

Medinfo
Mitteilungen zu
Themen der
Privatversicherer

Infoméd
Bulletin des assureurs
privés

ELHUA / Genetik
ELHUA / Génétique

2012 / 2

Herausgeber

Schweizerischer Versicherungsverband SVV
C.F. Meyer-Strasse 14
Postfach 4288
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
Peter A. Suter, AXA Versicherungen AG
Dr. med. Urs Widmer, Swiss Re
Anton Zumstein, Helvetia Versicherungen

Druck

Länggass Druck AG Bern

Auflage

35 800 Expl.

Download

www.svv.ch / Publikationen / Versicherungsmedizin

Susan Hentschel

ELHUA – Europas neue Underwriting-Organisation 6

Andrea Wollenhaupt

Finanzielle Risikoprüfung – neben der Medizin ein unverzichtbarer Bestandteil der Risikoeinschätzung..... 10

Dr Agnès Lassalle

Incapacité de travail et lombalgie chronique: ses facteurs de pérennisation – Existe-t-il une solution pour réduire cette incapacité? 15

Dr. Karsten Filzmaier

Vorhofflimmern – neue Therapieoptionen 21

Dr. Karsten Filzmaier

Vorhofflimmern – der praktische Fall 31

PD Dr. med. Bernard Conrad

Möglichkeiten und Grenzen der Gen- und Genomdiagnostik 36

PD Dr. sc. nat. Gabor Matyas, Dr. med. Roland Spiegel

Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken..... 50

Dr. med. Urs Widmer

Genetische Tests in der medizinischen Risikoprüfung der Lebensversicherer .. 59

Dr Urs Widmer

Tests génétiques dans l'évaluation du risque médical par les assureurs vie ... 71

Andreas Glaser

Datenschutz durch Antiselektion – rechtliche Aspekte des GUMG..... 83

Swiss Insurance Medicine SIM

Drittes Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung vom 6. Juni 2013 95

Diese Ausgabe hat zwei Schwerpunkte:

Erstens chronische Lumbalgien und die Faktoren, welche den Verlauf massgeblich beeinflussen, und das Vorhofflimmern, wo einerseits eine Übersicht über die aktuellen, sich rasch entwickelnden Therapiemöglichkeiten erfolgt und gleichzeitig praktische Konsequenzen für die Prognose und damit für die Tarifierung dargelegt werden. Ein Bericht über ELHUA, die Aktivitäten der europäischen Vereinigung der Underwriter, sowie nichtmedizinische Faktoren, welche allgemein für die Risikoprüfung relevant sind bzw. geworden sind, runden diesen Teil ab.

Die zweite Artikelserie befasst sich mit den Entwicklungen der Gen- und Genomanalytik. Dieses Gebiet zeigt eine rasante Entwicklung. Diese ist so schnell, dass die Gesetzgebung aus dem Jahre 2007 schon revidiert werden muss. Die wirklich informativen Artikel zeigen den Unterschied zwischen präsymptomatischer und diagnostischer Anwendung und wie exponentiell rasch einfach erhältliche Informationsmengen angeschwollen sind. In der präsymptomatischen Diagnostik kann die Perspektive beängstigend wirken, dass man schon vor der Geburt Auskunft über den nachmaligen Gesundheitszustand eines noch nicht geborenen Lebens haben kann oder könnte. Andererseits kann diese Untersuchungstechnik auch neue therapeutische Möglichkeiten eröffnen, denen man sich nicht a priori verschliessen sollte, wie an konkreten Beispielen gezeigt wird. Für die Versicherer ist unbestritten, dass niemand zu präsymptomatischen Tests gezwungen werden darf. Dass es aber erlaubt sein sollte, vorhandene Tests zur Kenntnis zu nehmen, liegt ebenso im Interesse von Antragstellern wie von Versicherern, die eine Symmetrie der Information fordern.

Wir hoffen, mit dem vorliegenden Heft einen Beitrag zu leisten zum besseren Verständnis der Problematik. Dies als Basis für einen sinnvollen Umgang mit neuen und ungeahnten Möglichkeiten, sowohl auf medizinischer, gesetzgeberischer wie auch auf versicherungstechnischer Ebene.

