2014) *Personalisierte Medizin*. Hochschulverlag AG, Schweiz.
4. Böker, H. et al. (2014) *«Personalisierte» Psychiatrie: Paradigmenwechsel oder Etikettenschwindel?* Hans Huber Verlag, Deutschland.

## Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik

**PD Dr. Gabor Matyas, Caroline Henggeler,  
Prof. Dr. med. Konrad Oexle**

Spezialisten für Medizinische Genetik;  
Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und  
Gendiagnostik – Das Genetikzentrum der  
Stiftung für Menschen mit seltenen  
Krankheiten, Schlieren-Zürich

### **Zusammenfassung**

*Kardiovaskuläre Krankheiten können genetisch bedingt sein und vererbt werden. Mit den neuesten Methoden der Genetik können heute diagnostisch und therapeutisch relevante Abklärungen gemacht werden, die bis vor Kurzem nicht möglich waren. Zu diesen Methoden gehören prominent die Hochdurchsatz-Genomanalysen, die zwar immer noch relativ aufwendig, aber besonders zielführend in der Gendiagnostik sind (nicht zu verwechseln mit Internet- oder Apotheken-Genests). Die Gendiagnostik hat eine grundlegende Bedeutung nicht nur für die Diagnosestellung und ursächliche Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, sondern auch für die gezielte Prävention und die Familienberatung. Seit Januar 2015 kann die Untersuchung von mehr als 10 Genen nur noch durch Medizinische Genetiker verordnet werden. Ebenso gehört die*

*vor und nach einer genetischen Untersuchung gesetzlich vorgeschriebene Beratung in solche fachkundigen Hände. Die Vergütung von genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken bedarf dringend einer praxistauglichen Verbesserung.*

### **Résumé**

*Les maladies cardio-vasculaires peuvent avoir une origine génétique et être héréditaires. Aujourd'hui, les méthodes de la génétique permettent des examens essentiels pour le diagnostic et la thérapeutique, impensables jusqu'à récemment. Les plus connus sont les séquençages génomiques haut débit, qui restent certes relativement onéreux, mais sont particulièrement pertinents pour le diagnostic génétique (à ne pas confondre avec les tests génétiques sur Internet ou en pharmacie). L'importance fondamentale de celui-ci ne se limite pas à l'établissement du diagnostic ou au traitement causal de maladies cardio-vasculaires, mais englobe aussi la prévention ciblée et le conseil génétique. Depuis janvier 2015, seuls les généticiens médicaux sont habilités à prescrire l'examen de plus de dix gènes. Le conseil imposé par la loi avant et après*

*une telle analyse doit lui aussi être remise en pareilles mains expertes. Le remboursement des examens génétiques à des fins médicales doit de toute urgence être amélioré de manière transposable dans la pratique.*

### **Zunehmende Bedeutung der Gendiagnostik**

Sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie von Krankheiten muss an den Einfluss genetischer Ursachen gedacht werden. Familiarität kann hinweisend sein, genetische Krankheiten treten aber auch sporadisch auf. Bei den häufigen, multifaktoriellen Krankheiten wie etwa dem Bluthochdruck (Hypertonie) sind die genetischen Effekte meist vielfältig und erst in der Summe stark, während monogene Krankheiten durch die Mutation eines einzelnen Gens verursacht werden.

Viele angeborene kardiovaskuläre Krankheiten – wie Arrhythmien, Kardiomyopathien, Herz-, Aorten- bzw. Gefässkrankheiten – gehören zu den monogenen Krankheiten und gelten mit einer Prävalenz von <1:2000 als selten. Da es aber viele verschiedene angeborene kardiovaskuläre Krankheiten gibt, ist die Gesamtzahl der Betroffenen gross und

bedarf entsprechender Aufmerksamkeit. Die Genetik trägt mit neuen Methoden und Erkenntnissen entscheidend dazu bei.

Die stetigen Fortschritte in der Human-genetik führen zur Identifizierung der Ursache von immer mehr genetisch bedingten Krankheiten. So kann heute bei immer mehr Menschen eine Diagnose mittels genetischer Untersuchung (Gentest) des Erbguts (DNA) gestellt, bestätigt oder ausgeschlossen werden [1] – nicht zu verwechseln mit Lifestyle-Gentests aus dem Internet oder der Apotheke, welche zu nicht-medizinischen Zwecken angeboten werden.

Gendiagnostik kann prä- oder postnatal durch Untersuchung der Chromosomen (Zytogenetik) und / oder der Gene (Molekulargenetik) erfolgen. Gentests werden hauptsächlich in Situationen eingesetzt, in denen klinische Untersuchungen keine abschliessende Diagnose erlauben. Dies ist besonders wichtig in der Frühphase einer Krankheit sowie bei Kindern und Jugendlichen. Auch präsymptomatisch kann genetisch abgeklärt werden, ob eine genetische Veranlagung für die familiäre Krankheit vorliegt oder nicht.

Die Diagnose des zugrunde liegenden Gendefekts ermöglicht ein gezieltes Krankheitsmanagement und in einigen Fällen können therapeutische Strategien nach der individuell ursächlichen Mutation gerichtet werden [2]. Die Forschung sucht stets nach neuen, massgeschneiderten Medikamenten, welche die individuellen genetischen Eigenschaften der Patienten mitberücksichtigen und somit eine personalisierte Medizin darstellen (s. auch Artikel von Thomas Szucs in dieser Ausgabe von Medinfo).

Die frühzeitige und eindeutige genetische Charakterisierung einer Krankheit beeinflusst nicht nur die Prognose und das Krankheitsmanagement positiv, sondern verkürzt den oft jahrelangen, diagnostischen Leidensweg der Betroffenen meist deutlich. Selbst wenn eine klinische Diagnose anscheinend sicher ist, können Gentests zur Identifizierung des krankheitsverursachenden Gendefekts unerlässlich sein. Dies gilt besonders für Krankheiten, deren ursächliche Mutation in verschiedenen Genen liegen kann, was auf zahlreiche angeborene kardiovaskuläre Krankheiten zutrifft.

### **Neue Unterform eines kardiovaskulären Syndroms**

Folgendes Fallbeispiel soll die rasant zunehmende Bedeutung der Genetik in der Medizin verdeutlichen [3]. Ein gross gewachsenes Mädchen hatte zwei Synkopen erlitten, was ihre Eltern sehr beunruhigte. Es fanden sich ein erstgradiger atrioventrikulärer Block und eine Aortenwurzelweite an der oberen Normgrenze, aber keine klare Diagnose. Klinisch zeigte sich ein marfanoider Habitus ohne Augensymptome [4], aber mit Spalte des weichen Gaumens. Die Untersuchung jener Gene, die als bekannter-massen oder potenziell ursächlich für die vorliegenden klinischen Zeichen galten, ergab den Nachweis einer Neumutation im *TGFB3*-Gen [5]. Da kurz darauf bei ähnlichen Patienten ebenfalls *TGFB3*-Mutationen beschrieben wurden, bestätigte sich die Diagnose einer neuen Unterform des Loey's-Dietz-Syndroms (LDS Typ 5) bei diesem Mädchen. Dies hatte direkte Bedeutung für ihre klinische Betreuung, da LDS-Patienten zu schweren kardiovaskulären Komplikationen neigen.

## Krankheitsprävention

Durch die Abklärung der Krankheitsursache hat die Genetik eine wichtige Bedeutung auch in der Familienplanung und Krankheitsprävention. Besonders bei Aortenkrankheiten können – basierend auf einer frühzeitigen korrekten Diagnose – Lebensstilanpassungen, entsprechende Kontrolluntersuchungen und prophylaktische Behandlungen zur wirksamen Prävention beitragen. Je früher die Trägerschaft für eine angeborene Herz- oder Gefässkrankheit erkannt wird, umso effektiver kann die Prävention sein.

Die Arbeitsgruppe vom *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) publizierte eine Liste von Genen, deren Mutation das Risiko für Aortenkrankheiten, Arrhythmien und Kardiomyopathien stark erhöhen, sodass Vorsorgemassnahmen angezeigt sind [6]. Die ACMG-Arbeitsgruppe empfiehlt, im Rahmen von umfangreichen genetischen Untersuchungen (s. Hochdurchsatz-Genomanalysen) standardmässig alle diese Risikogene zu untersuchen, damit allfällige Präventionsmassnahmen frühzeitig eingeleitet werden können.

## Hochdurchsatz-Genomanalysen

Die wichtigste Methode der gezielten Untersuchung von (kardiovaskulären) Genen ist die DNA-Sequenzierung, welche die Abfolge der Nukleotidbasen des Erbguts (A, T, G, C) bestimmen und dadurch Genmutationen genau erfassen kann. Solche Genanalysen werden unterdessen vielerorts schon im Rahmen von Hochdurchsatz-Sequenzierung (*Next Generation Sequencing*, NGS) durchgeführt. NGS ist effizienter als die klassische Einzelgen-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung und besonders erfolgreich in der Krankheitserkennung sowie in der Analyse von im Blut zirkulierender zellfreier DNA – die eine genetische Beurteilung von Geweben erlaubt, ohne diese direkt zu biopsieren – und in der Einzelzelluntersuchung von kleinsten Bioproben.

Bei NGS werden entweder eine ausgewählte Kombination (sog. Panel) von Genen (*Targeted Sequencing*; TS), das ganze Genom (*Whole Genome Sequencing*, WGS; ~3 Milliarden Basen) oder dessen kodierender Bereich (*Whole Exome Sequencing*, WES; ~20'000 Gene) untersucht. Schon aus diesem Grund ist

NGS nicht gleich NGS. Hinzu kommt noch der gendiagnostisch relevante Leistungs- bzw. Qualitätsunterschied zwischen den NGS-Methoden.

TS kann bestimmte Genbereiche besonders intensiv analysieren, indem die Sequenz von mehr als 1000 DNA-Molekülen erfasst ( $>1000$  reads) und dadurch kleine Mengen ( $<1:100$ ) von Nicht-Referenz-Allelen, die als sog. Mosaik vorliegen, detektiert werden können. TS gilt zudem als kostengünstig und wird daher oft für den ersten Schritt im Mutationsscreening eingesetzt. Wird aber die krankheitsverursachende Mutation mit TS nicht gefunden, bleibt die Krankheit undiagnostiziert und die Untersuchung muss mit WES oder besser noch mit WGS wiederholt werden.

### Herausforderungen der Genomanalysen

Bei NGS gibt es gendiagnostisch wichtige Einschränkungen. Zum einen ist die Sequenz-Leselänge der marktführenden NGS-Technologie von Illumina zu kurz ( $\sim 150$  Nukleotidbasen), um längere repetitive / homologe Genregionen dem Referenzgenom mit eindeutiger Position zuzuordnen. Abhilfe versprechen neu-

este Sequenzierungstechnologien (*Third Generation Sequencing*), beispielsweise von *Pacific Biosciences* oder *Oxford Nanopore Technologies*, die deutlich längere DNA-Fragmente ( $>2500$  Nukleotidbasen) lesen können.

Zum anderen ist NGS von GC-reichen DNA-Bereichen erschwert, denn das Nukleotidbasenpaar G und C hat eine stärkere Bindung als das Paar A und T. Vor allem bei TS und WES werden GC-reiche Genregionen – wie in vielen Fällen das erste Exon eines Gens – nicht ausreichend erfasst (d. h. nicht ausreichend mit «sequencing reads» abgedeckt), weswegen die Qualitätsansprüche der Gendiagnostik oft nicht ausreichend erfüllt werden. Bei WGS tritt dieses Problem weit weniger auf, sodass WGS nicht nur den Vorteil hat, den nicht kodierenden Bereich des Genoms zu erfassen, sondern auch die kodierenden, klinisch besonders wichtigen Bereiche (Exons) besser als WES abzudecken, insbesondere GC-reiche Regionen (vgl. Abbildung) [7].