Dr. med. Th. Mall

Cette édition contient deux thèmes centraux:

Il est d'abord traité des lombalgies chroniques et des principaux facteurs qui influencent son évolution, puis de la fibrillation auriculaire. Les auteurs donnent une vue d'ensemble sur les possibilités actuelles de traitement qui sont en plein développement et présentent également les conséquences au niveau du pronostic et en conséquence sur le plan de la tarification. Deux articles présentent d'une part les activités de l'association européenne des underwriters (ELHUA) et d'autre part les facteurs non médicaux qui sont en général pertinents ou le sont devenus pour l'évaluation du risque.

Dans la seconde série, les auteurs se penchent sur les développements très rapides de l'analyse du génome et des tests génétiques, si rapides que la législation de 2007 doit être déjà révisée. Le lecteur est d'abord informé de la différence entre l'utilisation de résultats d'analyses au niveau présymptomatique et diagnostique puis du développement exponentiel du volume d'informations facilement disponibles. La perspective qu'on puisse ou pourrait connaître l'évolution potentielle de l'état de santé d'un enfant avant sa naissance grâce au diagnostic présymptomatique peut engendrer une certaine inquiétude. Mais d'autre part, ce mode d'examen permet également d'ouvrir la voie à de nouvelles possibilités de traitement auxquelles on ne vaudrait a priori pas renoncer, comme l'illustrent quelques exemples. Il est évident pour les assureurs qu'on ne peut contraindre personne à se soumettre à un test présymptomatique. Toutefois, il est en même temps dans l'intérêt autant des proposant que des assureurs qu'il soit autorisé de prendre connaissance des résultats de tests déjà effectués si l'on tient à garantir la symétrie d'information.

Nous espérons que ce bulletin contribue à une meilleure compréhension de ces sujets et soutient ainsi une approche constructive de possibilités nouvelles et insoupçonnées autant sur le plan médical et législatif qu'au niveau des techniques d'assurance.

Dr Th. Mall

ELHUA – Europas neue Underwriting-Organisation

Susan Hentschel

ist amtierende Präsidentin von ELHUA und als Senior Underwriting Consultant im Bereich Life-Integrated Underwriting Solutions für Munich RE in München tätig.

Résumé

Dans un monde en mutation entraînant toujours de nouveaux risques, la profession d'underwriter est très complexe, car elle exige la prise en compte en permanence de nouvelles connaissances en provenance de nombreuses disciplines. Cependant, on ne connaît qu'à peine les défis que cela représente pour les underwriters et bien peu leur contribution à la création de valeur pour les entreprises. En outre, ceux-ci ne peuvent pour ainsi dire profiter d'aucune offre de formation ou de formation continue reconnues, ni de réseaux professionnels ou de plateformes d'échanges spécialisés.

L'European Life and Health Underwriters' Association (ELHUA), fondée en 2009, s'est donnée pour tâche de combler cette lacune. L'auteur présente l'association, ses objectifs ainsi que ses premières activités et succès.

Zusammenfassung

Der Beruf des Underwriters ist hoch komplex – und da wir in einer Welt sich stetig

wandelnder Risiken leben, erfordert er immer neues Wissen aus zahlreichen Spezialdisziplinen. Die damit verbundenen Herausforderungen für die Akteure sowie ihr Wertschöpfungsbeitrag für die Unternehmen sind jedoch kaum bekannt. Zudem gibt es für Underwriter bis dato so gut wie keine anerkannten Aus- und Weiterbildungsmöglichkeiten. Gleiches gilt mit Blick auf fachliche Netzwerke sowie Plattformen für den regelmässigen Wissensaustausch.

Dies zu ändern, hat sich die im 2009 gegründete European Life and Health Underwriters' Association – kurz ELHUA – zur Aufgabe gemacht. Der nachfolgende Beitrag stellt die Vereinigung und ihre Ziele sowie erste Aktivitäten und Erfolge vor.