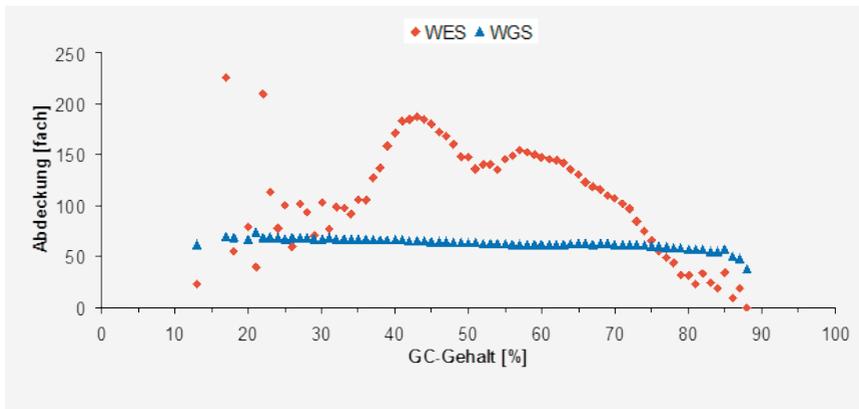


Abbildung: Abdeckung des kodierenden Bereiches des Genoms (RefSeq) mit «sequencing reads» pro GC-Gehalt für WES und WGS als Durchschnitt von fünf DNA-Proben.

WGS ist somit die bessere WES [8] und erlaubt derzeit die bestmögliche genetische Diagnostik angeborener kardiovaskulärer Krankheiten, denen Mutationen in teilweise grossen und komplexen Genen zugrunde liegen, wie etwa in den Kardiomyopathie verursachenden Genen *TTN* (363 Exons) und *DMD* (~2,3 Millionen Nukleotidbasen), welche die exonreichsten bzw. grössten menschlichen Gene sind. Die grosse Datenmenge, die im Rahmen einer WGS entsteht, kann mittels virtueller (*in silico*) Genpanels

auf das Niveau von TS und WES reduziert und auf die klinische Fragestellung fokussiert werden.

Darüber hinaus stellen die Qualitätskontrolle und die Interpretation der durch NGS entstandenen Datenmenge eine aufwendige, sowohl kostenintensive als auch intellektuelle Herausforderung dar, was auch durch die seit Januar 2015 geltende Analysenliste (AL) mit der neuen Position für NGS noch nicht ausreichend abgebildet sein dürfte. Gerade die Erfassung und Deutung jener NGS-Daten, die für die Diagnostik wichtig sind, erfordert viel Fachwissen und kann besonders schwierig sein. Deshalb gehört diese

Auswertung in fachkundige Hände von Spezialisten für Medizinische Genetik FAMH / FMH. Die aktuelle Analysenliste regelt daher, dass NGS von mehr als 10 Genen nur durch Ärzte mit eidgenössischem Weiterbildungstitel «Medizinische Genetik» verordnet werden darf. Auch soll die vor und nach einer genetischen Untersuchung gesetzlich vorgeschriebene genetische Beratung durch Medizinische Genetiker erfolgen.

### **Vergütung durch die Grundversicherung**

Die aktuelle Analysenliste regelt auch die Vergütung für NGS, welche nur verrechnet werden darf, wenn die Kosten der klassischen Einzelgen-Analyse mittels Sanger-Sequenzierung höher wären als 2795 Taxpunkte, was für Gene mit mehr als 13 Zielsequenzen (Exons) zutrifft. Der Tarif für NGS setzt sich zusammen aus der eigentlichen Hochdurchsatz-Sequenzierung (2300 Taxpunkte) und der bioinformatischen Auswertung inkl. Resultaterstellung für 1–10 Gene (600 Taxpunkte), für 11–100 Gene (1000 Taxpunkte) oder für über 100 Gene (1500 Taxpunkte). Zusammen mit der Bestätigungsuntersuchung positiver NGS-Resultate sieht die Analysenliste eine Ver-

gütung von etwa CHF 5000 vor, welche allerdings für die genetische Abklärung von klinisch komplexen (seltenen) Fällen bis zum diagnostischen Endpunkt wohl nicht kostendeckend ist ([www.stiftung-seltene-krankheiten.ch / Stiftung.htm](http://www.stiftung-seltene-krankheiten.ch/Stiftung.htm)).

### **Ausblick**

In Zukunft wird die Gendiagnostik nicht nur entscheidend sein für die Diagnose des krankheitsverursachenden Gendefekts, welcher primär die Auswahl und Dosierung der Medikamente für die Behandlung der entsprechenden kardiovaskulären Krankheit bestimmt, sondern auch für die pharmakogenetische Analyse von Genen, die die Pharmakokinetik und -dynamik der eingesetzten Medikamente bestimmen. Ausserdem wird die medizinische Bedeutung von somatischen Genmutationen zunehmen wie beispielsweise im Falle der Bluthochdruck-Form, die durch Hyperaldosteronismus verursacht wird. Immer besser untersucht und verstanden werden auch (epi-)genetische Veränderungen, die nicht unmittelbar die DNA-Sequenz der Gene, sondern deren Regulierung betreffen. Zunehmend lassen sich starke genetische Effekte auch bei häufigen multifaktoriellen kardiovaskulären Krankheiten erkennen.

Es ist offensichtlich, dass die Zukunft der Medizin von der Genetik bestimmt wird und sich die Medizin in Prävention, Diagnose und Therapie an der Genetik orientieren muss. Genetische Diagnostik ist eine verantwortungsvolle Tätigkeit, denn genetische Aussagen betreffen nicht nur den einzelnen Patienten oft ein ganzes Leben lang, sondern können Einfluss nehmen auf die ganze Familie über Generationen hinweg. Falsche oder fehlende Diagnosen können zu Fehlbehandlungen mit schwerwiegenden Auswirkungen, zu psychischen Belastungen und unnötigen Einschränkungen oder zur Geburt weiterer schwerstbetroffener Kinder führen. Über die Belastung bzw. Erkrankung einzelner Patienten und Familien hinaus können dadurch auch erhebliche volkswirtschaftliche Kosten entstehen. Dagegen macht der Anteil aller genetischen und labordiagnostischen Analysen zusammen gerade einmal rund 3 Prozent der jährlichen Gesamtkosten unseres Gesundheitswesens aus.

Es besteht hier dringender Handlungsbedarf. Die Vergütung von genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken muss verbessert werden, sodass die klinisch höchst relevanten Entwick-

lungen auf dem Gebiet der Humangenetik in die Diagnostik zum Wohle der Patienten umgesetzt werden können.

### Referenzen

1. Matyas G, Spiegel R (2012). Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken. *Medinfo 2012 / 2*: 50-58.
2. Attenhofer Jost CH, Greutmann M, Connolly HM, Weber R, Rohrbach M, Oxenius A, Kretschmar O, Lüscher TF, Matyas G (2014). Medical treatment of aortic aneurysms in Marfan syndrome and other heritable conditions. *Curr Cardiol Rev* 10: 161-171.
3. Oexle K, Henggeler C, Matyas G (2015). Die zunehmende Bedeutung der Genetik in der Medizin. *Hausarzt Praxis* 10(9): 9.
4. Attenhofer Jost CH, Rohrbach M, Matyas G, Schoenhoff F, Baumgartner M, Oxenius A, Carrel T, Huebler M, Min K, de Pasquale G, Landau K, Kretschmar O, Odavic D, Vogt P, Faletta F, Greutmann M (2015). Marfan Syndrom: Wissenswertes zu Diagnose und Therapie für die Praxis. *Swiss Medical Forum* 15: 674-683.
5. Matyas G, Naef P, Tollens M, Oexle K (2014). De novo mutation of the latency-associated peptide domain of TGF $\beta$ 3 in a patient with overgrowth and Loey-Dietz syndrome features. *Am J Med Genet A* 164A: 2141-2143.

6. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, KorfBR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics (2013). ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 15: 565-574.
7. Meienberg J, Zerjavic K, Keller I, Okoniewski M, Patrignani A, Ludin K, Xu Z, Steinmann B, Carrel T, Röthlisberger B, Schlapbach R, Bruggmann R, Matyas G (2015). New insights into the performance of human whole-exome capture platforms. *Nucleic Acids Res* 43: e76.
8. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G (2015). Clinical Sequencing: Is WGS the better WES? *Hum Genet* (under review).

# Minimal invasiv oder ohne Herz-Lungen-Maschine: Wie wir die Aortenklappe modern behandeln

PD Dr. med. Sacha Salzberg, Prof. Dr. med. Roberto Corti, Prof. Dr. med. Jürg Grünenfelder

HerzKlinik, Klinik Hirslanden, Zürich

## Zusammenfassung

Der Aortenklappenersatz bietet eine ausgezeichnete Therapie für Patienten mit schwerer symptomatischer Aortenklappenstenose. Dieser Eingriff kann mit tiefer Morbidität und Mortalität an fast allen Patienten durchgeführt werden. Er gehört zum herzchirurgischen Standard. Mit der steigenden Lebenserwartung nehmen Zuweisungen und auch Indikationserweiterungen zu, sodass viel ältere Patienten für diese Therapie aktuell infrage kommen. Dementsprechend können Innovationen, welche zu einer schonenderen Therapie führen, effizient in die moderne Herzmedizin aufgenommen werden. Das TAVI-Verfahren (vom englischen Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI)) hat sich bereits bei bestimmten Hochrisiko-Patienten als Standard etabliert. Wichtig ist jedoch, das Wissen der verschiedenen Spezialisten um den Patienten zu vereinen, um jedem Patienten eine massgeschnei-

derte Therapie, welche seinen individuellen Bedürfnissen entspricht, zu offerieren. Nur so werden die besten klinischen Resultate erzielt. Der Aortenklappenersatz bietet nach wie vor das beste Resultat für die Aortenklappenstenose. Die minimal invasive Vorgehensweise erlaubt einen schonenderen Eingriff durchzuführen; dies kann zu kürzeren Hospitalisationen führen mit rascherer Wiedereingliederung in den Alltag. Am anderen Ende des Spektrums erlauben neue katheterunterstützte Verfahren, Patienten, die früher nicht unbedingt für einen Eingriff infrage kamen, effizient und sicher zu behandeln.

## Résumé

Le remplacement de la valve aortique est une excellente thérapie pour les patients souffrant d'une sténose valvulaire aortique considérée comme grave. Avec une faible incidence sur la morbidité et la mortalité, il peut être pratiqué sur quasiment tous les patients et fait partie des interventions standard de chirurgie cardiaque. Comme l'espérance de vie en hausse fait augmenter les admissions et aussi l'extension des indications, des

*patients sensiblement plus âgés se qualifient pour cette thérapie. Dès lors, la médecine cardiaque moderne accueille toute innovation efficace contribuant à rendre la thérapie plus douce. La procédure TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) s'est déjà établie comme norme pour certains types de patients. L'essentiel est alors de réunir autour du patient les intérêts propres à chacun des spécialistes impliqués, afin de pouvoir le faire bénéficier d'une thérapie sur mesure répondant à ses besoins individuels. C'est ainsi que l'on obtient les meilleurs résultats cliniques. Le remplacement de la valve aortique est et reste le premier choix pour soigner une sténose valvulaire aortique. La procédure mini-invasive permet une intervention en douceur, suivie d'une hospitalisation de durée éventuellement réduite et d'une réintégration plus rapide. À l'autre extrémité du spectre, de nouvelles procédures assistées pour l'insertion de cathéters permettent de soigner efficacement et sûrement des patients qui, auparavant, ne se qualifiaient pas vraiment pour une intervention.*

### **Die Aortenstenose**

Die Aortenstenose als klassische Alterserkrankung kann bis zu 25 % der über 80-

Jährigen betreffen. Durch die erheblichen Verkalkungen der Klappensegel und des Aortenannulus verliert die native Aortenklappe ihre Funktionsfähigkeit, was einen Ersatz notwendig macht. Bis anhin war dies ein standardisierter und auch sehr häufig durchgeführter Eingriff. Um offen zum Herzen zu gelangen, muss das Brustbein in der Mitte aufgesägt werden, die sogenannte Sternotomie. Dann kann die Herz-Lungen-Maschine (HLM) mittels Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs angeschlossen werden, die Aorta wird dann abgeklemmt und das Herz mit Kardioplegie abgeschaltet. In der Ischämiezeit (in welcher das Herz nicht schlägt und die HLM die vitalen Funktionen von Herz und Lunge übernimmt) kann die verkalkte Aortenklappe reseziert und eine neue Prothese in den Aortenannulus eingenäht werden. Dieser Eingriff gilt weltweit als «Gold-Standard» zur Behandlung der Aortenklappenstenose und dies mit ausgezeichneten Ergebnissen. Die Operationsmortalität liegt aktuell unter 3 % und die Schlaganfallsrate auch unter 2 %. Wegen der gesteigerten Lebenserwartung und der verfügbaren wirtschaftlichen Ressourcen kommen mehr Patienten mit schwerer Aortenstenose zum Eingriff. Hinsichtlich des besten Zeit-

punkts für die Operation existieren verschiedene Empfehlungen, jedoch sind bis anhin die Resultate besser, wenn noch keine Kardinalsymptome zum Zeitpunkt der Operation vorhanden sind.

Ethische Grundsatzfragen stellen sich, denn das Operationsrisiko nimmt mit dem Alter exponentiell zu und insbesondere die Morbidität des Eingriffs geht mit der Invasivität des Eingriffs einher. Die medizinische Innovation spielt hier eine tragende Rolle, denn sie erlaubt es, gebrechlichen Patienten schonendere Therapien zu offerieren. Genau im Bereich der Aortenklappenchirurgie haben sich über die letzten Jahre verschiedene wesentliche Fortschritte gezeigt. Im Allgemeinen wird das operative Trauma durch einen kleineren Schnitt oder das Weglassen des «Oberflächen-Traumas» der Herz-Lungen-Maschine ermöglicht.

Der erste Trend geht in Richtung weniger Invasivität. Mit dieser Philosophie wird der chirurgische Schnitt verkleinert und auch ein schonenderer Zugang gewählt (Mini-Thorakotomie vs. Sternotomie), somit auch das Operationstrauma minimiert. Durch den kleineren Schnitt, welcher alternative Zugänge ermöglicht, hat sich der **minimal invasive Aortenklappenersatz** eigentlich etabliert. Die HLM

kann bei diesen Zugängen meistens peripher angeschlossen werden.

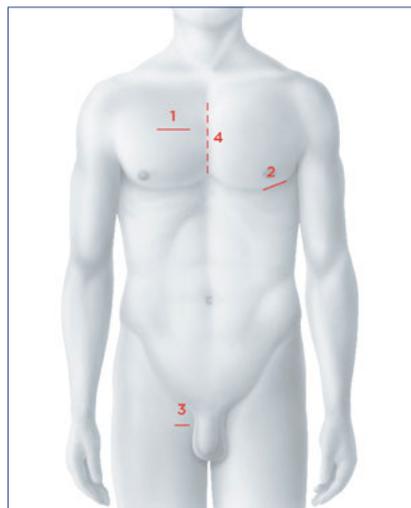


Abbildung 1: Schematische Darstellung der möglichen Zugänge für den Aortenklappenersatz.

(1) Trans-aortaler Zugang, 4cm Schnitt über dem 2. Intercostalraum. Dieser Zugang kann für einen konventionellen Aortenklappenersatz benutzt werden oder auch für ein TAVI-Verfahren. (2) Trans-apikaler Zugang (4cm). Über den 4. oder den 5. Intercostalraum wird über die Herzspitze (Apex) die Herzklappe auf dem Katheter antegrad eingeführt (TAVI).

(3) Trans-femoraler Zugang für die TAVI ohne Schnitt. Die Katheter können percutan eingeführt werden und die neue Herzklappe wird retrograd implantiert. Für (1) wird in der Leiste die Herzlungen-Maschine angeschlossen. (4) Mediane Sternotomie. Klassischer Zugang für alle konventionellen Herzoperationen.

Der zweite Trend, schonend vorzugehen, geschieht, indem die HLM nicht mehr notwendig wird, und die chirurgischen Schnitte sich minimieren. Hier handelt es sich um einen katheterbasierten Aortenklappenersatz. Beim TAVI-Verfahren wird entweder über die Leiste (transfemorale), direkt über die Herzspitze (transapikal) oder über einen transaortalen Zugang (gleicher Zugang wie für den minimal invasiven Aortenklappenersatz, aber ohne HLM) eine moderne biologische Prothese implantiert. In den meisten Fällen wird das Verfahren transfemorale (über die Leistengefäße) angewandt. Die alternativen Zugänge kommen nur dann zur Geltung, wenn die Leistengefäße zu verkalkt sind oder sich allgemein die Anatomie des Patienten (eher selten) nicht für den transfemorale Zugang eignet.

### **Was ist ein minimal invasiver Aortenklappenersatz?**

Wo früher der ganze Brustkorb eröffnet wurde und mittels medianer Sternotomie die Aortenklappenprothese implantiert werden konnte, kann dies heutzutage minimal invasiv geschehen. Der Zugang, der benutzt wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab und wird vor der Operation in Absprache mit dem Patienten

festgelegt und entsprechend geplant; auch hier gibt es verschiedene Möglichkeiten, die von verschiedenen Faktoren abhängen.

Der minimal invasive Aortenklappenersatz (mini-AKE) wird über eine anterolaterale Minithorakotomie durchgeführt. Bei diesem Zugang wird über eine Minithorakotomie ohne Eröffnung des Sternums über einen ca. 5 cm langen Schnitt der Zugang zum Herzen geschaffen. Die HLM wird über die Leistengefäße angeschlossen. Der kleine Schnitt ermöglicht trotzdem, alle herkömmlichen Aortenklappen-Prothesen zu implantieren.

Bei den biologischen Herzklappen gibt es verschiedene Arten von Tierklappen. Das Klappengewebe wird auf einem Kunststoffgerüst (Stent) befestigt oder gerüstfrei verwendet. Ebenso wie künstliche Herzklappen sind auch biologische Klappen zum Einnähen mit einer Polyester-manschette umgeben.

Wenn dies notwendig ist, wird die Klappe von Hand eingenäht, jedoch kann auch hier mittels technischer Innovation das Knoten der Fäden dank Titanium-Clips wegfallen, was eine zusätzliche schonende Zeitersparnis darstellt.

Die Lebensdauer biologischer Herzklappen ist begrenzt, da sie im Vergleich zum

eigenen Gewebe einem beschleunigten Alterungsprozess (Verkalkung) unterliegen. Dieser kann nach einigen Jahren zu sichtbaren und auch funktionell bedeutsamen Funktionsstörungen führen, die einen Austausch notwendig machen. Dafür ist bei vielen Patienten keine Antikoagulation erforderlich.

Seit Kurzem sind nun auch neuartige stentbasierte Klappenprothesen (sutureless valve) vorhanden. Diese biologischen Klappenprothesen werden direkt durch die mini-Thorakotomie über die eröffnete Aorta in den Aortenklappenannulus eingelegt, nachdem die erkrankte Aortenklappe ganz vorsichtig chirurgisch entfernt wurde. Der auf nitinol-basierende klappentragende Stent wird im gefalteten Zustand in den Aortenannulus positioniert und dann durch die Körpertemperatur zur Expansion gebracht. Die Klappe muss deshalb nicht mehr eingenaht werden, sondern verankert sich selbstständig in der richtigen Position. Schlussendlich besteht immer die Möglichkeit, eine mechanische Aortenklappenprothese zu implantieren. Diese ist mit einer fast uneingeschränkten Lebensdauer verbunden, solange eine strenge orale Antikoagulation eingenommen wird.

Die Abwägung, ob mechanischer oder biologischer Klappenersatz zum Einsatz kommt, ist unter anderem von folgenden Faktoren abhängig: Alter des Patienten, Möglichkeit und Akzeptanz der lebenslangen Antikoagulation, religiöse Erwägungen.

Aktuell wird die empfohlene untere Grenze von 65 Jahren in Absprache mit dem Patienten im Rahmen des «Informed Consent» vermehrt unterschritten, sodass nur noch selten Patienten um das 60. Lebensjahr eine andere Klappe als eine biologische bekommen. Insbesondere spielt hier die Option einer TAVI als «downstream»-Therapie eine bedeutende Rolle (siehe unten).

Dank dem minimal invasiven Vorgehen, wird die Operationsdauer verkürzt (in der Regel weniger als 2,5 Stunden Operationszeit), dies führt zu einer rascheren Extubation und zu kürzeren Aufenthalten auf der Intensivstation, danach wird auch die Mobilisation des Patienten einfacher. Somit ist das minimal invasive Vorgehen in der akuten Phase teurer, da aufwendiger; die viel schonendere Operation für den Patienten kann schlussendlich aber zu einer effektiveren Nutzung der wirtschaftlichen Ressourcen führen.

### Aortenklappenersatz ohne Herz-Lungen-Maschine mittels Katheter (das TAVI-Verfahren)

Das TAVI-Verfahren hat sich aktuell als Routineeingriff bei bestimmten Patienten in den klinischen Alltag eingegliedert. Bei diesen Eingriffen handelt es sich um eine Operation, welche im neuen Hybrid- Operationsaal und in Zusammenarbeit verschiedener Spezialisten (eines Herzchirurgen, interventionellen Kardiologen und Bildgebungsspezialisten) durchgeführt wird. Dieses Hybrid-Vorgehen ermöglicht, das «beste beider Welten» zu kombinieren (die Welt der Herzchirurgie und der der interventionellen Kardiologie). Die Resultate bis anhin sind sehr vielversprechend, jedoch ist aktuell die wissenschaftliche Grundlage für eine Ausweitung auf alle Patienten noch nicht gegeben.

Bei der **transfemoralen** Klappe handelt es sich um eine künstliche biologische Herzklappe, die zusammengefaltet auf einem Katheter über eine Punktion in der Leiste in die Aorta eingebracht, zum Herzen vorgeschoben und dort im Bereich der stenosierten Klappe mittels Ballon oder selbstexpandierenden Stents abgesetzt wird.

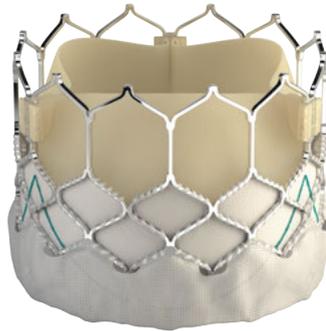


Abbildung 2: Die Sapien 3 von Edwards ist eine Ballon expandierbare Klappe, die im Aortenannulus platziert wird und dann mittels eines Hochdruckballons verankert wird.

Für den Patienten ergeben sich durch die Vermeidung von Herz-Lungen-Maschine und Brustkorböffnung erhebliche Vorteile. Der Patient kann bereits am Tag des Eingriffes aufstehen und nach nur wenigen Tagen das Spital verlassen. Jedoch eignet sich nicht jeder Patient für diese neuartige Methode. Bei Patienten mit ungeeigneten Gefässen kommt ein anderes minimal invasives Verfahren infrage: der sog. **transapikale** Aortenklappenersatz. Hierbei wird ein etwa 5 cm grosser Hautschnitt an der Brustwand vorgenommen, wodurch dann direkt über die Herzspitze der linken Herzkammer die neue Herzklappe, ebenfalls auch

ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine, implantiert wird, und als Letztes ist es ebenfalls möglich, denselben Zugang wie für den minimal invasiven Aortenklappenersatz zu benutzen, d. h. den **transaortalen** Zugang, wo die Klappe direkt über eine Punktion der Aorta in den Klappenannulus platziert wird.

Derzeit stehen verschiedene Klappensysteme zur Verfügung. Welche der Klappen verwendet wird, ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Das Vorgehen wird in der präoperativen interdisziplinären Herzteam-Besprechung festgelegt.

### **Wer bekommt welchen Eingriff?**

Aktuell gibt es sehr gute Daten über den Vergleich des konventionellen Aortenklappenersatzes bei Hochrisiko-Patienten zum konventionellen Aortenklappenersatz. Im Vergleich ist die Mortalität nach 2 Jahren für den TAVI-Approach tiefer als für den konventionellen Zugang. In diesem Setting, bei erhöhtem Euroscore und Komorbiditäten, ist das TAVI-Verfahren das Mittel der Wahl, um die Aortenstenose zu beseitigen. Jedoch wurde in diesem Zusammenhang das TAVI-Vorgehen zum minimal invasiven Aortenklappenersatz noch nie verglichen.

In allen anderen Patientenkollektiven, d. h. bei allen anderen als Hochrisikopatienten, ist das TAVI-Verfahren noch nicht der Standard, denn es gibt darüber zu wenige Studien und auch noch keine Langzeitresultate.