Herausforderung Underwriting

Risikoprüfer in der Erst- und Rückversicherung müssen über umfassendes Allroundwissen verfügen, um die an sie gestellten Aufgaben erfolgreich zu meistern. Kenntnisse über medizinische, finanzielle und berufliche Risiken gehören ebenso dazu wie ein möglichst tiefes Verständnis vom Pricing, den jeweiligen Vertragskonditionen, dem Schadenrisiko und vom Vertriebsprozess. Umso

erstaunlicher ist es, dass es mit Ausnahme weniger Länder wie etwa Grossbritannien europaweit so gut wie keine anerkannten Ausbildungs- oder Studiengänge für Underwriter gibt. Entsprechend minimal ausgeprägt ist daher bislang auch die fachliche Vernetzung der Risikoprüfungsexperten über die jeweils eigenen Unternehmensgrenzen hinaus. In der Fachöffentlichkeit spielt das Underwriting daher allenfalls eine Nebenrolle und findet in Diskussionen über aktuelle Trends und Entwicklungen als Impulsgeber kaum Gehör. Dabei sind Risikoprüfer eine zentrale Schnittstelle im Assekuranzgeschäft; sie verfügen über wertvolle Einblicke in das Zusammenspiel der verschiedenen Spezialdisziplinen, bewerten vor diesem Hintergrund die Risiken als Ganzes und tragen so massgeblich zur Wertschöpfung der Unternehmen bei. Umso wichtiger wären ein forcierter europäischer Wissensaustausch im Underwriting, Bildungsmöglichkeiten auf höchstem Niveau und eine konsequente Einbindung der Risikoprüfer in den Entwicklungsdiskurs der Branche. Genau dafür macht sich die *European Life and Health Underwriters' Association* (ELHUA) stark.

ELHUA im Kurzportrait

Die 2009 gegründete Non-Profit-Organisation wird von Underwritern und Versicherungsmedizinern aus ganz Europa getragen; wir engagieren uns für die gemeinsam definierten Ziele und werden dabei sowohl inhaltlich als auch finanziell von führenden Unternehmen der Branche unterstützt. Was die ELHUA erreichen will? Die Ziele sind ambitioniert und im Leitbild der Organisation auf den Punkt gebracht: Das Verständnis und die Wertschätzung der Risikoprüfung im Lebens- und Krankbereich innerhalb der europäischen Versicherungsindustrie und darüber hinaus zu fördern. Um dies zu erreichen, hat die ELHUA drei Aktivitätsschwerpunkte definiert:

- Entwicklung und Verwaltung eines zertifizierten und anerkannten professionellen Ausbildungsprogrammes
- Förderung der Wahrnehmung des Risikoprüfungsberufes als Profession durch Veröffentlichungen und Repräsentationen innerhalb der Versicherungswirtschaft und geeigneten Institutionen / Organisationen
- Ein Diskussionsforum für risikoprüfungsrelevante Fragestellungen bieten.

Die Ziele und Absichten der ELHUA sind bei der Adressatengruppe sofort auf grosse Resonanz gestossen, sodass wir als Organisation bereits heute eine positive Bilanz ziehen können.

Neue Plattform für den Wissensaustausch geschaffen

Massgeblich für den schnellen Erfolg der ELHUA war der gelungene Start in Form einer dreitägigen Underwriting-Konferenz, die erstmals schon im Herbst 2010 in Brüssel stattfand. Hochkarätige Referenten aus Versicherungsmedizin und Underwriting stellten dem internationalen Teilnehmerplenum zunächst aktuelle Themen sowie neue Erkenntnisse und ihre Bedeutung für die Risikoprüfung vor.

Um den verschiedensprachigen Risikoprüfern die fachliche Diskussion zu erleichtern, wurden bei der 2. ELUHA-Konferenz im Frühjahr 2012 die englischsprachigen Plenumsbeiträge von thematisch stark fokussierten Breakout-Sessions in Kleingruppen flankiert. Diese wurden in den Sprachen Englisch, Deutsch, Französisch und Niederländisch angeboten. Durch die Leitung eines muttersprachlichen Referenten war

es den Teilnehmern möglich, eine vertiefte Fachdiskussion unter Berücksichtigung von marktspezifischen Rahmenbedingungen zu führen.

Das verfeinerte Konzept wurde sehr gut angenommen – wie die gesteigerte Teilnehmerzahl und das positive Feedback bewies. An der Veranstaltung vom 25. bis 27. April in Wien nahmen insgesamt 147 Underwriter aus 28 Ländern teil. Die meisten kamen aus Europa, doch auch Underwriting-Experten aus Saudi Arabien, dem Libanon oder den USA waren vertreten. Auf dem Programm standen beispielsweise Fachvorträge zu medizinischen Brennpunktthemen in der Risikoprüfung wie Brustkrebs, Diabetes oder Herzerkrankungen. Im Plenum wie in den Kleingruppen wurden zudem berufsspezifische Themen wie beispielsweise die Herausforderungen und neue Wege im finanziellen Underwriting oder das Spannungsfeld zwischen Risiko-selektion und Antidiskriminierung diskutiert.