### **Das Herzteam**

Beim Aufbau eines Herzteams müssen interventioneller Kardiologe und Herzchirurg eine kollaborative Partnerschaft eingehen, damit nicht nur die technische, sondern auch die klinische und ethische Expertise aus beiden verschiedenen Kulturen eingebracht werden kann. Jeder Patient wird vor der Aufnahme und nach stattgefundener kompletter Abklärung besprochen. Das Heart Team besteht aus einem invasiven Kardiologen, Herzchirurgen, nichtinvasivem Kardiologen, einem Anästhesisten und schlussendlich auch einem Cardiac-Imaging-Spezialisten. In dieser Runde wird mittels eines standardisierten Vorgehens jeder Patient individuell besprochen und das beste Verfahren basierend auf allen Variablen gewählt. Nur wenn das ganze Therapie-Spektrum angeboten wird, kann auch ohne Interessenkonflikte die geeignetste Therapie identifiziert werden.

## Referenzen

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB, Subcommittee AHASCaSS. Heart disease and stroke statistics--2014 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2014;129:e28-e292
3. Schenk S, Fritzsche D, Atoui R, Koertke H, Koerfer R, Eitz T. Euroscore-predicted mortality and surgical judgment for interventional aortic valve replacement. *J Heart Valve Dis*. 2010;19:5-15
4. Doll N, Borger MA, Hain J, Bucerius J, Walther T, Gummert JF, Mohr FW. Minimal access aortic valve replacement: Effects on morbidity and resource utilization. *Ann Thorac Surg*. 2002;74:S1318-1322
5. Holmes DR, Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:903-907
6. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G, Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK, Investigators USCC. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798

## Versicherbarkeit nach Herzgefässeingriffen

**Dr. med. Urs Widmer, Senior Medical Officer, Swiss Re**

### **Zusammenfassung**

Koronare Bypassoperation, Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion müssen häufig durch Lebensversicherer tarifiert werden. Wegen der Überalterung der Gesellschaft finden sich Antragsteller mit koronarer Herzkrankheit, bikuspidaler Aortenklappeninsuffizienz oder myxomatöser Mitralklappeninsuffizienz häufiger. Der Versicherungsmediziner sucht in repräsentativen klinischen Studien nach Überlebenskurven. Die aktuelle Sterblichkeit (abgelesen aus der Überlebenskurve) geteilt durch die erwartete Sterblichkeit (aus einer Sterbetafel der Normalbevölkerung) ergibt das Ausmass der Übersterblichkeit. Die errechnete Übersterblichkeit entscheidet über Normalannahme, Annahme mit Risikozuschlag oder Ablehnung der Versicherungsdeckung. Ausser in jungem Alter sind Antragsteller nach allen drei Herzoperationen mit einem Risikozuschlag versicherbar.

Die häufigsten Operationen der Herzchirurgie sind koronare Bypassoperationen (engl. coronary artery bypass graft;

CABG) und Herzklappeneingriffe. Die wichtigsten Herzklappenerkrankungen in den westlichen Industrienationen sind die Aortenklappenstenose und die Mitralklappeninsuffizienz. Die für die Lebensversicherung essentielle Übersterblichkeit wird anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven aus klinischen Studien mittels standardisierter Mortalitätsanalysen (nach Singer und Pokorski) ermittelt. [1] Die beobachtete Mortalität (aus aktuariellen Überlebenskurven klinischer Studien) geteilt durch die erwartete Mortalität (gemäss Sterbetafel der Normalbevölkerung, z. B. [www.mortality.org](http://www.mortality.org)), ergibt die Mortalitätsrate (MR). Eine MR von 100 % entspricht der erwarteten Mortalität der Normalbevölkerung mit Übersterblichkeit 0 %, eine MR von 500 % entspricht einer 5-fach erhöhten Mortalität oder additiv ausgedrückt einer Übersterblichkeit von +400 %. Höhere Risikozuschläge als +400 % machen finanziell kaum Sinn, solche Anträge werden abgelehnt.

### **Résumé**

Pontage aorto-coronarien, remplacement de la valve aortique et reconstruction de la valve mitrale doivent souvent être tarifés par les assureurs-vie. À cause

*du vieillissement de la société, le nombre de demandeurs atteints de troubles coronariens, d'insuffisance aortique bicuspide ou d'insuffisance mitrale par dégénérescence myxoïde augmente. Le médecin d'assurance cherche des courbes de survie dans les études cliniques représentatives. Le niveau de surmortalité s'obtient à partir de la mortalité actuelle (selon la courbe de survie) divisée par la mortalité attendue (selon la table de mortalité de la population normale). La surmortalité calculée décide entre tarification normale, avec prime de risque ou refus de la couverture d'assurance. Après chacun des trois types de chirurgie cardiaque, les demandeurs peuvent être assurés avec une prime de risque, sauf à un jeune âge.*

### **Bypass-Operationen (CABG)**

CABG gilt seit der Einführung 1968 als Therapie der Wahl für die koronare Revaskularisation von Patienten mit komplexer koronarer Herzkrankheit. 1977 wurde durch Andreas Grüntzig in Zürich die perkutane koronare Intervention (PCI), die «Ballondilatation» eingeführt. PCI war ursprünglich nur zur Revaskularisation von Eingefässerkrankungen gedacht, aber nach erfolgreicher Lernkurve

der interventionellen Kardiologen und nach Perfektion der Kathetertechnik und der Einführung verschiedener Arten von neuartigen Stents wurde die Indikation der PCI zunehmend auf komplexe koronare Herzkrankheiten inklusive Hauptstammstenosen erweitert. Unter Klinikern ist die Debatte über die optimale Methode zur koronaren Revaskularisation nicht verstummt. Im klinischen Alltag werden an vielen europäischen und amerikanischen Zentren auch komplexe Formen der koronaren Herzkrankheit interventionell, d. h. mit PCI und nicht mit CABG therapiert. Als entscheidende Neuerung werden die Fälle durch ein *Heart Team*, eine Gruppe aus mindestens einem klinischen / nichtinvasiven Kardiologen, einem Kardiochirurgen und einem interventionellen Kardiologen besprochen. Eine sofortige PCI wird nur bei hämodynamisch instabilen Patienten oder zur Behandlung der *culprit lesion* im akuten Myokardinfarkt empfohlen. Fälle mit linkskoronarer Hauptstammstenose, proximalem LAD-Befall oder koronare Mehrgefässerkrankungen sollten interdisziplinär diskutiert werden. Die «*Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization*» des *American College of Cardiology* liefert Empfehlungen für

die KHK-Untergruppen mit Diabetes, vorangegangener Bypassoperation (mit offenem oder verschlossenem Graft) oder hohem operativem Risiko infolge Komorbiditäten. Wenige Krankheitsbilder sind so intensiv untersucht worden wie die KHK. Zahlreiche randomisierte und Beobachtungsstudien wurden publiziert, in denen einfache Angioplastie, Koronarintervention mit Stents und Bypassoperation verglichen wurden. Meist wurde eine Überlegenheit der koronaren Bypassoperation mit langfristiger Effektivität der Behandlung und geringen Reinterventionsraten gezeigt. Bezüglich Mortalität ist die Operation der Intervention in den meisten Studien überlegen oder gleichwertig. Mit der Einführung medikamentenbeschichteter Stents zeigt sich deren Überlegenheit verglichen mit unbeschichteten Stents bezüglich Restenoseraten, aber immer noch hatten Patienten in der chirurgischen Behandlungsgruppe einen Vorteil hinsichtlich Mortalität, Myokardinfarkt und Rate erneuter Interventionen. Viele Studien sind als Einzelzentrumserfahrung oder durch geringe Patientenzahlen limitiert. Die SYNTAX-Studie (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) hat ein «all-comers»-Protokoll:

Alle Patienten mit Dreigefässerkrankung und / oder Hauptstambeteiligung werden entweder in den chirurgischen oder interventionellen Studienarm randomisiert oder aber in einem begleitenden Register weiter verfolgt.[2] Ausschlusskriterien waren vorangegangene Koronarintervention, akuter Myokardinfarkt oder Indikation für zusätzlichen herzchirurgischen Eingriff. Es wurden 59 % (1800 von 3075) aller Patienten randomisiert. Die übrigen Patienten, bei denen gemäss interdisziplinärer Diskussion nur eine Therapieoption möglich war, wurden in den parallelen Registern für PCI oder CABG geführt. SYNTAX zeigte, dass die Bypassoperation Therapie der Wahl für Patienten mit de-novo-Dreigefässerkrankung und / oder Hauptstambeteiligung ist. Im Jahre 2013 wurden die 5-Jahres-Daten publiziert.[3] Die PCI-Kohorte zeigte eine signifikant höhere Myokardinfarktrate und auch höhere Raten für kardiale Todesfälle und Gesamt mortalität. Pathophysiologisch macht dies Sinn. Die chirurgische Kohorte war wahrscheinlich vollständiger revaskularisiert. Bypassgrafts werden im mittleren Abschnitt der Zielgefäße anastomosiert, sodass progrediente proximale Läsionen keine Konsequenzen haben. PCI der verengten

Läsion schützt weniger gut vor der Progredienz der Grundkrankheit distal der Interventionsstelle. SYNTAX hat auch gezeigt, dass über die Klassifikation als Dreifässerkrankung hinaus die genaue anatomische Komplexität eine prognostische Stratifizierung erlaubt. Dies führte zur Entwicklung der SYNTAX-Score-Klassifizierung, ein semiquantitatives Mass für den anatomischen Schweregrad einer KHK aufgrund der Koronarangiografie. Diese Einteilung hat auch die Underwriting Manuals befruchtet. Der Vorteil der Bypassoperation gegenüber der PCI wird mit steigendem SYNTAX-Score deutlicher. Die wegweisende SYNTAX-Studie bildet eine fundierte Datengrundlage für den evidenzbasierten Entscheidungsfindungsprozess in der Therapie der koronaren Mehrgefässerkrankung mit oder ohne Hauptstambeteiligung.

Was sind die Implikationen der Kontroverse «Stent oder Skalpell» für die Risikoabschätzung der Lebensversicherung bei Antragstellern nach CABG? PCI und CABG werden immer noch verbessert, was die Langzeitmortalität für beide Methoden zu einem *moving target* macht. Bei der Umsetzung der zahlreichen Studienresultate in *Underwriting*-Richtlinien

müssen Qualität, Aktualität, Einschlusskriterien, Zahl involvierter Zentren und weitere Studienbeschränkungen oder Vorteile berücksichtigt werden. Nicht selten bestätigen sich randomisierte klinische Studien gegenseitig, aber grosse bevölkerungsbasierte Studien kommen zu anderen Resultaten. Grossen Beobachtungsstudien-Registern fehlt die wissenschaftliche Überzeugungskraft randomisierter klinischer Studien, aber für viele Anwender bilden grosse bevölkerungsbasierte Register den Alltag der Revaskularisationsstrategien besser ab. Wie oben gezeigt haben Antragsteller mit stabiler, schwerer KHK (Hauptstamm, 3-Gefäss-Erkrankung oder 2-Gefäss-Erkrankung mit hochgradiger proximaler LAD-Stenose) und CABG die beste Langzeitprognose. Die perioperative Mortalität ist unter 2%, und die durchschnittliche Spitalaufenthaltsdauer beträgt nur 3–5 Tage. In weniger als 2 Monaten sollten die Patienten wieder arbeitsfähig sein. Erfahrene Herzchirurgen erzielen mit *off-pump* CABG gleich gute Resultate wie mit konventioneller Chirurgie. *Off-pump*-Eingriffe sind weniger traumatisch, brauchen weniger Transfusionen, erlauben frühere Extubation und kürzere Hospitalisationsdauer. Die minimal in-

vasive Koronarchirurgie (Schlüsselloch-Chirurgie) mit Anastomosierung der linken Arteria mammaria interna mit der LAD über eine anterolaterale Thorakotomie mit oder ohne Thorakoskopie hat im Zeitalter der PCI nur beschränkte Verwendung. PCI ist eine einfache, effektive, patientenfreundliche und kostengünstige Revaskularisationsmethode mit nur einer Spitalübernachtung und vernachlässigbarer Eingriffsmorbidität. PCI ist die Methode der Wahl für leichtere KHK. Für Antragsteller mit komplexer und schwerer KHK gelten die SYNTAX-Resultate. Die Risikoprüfung von Antragstellern mit KHK untersucht sorgfältig den Schweregrad einer koronaren Herzkrankheit (leicht, mittelschwer, schwer) und die erfolgte Therapie (CABG, *off-label* PCI, indizierte PCI). Die versicherungsmedizinische Mortalitätsanalyse einer US-Kohorte von 22'378 isolierten CABG-Eingriffen in Portland, Oregon ergab für die «prae-stent»-Epoche (1968–1995) je nach Altersklasse und Beobachtungsdauer MR 155–203 % und für die Jahre 1996–2003 MR 122 %–175 %. [4] Die Langzeitmortalität war erstaunlich gut, vor allem im höheren Alter. Underwriting-Manuale der Rückversicherer stratifizieren die KHK-Patienten ähnlich

wie im SYNTAX-Score gemäss Koronar-Anatomie in milde, mittelschwere und schwere KHK. Für PCI-Behandlung wird im Vergleich zur CABG ein geringfügiger Zuschlag erhoben. Von grosser prognostischer Bedeutung sind die kardiovaskulären Risikofaktoren und das Alter der Erstmanifestation der KHK.