Unabhängig von den konkret behandelten Themen standen an den drei Konferenztagen ebenfalls die persönliche Interaktion und der direkte Erfahrungsaustausch im Vordergrund.

Die Arbeit geht weiter

Die vielen positiven Teilnehmerstimmen zeigen, dass die ELHUA auf einem guten Weg ist – die europäische Risikoprüfungswelt ist dank ELHUA enger zusammengerückt und hat sich in den vergangenen zwei Jahren stärker als bisher vernetzt.

Diesen Weg wollen die ELHUA-Verantwortlichen konsequent weitergehen und planen nicht nur die nächste Konferenz im Frühjahr 2014 in Prag, sondern auch die Entwicklung eines Ausbildungsprogrammes.

Ihre Ideen und Rückmeldungen sind uns wichtig. Deshalb laden wir Sie herzlich ein, mit uns in Kontakt zu treten.

Informationen finden Sie online unter: www.elhua.eu oder schreiben Sie an susan@elhua.eu

Finanzielle Risikoprüfung – neben der Medizin ein unverzichtbarer Bestandteil der Risikoeinschätzung

Andrea Wollenhaupt

Versicherungsbetriebswirtin (DVA)

Underwriting Consultant

Geschäftsbereich Life Deutschland / Schweiz

Munich RE

Résumé

L'évaluation des risques médicaux et financiers dans le domaine de l'assurance vie est l'objet central de la proposition d'assurance. Les principes de l'évaluation du risque médical visant à protéger la communauté des assurés, à prévenir l'antisélection ainsi que la fraude, à éviter un nombre excessif d'annulations sont dans une grande mesure valables pour l'évaluation du risque financier. Il a été en effet établi que plus les sommes assurées pour couvrir les risques de décès ou les risques professionnels ou d'incapacité de travail sont élevées, plus le taux de mortalité et le nombre de sinistres sont importants.

À notre époque de travail globalisé, le monde des entreprises est en permanente transformation, les employés sont actifs dans plusieurs pays ou leur contrat de travail est international.

Cette situation a-t-elle une influence sur l'évaluation du risque financier? Les examens effectués aujourd'hui comme par le passé sont-ils pertinents, correspondent-ils encore à la réalité dans laquelle nous vivons? Qu'est-ce qui a changé? Existe-t-il des alternatives ou de nouveaux aspects à considérer?

Ces questions ont été discutées dans un workshop lors de la Conférence de la 2^e European Life and Health Underwriters Association (ELHUA) qui a eu lieu en avril 2012 à Vienne.

Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der Antragsprüfung im Lebensversicherungsbereich stehen die medizinische und finanzielle Risikoprüfung. Die Grundsätze der medizinischen Risikoprüfung, wie Schutz der Versichertengemeinschaft, Vorbeugung von Antiselektion sowie Betrug, Vermeidung übermäßiger Stornoraten gelten in hohem Masse auch für die finanzielle Risikoprüfung. Denn je höher die beantragte Todesfall-Versicherungssumme/Berufs- oder Erwerbsunfähigkeitsrente ist, desto höher ist nachgewiesenerweise auch die Sterb-

lichkeitsrate/Berufs-, Erwerbsunfähigkeits-Schadenquote.

In einer globalen Arbeitswelt verändern sich Firmenkonstrukte, Arbeitnehmer sind grenzüberschreitend tätig oder haben länderübergreifende Arbeitsverträge.

Verändert sich dadurch die bisherige finanzielle Risikoprüfung? Sind die Elemente, die wir früher prüften und heute prüfen, noch relevant und sachgerecht? Was hat sich verändert? Gibt es Alternativen oder neue Aspekte?

Diese Fragen wurden anlässlich der 2. European Life and Health Underwriters' Association (ELHUA) Conference im April 2012 in Wien vorgestellt und in einem Workshop diskutiert.

Unterschiedliche Rahmenbedingungen in den jeweiligen Staaten Europas

Die verschiedenen europäischen Länder sind unterschiedlichen Rahmenbedingungen ausgesetzt. Diese können sich über die Zeit ändern, weshalb sie ständig aus dem Blickwinkel der täglichen, finanziellen Risikoprüfung beobachtet

werden müssen. Zu berücksichtigen sind hier die jeweilige Wirtschafts- und Arbeitsmarktlage, soziale Absicherung, Betrachtung der jährlichen Insolvenzen, Gesetzgebung etc.

Finanzielle Risikoprüfung im Verlauf der Zeit

Das Ziel ist und bleibt auch in Zukunft die Eingrenzung des subjektiven Risikos (in: Lebensversicherung von A bis Z, Tonndorf / Horn, Kleines Lexikon für den Innen- und Aussendienst, 13. Auflage, Seite 198, auch als moralisches Risiko bezeichnet, das im Verhalten, dem Charakter und der Lebenseinstellung des Einzelnen begründet ist). Doch wie hat sich die finanzielle Risikoprüfung gewandelt?

Gestern: Antragsformular (Beruf, Tätigkeit, Wohnort, Bezugsrecht, Vorversicherungen), Nachweis zum jeweils vorliegenden versicherbaren Interesse, Vorversicherungssituation *auf nationaler Ebene*.

Heute: Antragsformular, Nachweis versicherbares Interesse, Vorversicherungssituation europaweit, Fragebogen finanzielle Risikoprüfung, Wirtschaftsauskunft, sonstige *öffentlich* zugängliche Mitteilungen.

Morgen (derzeit noch hypothetisch):

zusätzlich zu den bisherigen Unterlagen
 → Vorversicherungssituation *weltweit*,
 vermehrte Nutzung sonstiger *öffentlich*
 zugänglicher Bekanntgaben (wie z. B.
 Internet), ggf. sozioökonomische Be-
 trachtungsweisen (nach angloameri-
 kanischem Vorbild).

Kernfragen der finanziellen Risiko- prüfung

Im Rahmen der Antragsprüfung für einen
 freiwilligen, privaten Lebensversiche-
 rungsvertrag oder für eine freiwillige
 private Berufs- / Erwerbsunfähigkeits-
 versicherung muss der Risikoprüfer ab
 bestimmten beantragten Höhen der Ver-
 sicherungssummen / Berufs-, Erwerbs-
 unfähigkeitsversicherungen, die bei den
 einzelnen Versicherungsunternehmen
 in der Höhe individuell sind, folgende
 Punkte prüfen (in der Schweiz vor allem
 innerhalb der Säule 3b – freie Vorsorge):

- Ist ein versicherbares Interesse er-
kennbar?
 Hier sind folgende Absicherungen als
 versicherbares Interesse zu nennen:
 Familienabsicherung, Darlehensabsi-
 cherung, Keyman-Absicherung, Erb-
 schaftsteuerabsicherung, Firmenan-

teilsabsicherung, betriebliche Alters-
 versorgung (Besonderheit Schweiz:
 2. Säule – hier ergibt sich das ver-
 sicherbare Interesse aus dem Regle-
 ment).

- Ist die beantragte Vertragskonstella-
 tion im Hinblick auf das vom Antrag-
 steller angegebene versicherbare
 Interesse plausibel?

Zwei Beispiele im Rahmen einer Todes-
 fallabsicherung machen dies deutlich.

1. Privatabsicherung / Familienabsi-
 cherung:

Wie ist das Verhältnis Versicherungs-
 nehmer, versicherte Person, Bezugs-
 berechtigter? Besteht hier tatsächlich
 eine familiäre Beziehung? Welches
 Interesse hat der Bezugsberechtigte,
 im Leistungsfall die Versicherungs-
 summe «X» zu erhalten?

2. Darlehensabsicherung:

Ist die versicherte Person für das Dar-
 lehen tatsächlich wirtschaftlich ver-
 antwortlich? Entspricht die beantragte
 Versicherungsdauer der Dauer des
 Darlehensvertrages?

- Welche Vorversicherungen (*länder-
übergreifend*) bestehen / bestanden /
 sind gleichzeitig beantragt?

- Entspricht die beantragte **Gesamt-** Versicherungssumme / Berufs-, Erwerbsunfähigkeitsversicherung dem jeweiligen Bedarf (inkl. *länderübergreifend* bestehende Vorversicherungen)?