### Aortenklappenoperationen

Die Aortenklappenstenose (AS) ist die häufigste Herzklappenerkrankung. Wegen des demografischen Wandels wird die verkalkte AS häufiger. Bei über 75-Jährigen findet man eine verkalkte AS bei ca. 2–3 %, bei über 80-Jährigen bei ca. 5 %. Der chirurgische Aortenklappenersatz (AKE) ist die definitive Therapie einer hochgradigen AS. Die Operationsmortalität liegt je nach Alter zwischen 1 und 8 %. Seit einigen Jahren werden bei älteren Patienten mit höherem chirurgischen Risiko kathetergestützte Aortenklappenimplantationen (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) durchgeführt. Für TAVI gibt es noch keine Langzeitergebnisse, was die Bestimmung der Langzeitsterblichkeit verunmöglicht. Im Vergleich mit dem chirurgischen Klappenersatz sind TAVI-Interventionen bedeutend weniger invasiv, und bisherige Er-

gebnisse sind vielversprechend. Seltenere Indikationen für den Aortenklappenersatz sind Aortenklappeninsuffizienz (AI) durch eine Dilatation der Aortenwurzel mit sekundär fehlender Adaptation der Klappentaschen. Bikuspidale Aortenklappen sind die zweithäufigste Ursache der Aorteninsuffizienz. Je nach Begleitmorbidität oder Zusatzeingriff werden für den Eingriff variable Mortalitätsraten zwischen 1 und 7 % angegeben. Das Versicherungsmedizin-Team von François Sestier an der Universität von Montréal, Kanada hat die grosse Streubreite der Risikozuschläge für Aortenklappenersatz in den Underwriting-Richtlinien verschiedener Rückversicherer zum Anlass genommen, 30 publizierte Studien zum AKE mittels Mortalitätsanalyse auszuwerten. Die ausgewählten Studien beschreiben total 53'131 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren (66 % Männer) aus 10 Ländern (USA und Europa). Patienten mit einer mechanischen Klappe waren durchschnittlich 10 Jahre jünger als diejenigen mit einer Bioprothese (mittleres Alter 58 versus 68 Jahre). Die Beobachtungsperioden variierten von 5 bis 15 Jahre postoperativ. Die Mortalitätsraten für mechanische Klappen betragen durch-

schnittlich 243 % (152 %–430 %), mit leicht abfallenden MR für Studien mit Beobachtungsdauer von 5, 10 und 15 Jahren. MR für Bioprothesen betragen 105 % bis 220 % nach 10 Jahren. Der Einfluss folgender Faktoren auf die MR wurde analysiert: Beobachtungsdauer, Alter beim Klappenersatz, präoperative NYHA-Klasse, Vorhofflimmern, Linksventrikuläre Auswurffraktion, Klappenersatz mit gleichzeitigem CABG sowie Reoperationen. Mortalitätsraten nach Ross-Prozedur betragen für Überleben nach 5, 10 und 15 Jahren 630 %, 533 % und 455 %. Die entsprechenden MR nach Bentall-Operation nach 5 und 10 Jahren waren 320 % und 280 %. Für das Langzeitüberleben entscheidend ist das Alter bei Klappenoperation. Underwriting-Manuale berücksichtigen auch die systolische Funktion, die NYHA-Klasse und ein allfälliges Vorhofflimmern. Da Bioprothesenträger durchschnittlich 10 Jahre älter sind, sind die MR für mechanische und Bioprothesen ähnlich.

### **Mitralklappenoperationen**

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) ist der zweithäufigste Herzklappenfehler nach der degenerativen AS. Die beste operative Therapie der MI ist die Mitralklap-

penrekonstruktion (MKR). [6] Ursachen einer primären MI sind pathologische Veränderungen der Mitralklappe wie Segelprolaps, Sehnenfadenabriss oder Sehnenfadenelongation. Die Prognose einer akuten primären MI ist ohne Intervention schlecht. Das Fünfjahresüberleben beträgt bei asymptomatischer primärer MI ca. 75 %. Die sekundäre MI wird bei intaktem Klappenapparat durch eine Geometriestörung des linken Ventrikels verursacht. Für Patienten mit sehr hohem chirurgischem Risiko besteht eine minimalinvasive Möglichkeit der kathetergestützten Behandlung mit dem Mitral-Clip. Zum Mitral-Clip sind noch keine Langzeitergebnisse vorhanden, es handelt sich aber eher um eine palliative Therapie mit stark erhöhter Langzeitmortalität. Die Mitralklappenstenose ist in westlichen Industrienationen aufgrund des Verschwindens des rheumatischen Fiebers praktisch nicht mehr existent.

Zur Mitralklappenrekonstruktion wegen Mitralinsuffizienz bei myxomatös veränderten Segeln gibt es eine standardisierte versicherungsmedizinische Mortalitätsanalyse an Studien der *Mayo Clinic* und der *University of Toronto*. [7] Mortalitätsraten für Mitralklappenre-

konstruktion nach 5, 10 und 15 Jahren waren 106 %, 113 % und 145 %. Prognostisch günstig waren isolierte Rekonstruktionen des posterioren Segels sowie asymptotische Patienten in den Klassen NYHA I oder II. Prognostisch ungünstig waren isolierte Reparaturen des anterioren Segels und präoperative Funktionsklasse NYHA III oder IV (MR nach 5, 10 und 15 Jahren waren 142 %, 130 % und 127 %). Die Zusatzmortalität für MKR plus CABG war gering. Antragsteller nach MKR einer myxomatös veränderten Mitralklappe sind somit in der Regel mit einem niedrigen bis mittleren Risikozuschlag versicherbar.

## Referenzen

1. Pokorski RJ. Mortality methodology and analysis seminar. *J Insur Med.* 1997;20: 20-45.
2. Serruys PW et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10): 961-72.
3. Mohr FW et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381: 629–38.
4. Wesley D. Long-Term Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Mortality Abstract. *J Insur Med* 2008;40:34–37.
5. Abdelouahed Naslafkih A. Aortic Valve Replacement and Long-Term Prognosis. *J Insur Med* 2006;38:126–135.
6. Iribarne A et al. Comparative effectiveness of minimally invasive versus traditional sternotomy mitral valve surgery in elderly patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 86–90.
7. Lund RW. Mitral Valve Repair: Late Mortality, Favorable and Unfavorable Characteristics. *J Insur Med* 2008;40:100–109.

## Reintegrationsleitfäden Unfall und Krankheit

**Peter Birchler, Helsana**

**Dr. med. Bruno Soltermann, SVV**

### **Zusammenfassung**

*Im Jahr 2010 veröffentlichte der SVV mit dem Reintegrationsleitfaden Unfall ein umfassendes Werk zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit in Abhängigkeit zur Verletzungsschwere. Ergänzend dazu entwickelte der SVV den Reintegrationsleitfaden Krankheit. Dieser liegt heute in elektronischer Form vor. Im Leitfaden Krankheit sind verschiedene Referenzwerte eines Kollektivs abgebildet. Damit haben die Versicherungsgesellschaften erstmals die Möglichkeit, anhand der Referenzwerte des Leitfadens konkrete Fälle mit einem Kollektiv zu vergleichen und geeignete Massnahmen in Abhängigkeit der Zeitachse zu planen und umzusetzen. Aktuell entwickelt der SVV eine webbasierte Software, sodass jede interessierte Gesellschaft unabhängig der eigenen Systeme elektronisch auf die Leitfäden zugreifen kann. Zudem werden die Gesellschaften künftig die Möglichkeit haben, eigene Falldaten anonymisiert ins Tool einzuspeisen, womit sich die Datenbank laufend aktualisieren lässt. Damit ein solches Tool seine volle Wirkung entfalten kann, müssen die Ver-*

*sicherer künftig zu jeder Krankheit und zu jedem Unfall den entsprechenden ICD-Code erfassen.*

*Wichtig ist hierbei zu erwähnen, dass die Daten für den Datenpool immer nur in anonymisierter Form geliefert werden und keine Rückschlüsse auf Einzelpersonen gezogen werden können.*

### **Résumé**

*Avec le Guide à la réintégration Accident, l'ASA a publié en 2010 un ouvrage complet sur la durée de l'incapacité de travail en rapport avec la gravité des blessures. En complément, l'ASA a développé un Guide à la réintégration Maladie, disponible aujourd'hui en version électronique. Le Guide à la réintégration Maladie reprend différentes valeurs de référence d'un collectif. Pour la première fois, les compagnies d'assurance ont ainsi la possibilité de se servir de valeurs de référence pour comparer des cas concrets avec un collectif et pour planifier et mettre en œuvre des mesures appropriées en fonction de l'axe temporel. L'ASA développe actuellement un logiciel Internet pour que toutes les entreprises intéressées puissent, quels que soient leurs systèmes, accéder à la version électronique des Guides. Désormais, les so-*

*ciétés pourront aussi enregistrer dans l'outil leurs propres données de cas, rendues anonymes, ce qui permettra d'actualiser régulièrement la base de données. Pour qu'un tel outil puisse développer tout son potentiel, les assureurs devront à l'avenir saisir le code CIM pour chaque maladie et chaque accident. À noter dans ce contexte que les données destinées à ce pool sont toujours livrées sous forme anonyme et ne permettent aucune déduction quant aux personnes concernées.*

### Einleitung

Während alle Unfallversicherer nach UVG gehalten sind, verschiedene Eckwerte zum Unfall nach einem einheitlichen Raster der Sammelstelle der Schweizer Unfallversicherer SSUV zu melden, besteht bei den Krankentaggeldversicherern keine solche Pflicht. Eine Rückfrage unter den SVV-Gesellschaften hat ergeben, dass zwar verschiedene Informationen elektronisch gespeichert sind, dass aber keiner dieser Versicherer diese Daten in Abhängigkeit zur Diagnose sammelt. So war es bisher weder gesellschaftsintern noch im Ausgleich mit den Gesellschaften untereinander möglich, Erfahrungszahlen zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit bei be-

stimmten Krankheiten auszutauschen. Der SVV hat in der Folge versucht, solche Daten ausserhalb der SVV-Mitgliedgesellschaften und auch aus dem Ausland zu erhalten. Es fand sich eine Krankenkasse in Hannover, welche dem SVV erstmals Zahlen zur Arbeitsunfähigkeit in Abhängigkeit zur Diagnose liefern konnte. Basis der Zahlenerhebung war die Zuordnung der Krankheit nach ICD 2010 GM. Kurz danach stellte sich heraus, dass auch Helsana als einziger Versicherer in der Schweiz schon seit Jahren zu jeder krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit die Diagnose nach ICD verlangt. Der Vergleich mit den Zahlen aus Deutschland zeigte ein weitgehend identisches Bild. Gestützt auf die rein schweizerischen Zahlen wurde dann der Reintegrationsleitfaden Krankheit erstellt. Dieser liegt seit September 2015 vor.

### Reintegrationsleitfaden Krankheit

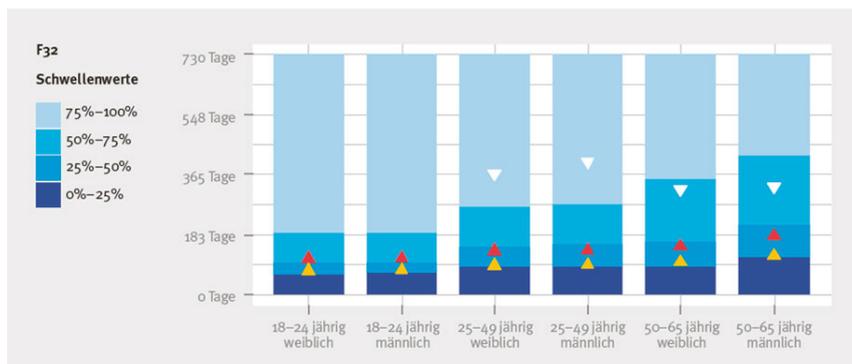
Anders als beim bestehenden Leitfaden Unfall, bei welchem die körperliche Belastung bei der Wiederaufnahme der Arbeit eine grosse Rolle spielt, zeigte sich bei der krankheitsbedingten Arbeitsunfähigkeit, dass das Verhalten des Kollektivs vor allem nach Geschlecht und Altersgruppe variierte. Im Gegensatz zum Un-

fallleitfaden wurde deshalb eine Unterscheidung einerseits nach Geschlecht und andererseits nach Altersgruppen gewählt. Ebenso musste eine Einschränkung bei der Auswahl der massgebenden Diagnosen getroffen werden. Zum einen lagen nicht Daten für alle im ICD-10 vorkommenden Diagnosen vor und zum anderen musste man sich auch bei den bestehenden Diagnosen darauf beschränken, nur solche separat aufzuführen, für welche auch eine genügend grosse Anzahl an Fällen vorlag. Das führte schliesslich zu einer Auswahl von 106 Diagnosen oder Diagnosegruppen der am häufigsten vorkommenden Krankheiten. Diagnosegruppen wurden auch dort gebildet, wo dies die Dauer der Arbeitsunfähigkeit innerhalb der Kapitel nach ICD-10 wegen der praktisch gleichen Werte zulies.

Für die Versicherungen von Bedeutung ist nicht nur der absolute Vergleich mit der durchschnittlichen Dauer der Arbeitsunfähigkeit, sondern auch das Erkennen von zeitlich interessanten Interventionspunkten. Aus diesem Grunde wurde ein sogenannter Wendepunkt festgelegt, welcher den Zeitpunkt markiert, bei welchem gleichzeitig die grösste Anzahl Individuen nach theoretisch gleichzeitig

beginnender Arbeitsunfähigkeit die Arbeit wiederaufgenommen hatte. Der «Critical Point» markiert das Anderthalbfache des Wendepunktes und sagt aus, dass nach diesem Zeitpunkt die Chance der Reintegration in die Arbeitswelt ohne geeignete Unterstützung klar sinkt. Weiter wurde – immer vorausgesetzt, das infrage kommende Kollektiv liess dies zu – mit dem Chronic Point der Zeitpunkt definiert, bei welchem noch die Hälfte der dann zumal Arbeitsunfähigen wieder zur Arbeit zurückkehrt. Schliesslich wurde noch der Prozentanteil derer bestimmt, welche bei gleicher Diagnose statistisch gesehen das volle Taggeld von 2 Jahren ausschöpfen. Es bleibt den Versicherern überlassen, wie sie ihre Arbeitsabläufe entlang den aufgeführten Interventionspunkten organisieren. Der Leitfaden lädt aber dazu ein, gewisse Erkrankungen und die damit verbundene Arbeitsunfähigkeit in einem vereinfachten Verfahren abzuwickeln.

Altersgruppe	18 – 24-jährig		25 – 49-jährig		50 – 65-jährig		
Geschlecht	weiblich	männlich	weiblich	männlich	weiblich	männlich	
Schwellenwerte	kurze Dauer 25 %	59	64	83	81	82	108
	mittlere Dauer Median	<b>92</b>	<b>94</b>	<b>141</b>	<b>148</b>	<b>156</b>	<b>209</b>
	lange Dauer 75 %	186	188	267	274	349	423
Wendepunkt ▲	71	72	87	89	96	117	
Critical Point ▲	<b>106</b>	<b>108</b>	<b>130</b>	<b>133</b>	<b>144</b>	<b>176</b>	
Chronic Point ▼	427	400	366	402	318	328	
%-Anteil volles TG		6 %	9 %	7 %	14 %	16 %	
Anzahl Fälle	105	51	871	613	356	375	



Auszug aus dem Reintegrationsleitfaden Krankheit: F32 – Depressive Episode

### Reintegrationsleitfaden Unfall

Mit der Einführung des Reintegrationsleitfadens Unfall im Jahre 2010 verfügten die Versicherer erstmals über Werte zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit bei Unfallverletzungen. Die von deutschen Unfallversicherern erhobenen Werte wurden von medizinischen Experten in der Schweiz auf ihre Plausibilität geprüft

und bei Bedarf auf Schweizer Verhältnisse angepasst. Der Aufbau des Leitfadens folgt in Anlehnung an die in Deutschland gebräuchliche Weller-Datenbank einer anatomischen Logik und berücksichtigt in Abhängigkeit davon verschiedene Schweregrade bei unterschiedlicher körperlicher Belastung.

Ausgehend von der Überlegung, dass in der obligatorischen Unfallversicherung von Amtes wegen eine sehr grosse Datenmenge der Sammelstelle für die Statistik der Unfallversicherung (SSUV) gemeldet werden muss, drängte sich die Frage auf, ob nicht auf diese Daten zur Erstellung eines aktuellen Leitfadens Unfall zurückgegriffen werden kann. Die Zusammenarbeit mit der SSUV ist in vollem Gange und es ist geplant, den Reintegrationsleitfaden Unfall bis circa Mitte 2016 völlig neu zu gestalten und mit deutlich mehr Informationen zu versehen. Neben der Verletzungseinteilung nach ICD ist auch geplant, ähnlich dem Leitfaden Krankheit Interventionspunkte zu definieren und die mutmasslichen Heilungskosten zu beziffern. Damit soll auch den Unfallversicherern ein Instrument in die Hand gegeben werden, mit welchem sie ihre Ressourcen wirkungsvoll einsetzen können.

### **Entwicklung webbasierter Software – Reintegrations-Toolbox**

#### **Krankheit**

Aktuell basiert der Reintegrationsleitfaden Krankheit auf dem von Helsana zur Verfügung gestellten Datenpool. Die Da-

tenmenge lässt nur Aussagen über eine eingeschränkte Auswahl der Diagnosen zu. Je grösser jedoch der Datenpool ist, umso mehr Diagnosen können mit verlässlichen Werten zur Dauer der Arbeitsunfähigkeit unterlegt werden. Zur Erreichung dieses Ziels hat der SVV die Entwicklung einer Software in Auftrag gegeben. Das geplante Tool wird webbasiert sein und es dem Versicherer ermöglichen, sich online zu den bekannten Diagnosen die damit verbundenen Werte anzeigen und bei Bedarf auch direkt in sein eigenes IT-System einspeisen zu lassen. Zur Anwendererleichterung wird es möglich sein, anstelle der direkten Eingabe des ICD-Codes auch über eine einfache Wort- oder Wortstammsuche den korrekten Code zu finden. Zudem wird das Tool mit einer Schnittstelle versehen sein, über welche alle interessierten Versicherer regelmässig ihre eigenen Zahlen (ICD-Code, Alter, Geschlecht, Jahreslohn, berufliche Tätigkeit, Branche, Dauer der Arbeitsunfähigkeit) in einem einheitlichen Datenformat liefern können. Die Daten werden aggregiert und laufend in den Datenpool eingearbeitet. So lassen sich über die Jahre bei immer mehr ICD-Diagnosen exaktere Werte bestimmen. Damit ein Versicherer nicht nur

Daten abfragen, sondern solche auch liefern kann, muss sichergestellt sein, dass in jedem einzelnen Leistungsfall auch der dazugehörige ICD-Code erfasst wird. Auch hier wird das neue Tool den Sachbearbeiter unterstützen können, falls der Arzt den ICD-Code nicht schon geliefert hat.

### **Unfall**

Für den Unfallbereich liegen bereits umfangreiche Daten der SSUV vor. Hier ist geplant, aus dem anonymisierten Datenpaket, welches regelmässig an die SSUV geht, die für den Leitfaden relevanten Daten direkt in dieses neue Tool fliessen zu lassen. So können diese Daten direkt nach der im Tool verwendeten Logik eingebaut werden und garantieren so jeweils aktuelle Informationen. Ein grosser Vorteil der elektronischen Version zum bisherigen Leitfaden Unfall liegt aber darin, dass sich schnell veränderte Werte (Beispiel Heilungskosten) auch entsprechend schnell korrigieren lassen. Die Datenbank wird zunehmend dynamisch. Angestrebt wird eine ähnliche Wertedarstellung wie beim neu erstellten Leitfaden Krankheit. Das heisst, es werden auf der Basis der individuellen Eingaben ebenfalls Interventionspunkte auf dem

Zeitstrahl angezeigt, welche es dem Unfallversicherer ermöglichen, zeitgerecht die notwendigen Reintegrationsmassnahmen einzuleiten.

### **Der Blick in die nahe Zukunft**

Die Digitalisierung ist bei den Versicherern längstens ein grosses Thema. Die grosse Herausforderung ist einerseits die möglichst automatisierte Fallerledigung und andererseits das rechtzeitige Erkennen von Handlungsbedarf. Um diesen Spagat bewältigen zu können, braucht es ein möglichst grosses und möglichst zutreffendes Vergleichskollektiv. Erst dann lassen sich wirkungsvolle Automatismen einbauen, wenn sichergestellt ist, dass Abweichungen von einem identischen Kollektiv automatisch erkannt werden. Die beiden Leitfäden Unfall und Krankheit sammeln diese Daten über die Reintegrations-Toolbox in streng anonymisierter Form. Um die optimale Unterstützung durch die Reintegrations-Toolbox realisieren zu können, sind primär die Ärzte in der Verantwortung, sowohl bei Unfällen wie auch bei Krankheiten die Diagnose in der ICD-Klassifikation den Versicherern mitzuteilen, wie dies die Arztzeugnisse auch vorsehen. Möglich ist auch, dass der Ver-

sicherer künftig jeden neu registrierten Schadenfall im Hintergrund direkt mit der Reintegration-Toolbox verbinden kann. Denkbar ist auch, dass der Versicherer dem Arzt einen persönlichen Link schickt, mit welchem der Arzt in der Reintegrations-Toolbox direkt auf den gemeinsamen Leistungsfall greifen und dort auch die konkreten Daten der Arbeitsunfähigkeit und der Diagnose eingeben kann. Die Reintegrations-Toolbox fungiert hier nur als Drehscheibe. Es ließe sich sogar das gesamte Arztzeugnis als Maske abbilden. Damit entfällt das umständliche Ausfüllen und Verschicken von Papierformularen. Ein weiterer Vorteil ist, dass die vom Arzt elektronisch eingegebenen Daten der Arbeitsunfähigkeit in Verbindung mit der Diagnose automatisch in eine Taggeldabrechnung umgesetzt werden könnten, ohne dass ein Sachbearbeiter manuell eingreifen muss. Entscheidend ist, dass im Hintergrund jeweils ein Abgleich mit dem Kollektiv stattfindet. Jede Versicherungsgesellschaft kann nach Belieben eigene Regeln einbauen, welche diese automatisierte Taggeldabrechnung unterstützen oder unterbrechen und den Fall einem Versicherungsspezialisten zuweisen.

Die Digitalisierung schreitet auch bei den Unfall- und Krankentaggeldversicherern zügig voran. Damit die zu verwendenden Instrumente eine klare Anwendung garantieren, braucht es das Zutun aller Beteiligten. Die Ärzte, welche konsequent den ICD-Code angeben ebenso wie die Versicherer, welche ihre Leistungsdaten vollständig sammeln und anonymisiert zur Verfügung stellen.

# Gesundheitsökonomische Modellierung im Kontext von Vergütungsentscheidungen

**PD Dr. Matthias Schwenkglenks, MPH**

Institut für Pharmazeutische Medizin  
(ECPM), Universität Basel  
Institut für Biostatistik, Epidemiologie und  
Prävention, Universität Zürich

## Zusammenfassung

Entscheidungen über die Finanzierung von Gesundheitstechnologien benötigen fundierte Informationsgrundlagen. Health Technology Assessment (HTA) systematisiert das bestehende Wissen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit, zu ökonomischen und weiteren Aspekten.

Ökonomische Analysen im HTA-Kontext betreffen die Kostenfolgen sowie die Kosten-Nutzen-Relation, oft ausgedrückt als Kosten pro gewonnenem qualitäts-adjustiertem Lebensjahr (QALY). Sie erfordern Modellierungsschritte. Als technische Lösungen kommen häufig Entscheidungsbäume und Markov-Modelle, einzeln oder in Kombination, zum Einsatz. Letztere nutzen das Prinzip zyklischer Wiedereintritts-Kreisläufe, um lange Zeiträume handhabbar zu machen. Einschränkungen der Aussagekraft gesundheitsökonomischer Modelle ergeben sich zunächst aus den Limitationen der verfügbaren Daten bzw. Parameter-

werte. Da diese oft aus verschiedenen Quellen stammen, ist Kompatibilität nicht immer unmittelbar gegeben. Ausserdem stellt das Fehlen langfristiger Follow-up-Daten ein sehr häufiges Problem dar. Weitere Fehlerquellen bestehen auf der modellierungstechnischen Ebene. Durch geeignete Validierungsschritte lässt sich dieses Problem jedoch effektiv reduzieren.

## Résumé

Les décisions relatives au financement des technologies de la santé doivent reposer sur des informations solides. L'évaluation Health Technology Assessment (HTA) systématise, au regard des aspects économiques et autres, le savoir existant sur l'efficacité et la sécurité cliniques.

Les analyses économiques dans le contexte HTA portent sur les conséquences financières et le rapport coûts-bénéfices, souvent exprimés comme coûts par année de vie gagnée, ajustés sur la qualité (QALY). Pour les étapes de modélisation nécessaires, les solutions techniques privilégiées sont les arbres de décision et les modèles de Markov, individuellement ou en combinaison. Ces derniers appliquent le principe des

*cycles de reprise pour une gestion plus aisée des longues périodes.*

*Des réserves doivent être apportées à la valeur significative des modèles d'économie de la santé en raison des limitations touchant les données et paramètres disponibles. Comme les informations proviennent souvent de sources différentes, la compatibilité n'est pas toujours garantie directement. L'absence de données sur le suivi à long terme est également un problème récurrent. Les techniques de modélisation constituent une autre source d'erreur, qu'il est cependant possible de réduire efficacement au moyen d'étapes de validation appropriées.*

### **Einleitung**

Patienten mit akutem Herzinfarkt werden nach heutigem Standard mit einer sofortigen Koronarintervention behandelt. Nehmen Sie an, es besteht die Option, während der Behandlung einmalig ein teures, intravenöses Medikament zu verabreichen, um Komplikationen zu vermeiden. Randomisierte klinische Studien zeigen unter dieser Behandlung eine reduzierte Wahrscheinlichkeit für Folgeinfarkte nach 30 Tagen. Daten über längere Beobachtungszeiträume liegen

nicht vor. Stellt der Einsatz dieses Medikaments einen sinnvollen Einsatz finanzieller Ressourcen dar?

Welche Patienten mit einer Hepatitis-C-Infektion sollen die in jüngster Zeit verfügbaren, sehr teuren Wirkstoffe erhalten, die in der grossen Mehrzahl der Fälle eine vollständige Virus-Elimination erreichen?

Humane Papilloma-Viren (HPV) sind hauptverantwortlich für die Entstehung des Cervixkarzinoms. Es werden auch Bezüge zu anderen schweren Erkrankungen, einschliesslich dem Analkarzinom, hergestellt. Ist es sinnvoll, neben jungen Frauen auch junge Männer gegen HPV zu impfen, die insbesondere durch Sexualkontakte übertragen werden?

Soll Rauchern und Ex-Rauchern ein Lungenkrebs-Screening mithilfe von Computertomografie angeboten werden? Wenn ja, wem genau, wie oft und in welchen Abständen? Wie soll die Aufarbeitung positiver Befunde erfolgen, die nicht immer das Vorliegen einer Krebserkrankung bedeuten? Wie sollte das Screening organisiert werden?

Dies sind vier Beispiele für Entscheidungsprobleme, deren Bearbeitung gesundheitsökonomische Modellierung erfordert oder zumindest nahelegt. Im

Folgenden gehe ich auf den Kontext, die Notwendigkeit von Modellierung, wichtige Modellierungstechniken sowie Voraussetzungen aussagekräftiger Resultate ein. Ein kurzes Schlusskapitel adressiert Probleme und Limitationen gesundheitsökonomischer Modelle.

### **Kontext: Health Technology Assessment**

Entscheide über den Einsatz von Gesundheitstechnologien – also z. B. von Medikamenten, Operationsverfahren oder auch Organisationsformen der Gesundheitsversorgung – sind zuvorderst aus medizinischen Gründen erforderlich. Das Ziel ist in diesem Fall, in einer klinischen Situation bzw. für eine definierte Gruppe von Versicherten oder Patienten ein möglichst wirksames und nebenwirkungsarmes diagnostisches oder therapeutisches Vorgehen zu wählen. Ökonomische Aspekte müssen jedoch ebenfalls berücksichtigt werden: In der Schweiz erregt jeden Herbst die bevorstehende Prämienrunde der Krankenversicherer die Gemüter. Praktisch alle Gesundheitssysteme verzeichnen seit Langem Steigerungsraten der Gesundheitskosten, die über dem volkswirtschaftlichen Gesamtwachstum liegen. Es besteht

durchweg, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung, ein Problem knapper Ressourcen. Über die rein medizinischen Aspekte hinaus stellt sich daher die Aufgabe, die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel möglichst effizient, das heisst mit optimalem Gesundheitsnutzen für die Bevölkerung, einzusetzen. Deshalb sind Priorisierungs- und Vergütungsentscheide erforderlich.

*Health Technology Assessment (HTA)* stellt die für solche Entscheide nötigen, evidenzbasierten Informationsgrundlagen bereit. Das von der Europäischen Union finanzierte *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA, <http://www.eunethta.eu/>)* definiert HTA als «*a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the formulation of safe, effective, health policies that are patient focused and seek to achieve best value*» [1]. HTA systematisiert also das bestehende Wissen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Gesundheitstechnologien und zu ihren ökonomischen

Implikationen. Soziale, ethische, juristische, organisatorische und berufspolitische Aspekte werden in unterschiedlicher Ausprägung ebenfalls berücksichtigt.

Beim international gebräuchlichsten Vorgehen, wie es z. B. vom englischen *Institute for Health and Care Excellence* (NICE) vertreten wird, basiert die ökonomische Beurteilung auf zwei Teilen. Budget-impact-Analysen adressieren die Kostenfolgen von Finanzierungsentscheiden. Sie stellen also die Frage, wieviel zusätzliche Mittel ein Gesundheitssystem bereitstellen muss, wenn es sich für den Einsatz und die Finanzierung einer neuen, nicht im absoluten Sinne kostensparenden Gesundheitstechnologie entscheidet. Dies hängt einerseits von den Kosten für einen einzelnen Versicherten bzw. Patienten ab, andererseits von der Häufigkeit des Einsatzes, welche unter anderem durch die Krankheitshäufigkeit und andere epidemiologische Gegebenheiten determiniert wird. Kosten-Effektivitäts-Analysen beurteilen dagegen die Kosten-Nutzen-Relation bzw. Effizienz der zur Diskussion stehenden Gesundheitstechnologien. Der Nutzen wird dabei oft ausgedrückt als Kosten pro gewonnenem qualitätsadjus-

tiertem Lebensjahr (QALY) [2]. QALYs sind ein Kombinationsmass des medizinischen Nutzens, das die Elemente der Überlebensdauer einerseits und der erzielten Lebensqualität andererseits in eine gemeinsame Masszahl integriert. Dieser Ansatz ist ausser in Grossbritannien in Kanada, Australien und Neuseeland, aber auch in skandinavischen Ländern, den Niederlanden und Belgien gebräuchlich. Andere Länder, so z. B. Frankreich, Italien und Deutschland, betrachten anstelle der Kosten-Nutzen-Relation eher den medizinischen Zusatznutzen einer zu evaluierenden Gesundheitstechnologie. Dieser Aspekt wird dann bei der Preisgestaltung berücksichtigt. In der Schweiz sind Budget-impact-Analysen seit jeher ein notwendiger Bestandteil von Anträgen an das Bundesamt für Gesundheit, betreffend die Vergütung von Leistungen im Rahmen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung. Kosten-Effektivitäts-Analysen spielen bis heute eine untergeordnete Rolle. Ihr zukünftiger Stellenwert ist Gegenstand intensiver Diskussion.

### Notwendigkeit der Modellierung

Sowohl Kosten-Effektivitäts-Analysen als auch Budget-impact-Analysen fallen in den Bereich der Entscheidungsanalyse. Entscheidungsprozesse unter Unsicherheit sollen durch die Anwendung formalisierter Verfahren optimiert werden. Zumindest sollen adäquate Informationsgrundlagen bereitgestellt werden. In der Regel erfordert dies die Zusammenführung der relevanten Elemente des zu untersuchenden Sachverhalts in einem mathematischen Modell. Dieses Erfordernis wird rasch plausibel, wenn man sich vergegenwärtigt, dass bereits bei einer einfachen Kosten-Effektivitäts-Analyse klinische Parameter, Lebensqualitätsmasse, Deskriptoren der Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen (z. B. in Form von Arztbesuchen oder Spitaltagen) und Kosten pro Einheit (z. B. pro Arztbesuch, pro Spitaltag) kombiniert werden müssen. In der Regel stammen diese Elemente aus verschiedenen Quellen. Spezifischere Gründe für den Einsatz von Modellierung sind die Extrapolation der Ergebnisse klinischer Studien über den Beobachtungszeitraum der betreffenden Studien hinaus, die Verknüpfung von intermediären (z. B. Cholesterinspiegel) mit unmittelbar pa-

tientenrelevanten (z. B. Myokardinfarkt, Tod) Endpunkten, die Anpassung an unterschiedliche lokale Gegebenheiten oder sich verändernde Gegebenheiten aufgrund von Preisänderungen. Ganz ohne Modellierungselemente kommen lediglich *Within-trial*-Analysen aus, bei denen alle benötigten Parameter direkt im Rahmen einer klinischen Studie beobachtet werden. Vollumfänglich ist dies nur sehr selten der Fall.

### Grundlegende Modellierungstechniken

Gesundheitsökonomische Modelle beziehen sich auf definierte Populationen von Versicherten oder Patienten und definierte klinische Ausgangssituationen. Der Zeitpunkt des Modelleintritts kann z. B. einer Diagnosestellung entsprechen, dem Beginn einer Behandlung oder dem Angebot, eine Screeninguntersuchung wahrzunehmen. Es bestehen zu diesem Zeitpunkt mindestens zwei konkurrierende Handlungsalternativen. Das Modell bildet die zugehörigen Patientenspfade ab. Diese können strukturell sehr ähnlich sein, z. B. wenn indikationsgleiche Medikamente untersucht werden. In anderen Fällen, so bei Vergleichen von chirurgischen mit medikamentösen Ver-

fahren (z. B. im Bereich der Adipositasbehandlung), unterscheiden sich die Patientenpfade dagegen deutlich. Dies gilt auch, wenn Screeningstrategien mit herkömmlicher, symptominduzierter Diagnose und Behandlung verglichen werden (z. B. bei verschiedenen Krebserkrankungen). In der Analyse werden die im Modell implementierten Pfade durch virtuelle Personengruppen oder Einzelpersonen durchlaufen, und zwar parallel für jede Handlungsalternative. Das Eintreten klinischer Ereignisse und die Übergänge zwischen Krankheitsstadien werden durch Wahrscheinlichkeitsprozesse gesteuert. So entwickelt sich der Gesundheitszustand der modellierten Personen weiter, während diese altern. Kosten und Effekte, oft ausgedrückt als QALYs, werden über die Zeit akkumuliert. Die resultierenden Unterschiede zwischen den Handlungsalternativen stellen die Grundlage der gesundheitsökonomischen Beurteilung dar. Der Zeithorizont der Modellierung sollte lange genug gewählt werden, um alle relevanten Folgen des ursprünglichen Entscheids für eine Handlungsalternative angemessen zu erfassen. Wo die Handlungsalternativen die Lebensdauer beeinflussen oder einen langfristigen Einfluss auf die

gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, ist eine Modellierung mit lebenslangem Zeithorizont angemessen. Entscheidungsprobleme, bei denen alle relevanten Kosten und Effekte relativ rasch und etwa zeitgleich anfallen, können mithilfe einfacher Entscheidungsbäume modelliert werden. Häufig treten Effekte und / oder Kosten jedoch erst mit grosser Verzögerung und zeitversetzt zueinander auf. Ein Beispiel hierfür ist die Hepatitis-C-Infektion, die nach Jahrzehnten der Symptommfreiheit zu Leberzirrhose und Leberzellkarzinom führen kann. Um solche Gegebenheiten abzubilden, wird oft das Markov-Prinzip verwendet, alleinig oder in Kombination mit einem vorausgehenden Entscheidungsbaum. Markov-Modelle nutzen das Prinzip zyklischer Wiedereintritts-Kreisläufe, um lange Zeiträume «zusammenzufalten» und sie damit analytisch handhabbar zu machen. Es wird ein der jeweiligen Fragestellung angemessenes Set von nicht überlappenden Gesundheitszuständen definiert. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel. Gesteuert durch Übergangswahrscheinlichkeiten können die Mitglieder einer simulierten Kohorte am Ende jedes Zyklus in einen anderen Gesundheitszustand wechseln. Solche Wechsel, wie

auch der Verbleib in einem Gesundheitszustand, können mit Kosten, unterschiedlicher Lebensqualität und klinischen Ereigniswahrscheinlichkeiten verknüpft sein. Verzerrungen durch die Annahme, dass alle Wechsel am Zyklusende erfolgen, können neutralisiert werden, z. B. durch eine sogenannte Halbzyklus-Korrektur. In ihrer einfachsten Form sind Markov-Modelle relativ unflexibel und «gedächtnislos». Letzteres bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, am Ende eines laufenden Zyklus in einen anderen Gesundheitszustand überzutreten, nur durch den aktuellen Gesundheitszustand determiniert wird. In der Praxis bestehen jedoch vielfältige Möglichkeiten, solche Limitationen zu überwinden und Modelle flexibel zu gestalten. Wo die Modellierung von Personen- oder Patientenkohorten mit einheitlichen Charakteristika (z. B. betreffend das Alter bei Eintritt ins Modell) auf Grenzen stößt, kann zum Verfahren der Mikrosimulation gewechselt werden. Hierbei durchlaufen sehr viele simulierte Einzelpersonen nacheinander das Modell, wobei ihre Ereignisgeschichte aufgezeichnet wird. Bei jedem Modelleintritt können persönliche Charakteristika zugeordnet werden, die wiederum die

Wahrscheinlichkeit klinischer Ereignisse und die Höhe von Kostenparametern beeinflussen. Unter anderem erlaubt dies die Nachmodellierung der Charakteristika klinischer Studienpopulationen. Die beschriebenen Modelltypen können in Microsoft Excel oder in spezialisierter Software wie TreeAge Pro Suite® implementiert werden. Flexible Mathematikprogramme wie z. B. Matlab® oder die statistische Programmiersprache R stellen weitere Optionen dar.

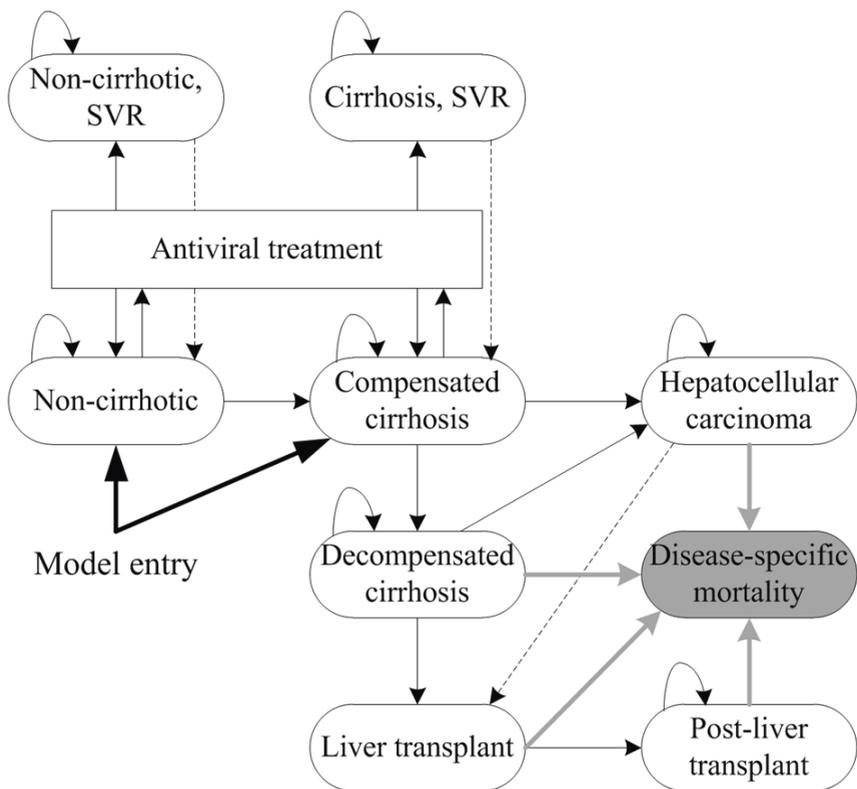


Abbildung 1. Struktur eines Markov-Modells des Verlaufs und der Behandlung von Hepatitis C. (Tod aus allgemeiner Ursache ist in jedem Stadium möglich.)

Quelle: Pfeil et al. PLoS One 2015. doi:10.1371/journal.pone.0126984.g001 [3]

Spezielle Entscheidungsprobleme können alternative Techniken erfordern, die hier nicht im Detail adressiert werden. So kann es in manchen Fällen sinnvoll sein, die Zeitabstände zwischen Ereignissen nicht anhand fixer Zeitintervalle, sondern direkt zu modellieren. In anderen Fällen beeinflussen sich die das Modell durchlaufenden Personen gegenseitig. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn Wartezeiten in einer Spitalambulanz analysiert werden sollen: Die individuelle Wartezeit eines Patienten ist von der Anzahl und eventuell auch vom Gesundheitszustand anderer Patienten abhängig. Ein anderes Beispiel ist die direkte Übertragung von Infektionskrankheiten von Person zu Person. Beides kann mithilfe sogenannter *Discrete event simulation* gelöst werden [4]. Für den Fall der Krankheitsübertragung gibt es auch noch andere mathematische Lösungen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass der Begriff der Modellierung im gesundheitswissenschaftlichen Bereich auch noch für ganz andere analytische bzw. prädiktive Methoden verwendet wird. In der pharmazeutischen Forschung wird z. B. der zeitliche Wirkungsverlauf von Arzneimittelgaben mithilfe von Pharmakokinetik-Pharmakodyna-

mik-Modellen simuliert. Bei der statistischen Analyse randomisierter und, mehr noch, beobachtender Studien spielen multivariable Regressionsmodelle aller Art eine zentrale Rolle. Sie erlauben, durch die Kontrolle einer Vielzahl von (z. B. demografischen) Faktoren die Zusammenhänge zwischen Einflüssen auf die Gesundheit (z. B. dem Vorliegen eines Risikofaktors) und Gesundheits*outcomes* (z. B. dem Ausbruch einer Krankheit) potenziell verzerrungsarm darzustellen. Regressionsresultate können Verwendung in Kosten-Effektivitäts-Modellen finden.

### Voraussetzungen aussagekräftiger Resultate

Jenseits der rein technischen Fragen sind bei der Implementierung gesundheitsökonomischer Modelle zwei grundlegende Anforderungen zentral. Zum einen müssen die etablierten Prinzipien der gesundheitsökonomischen Evaluation berücksichtigt werden. Für Kosten-Effektivitäts-Studien bedeutet dies unter anderem die Durchführung inkrementeller Analysen, die die Unterschiede zwischen den Handlungsalternativen direkt abbilden. In der weiteren Zukunft liegende Kosten- und Nutzenströme müs-

sen diskontiert, also abgezinst werden. Da die Werte der Modellparameter in der Regel nur näherungsweise bekannt sind und da ausserdem verschiedene Modellstrukturen denkbar sind, unterliegen alle Modellierungsergebnisse inhärenter Unsicherheit. Es gilt, Sensitivitäts- und Szenarioanalysen durchzuführen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Üblicherweise kommen hierbei deterministische und probabilistische Verfahren zum Einsatz. Die ersteren ermöglichen die Identifikation besonders einflussreicher Modellparameter. Die letzteren dienen der simultanen Variation multipler Parameter, um die dem Modell inhärente Gesamtunsicherheit abzuschätzen. Die Darstellung der Resultate erfolgt anhand von Streudiagrammen der Kosten-Effektivität und von Kosten-Effektivitäts-Akzeptanzkurven. Letztere geben für verschiedene Zahlungsbereitschaftsniveaus die Wahrscheinlichkeit an, dass eine bestimmte Handlungsalternative kosteneffektiv ist. Die zweite grundlegende Anforderung betrifft die Identifikation der bestmöglichen Werte der Modellparameter. Die jeweils geeignetsten und am wenigsten verzerrten Werte aus der Literatur oder aus Studiendaten zu extrahieren und zu

synthetisieren, ist eine komplexe Aufgabe, auf die in diesem Artikel nicht näher eingegangen werden kann. Es ist jedoch wichtig, sich bewusst zu machen, dass hier der Hauptaufwand der meisten Modellierungsstudien zu verorten ist. Der Aufwand kann leicht ein Vielfaches des Zeitbedarfs für die Entwicklung der technischen Modellstruktur betragen. Unter Umständen sind eigene Meta-Analysen oder Netzwerk-Meta-Analysen multipler Behandlungsalternativen erforderlich.

### **Probleme und Limitationen gesundheitsökonomischer Modelle**

Einschränkungen der Aussagekraft gesundheitsökonomischer Modelle ergeben sich zunächst aus den Limitationen der verfügbaren Daten bzw. Parameterwerte. Da diese oft aus verschiedenen Quellen stammen, ist Kompatibilität nicht immer unmittelbar gegeben. Ausserdem stellt das Fehlen langfristiger *Follow-up*-Daten ein sehr häufiges Problem dar. Weitere Fehlerquellen bestehen auf der modellierungstechnischen Ebene. Durch geeignete Validierungsschritte lässt sich dieses Problem jedoch effektiv reduzieren.

Ein zentraler Kritikpunkt an gesundheitsökonomischen Modellierungsergebnissen betrifft mangelnde Transparenz. Häufig besteht die Befürchtung, Ergebnisse würden gezielt in eine bestimmte Richtung verzerrt. Da dies in der Tat nicht generell ausgeschlossen werden kann, kommt transparentem Reporting eine entscheidende Bedeutung zu. Das Befolgen geeigneter *Reporting guidelines*, in diesem Fall der sogenannten CHEERS-Kriterien [5], ist zwingend. Die meisten wissenschaftlichen Fachzeitschriften bieten ausserdem die Möglichkeit, *online* ergänzende Materialien bereitzustellen. So können den Lesern trotz limitierter Artikellänge detaillierte Informationen zur Verfügung gestellt werden. Technische Modellstrukturen der Öffentlichkeit unmittelbar zugänglich zu machen, ist zumindest diskussionswürdig. Gesundheitsökonomische Modellierung ist eine Notwendigkeit, wo es darum geht, für Entscheide über die Finanzierung von Gesundheitstechnologien geeignete Informationsgrundlagen zu schaffen. Inhärente Limitationen so gut als möglich zu überwinden und sie ansonsten transparent zu machen, ist eine Verpflichtung für Forschende und Sponsoren.

Das Weiterbildungsprogramm Public Health der Universitäten Basel, Bern und Zürich bietet ab 2016 einen *Certificate of Advanced Studies*-Studiengang in Gesundheitsökonomie und gesundheitsökonomischer Evaluation an (<http://public-health-edu.ch/caseevaluation>). Eines der Kernelemente ist ein praxisbezogener Modellierungskurs, wie er in der Schweiz bisher nicht angeboten wird.

## Literaturangaben

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (2007). HTA definition. <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73>, besucht am 21. September 2015.
2. Robberstad B. QALYs vs DALYs vs LYs gained: What are the differences, and what difference do they make for health care priority setting? *Norsk Epidemiologi* 2005;15:183–191.
3. Pfeil AM, Reich O, Guerra IM et al. Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir compared to current standard treatment in swiss patients with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2015 May 14;10(5):e0126984. doi: 10.1371/journal.pone.0126984.
4. Karnon J, Stahl J, Brennan A et al. Modeling Using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. *Medical Decision Making* 2012;32:701–711.
5. Husereau D, Drummond M, Carswell C et al. Methods Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2013;2:117–122.

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