Sollten bei einem Antrag auf eine freiwillige Berufs-, Erwerbsunfähigkeitsversicherung länderübergreifend durch verschiedene oder spezielle Arbeitsverträge auch Vorversicherungen bestehen, ist zu prüfen, um welchen genauen Anspruch es sich handelt und wie dieser angerechnet werden muss.

Ein Beispiel: Arbeitnehmer, die in der Vergangenheit in der Schweiz gearbeitet haben und nun ihren Wohnsitz und Arbeitsplatz in einem anderen europäischen Land innehaben, können ggf. weiterhin in der Schweiz einen hohen Anspruch auf eine Erwerbsunfähigkeitsversicherung im Rahmen der 2. Säule erworben haben. Stellt dieser Arbeitnehmer nun in einem anderen Land einen Antrag auf eine freiwillige Erwerbsunfähigkeitsversicherung, muss der Anspruch aus der 2. Säule der Schweiz angerechnet werden. In welcher Höhe dies erfolgt, richtet sich nach den jeweiligen Leistungsdefinitionen des Produktes.

Sollte sich eine Überversicherung ergeben, ist die Höhe des aktuellen Antrages zu kürzen.

- Passen die eingereichten Nachweise wie z. B. Einkommensnachweise, Darlehensvertrag etc. zum jeweiligen versicherbaren Interesse?

Herausforderungen in der finanziellen Risikoprüfung heute und morgen

- Die genaue Prüfung der Aktualität der vorgelegten Unterlagen ist im derzeitigen wirtschaftlichen Umfeld von grösster Bedeutung:

1. Beispiel: Antrag auf Todesfallabsicherung, hier zugrunde liegendes versicherbares Interesse: Absicherung einer Darlehensfinanzierung. Sofern hier als Nachweise ein Darlehensvertrag älteren Datums vorgelegt wurde, ist zu prüfen, ob das Darlehen ggf. schon bei einer anderen Versicherungsgesellschaft abgesichert wurde. Falls nicht, ist des Weiteren zu prüfen, ob die Höhe der aktuellen Darlehensschuld noch der genannten im Darlehensvertrag entspricht. Sollten bereits Darlehenstilgungen erfolgt sein, kann lediglich die Höhe der aktuellen Dar-

lehensschuld und die restliche Darlehensdauer durch eine Todesfallversicherung abgesichert werden.

2. Beispiel: Antrag auf freiwillige Berufs- / Erwerbsunfähigkeitsversicherung. Hier sind Einkommensnachweise der letzten 3 Jahre einzuholen (z. B. Dezember-Gehaltsabrechnungen), wobei bei unterjährigen Anträgen auch ein aktueller Einkommensnachweis wünschenswert ist (Grund: mittlerweile Austritt aus der Firma?).

- Durch die immer mehr in den Vordergrund rückenden datenschutzrechtlichen Anforderungen muss streng darauf geachtet werden (insbesondere bei Onlinerecherchen), dass die Verwertung der Erkenntnisse den gesetzlichen Rahmenbedingungen entspricht.
- Die Komplexität der Anfragen durch staatenübergreifende Firmenverbunde nimmt zu.
- Durch die internationalen Firmenverflechtungen werden Zusammenhänge intransparenter. Es ist deshalb eine grosse Herausforderung für die Versi-

cherer, die Konstrukte nachzuvollziehen und zu erkennen, ob die Angabe zum gewünschten versicherbaren Interesse tatsächlich mit den vorliegenden Informationen übereinstimmt.

Zusammenfassend kann hervorgehoben werden, dass neben der medizinischen Risikoprüfung eine detaillierte finanzielle Risikoprüfung europaweit für die freiwillige Personenversicherung unentbehrlich ist und in Zeiten der Globalisierung eine grosse Herausforderung darstellt. Die Antragsabteilungen der Versicherer müssen sich daher zukünftig besonders darauf einstellen und dies, vor allem im Hinblick auf die Qualifizierung und Weiterbildung Ihrer Mitarbeitenden, gezielt berücksichtigen.

Incapacité de travail et lombalgie chronique : ses facteurs de pérennisation – Existe-t-il une solution pour réduire cette incapacité ?

Dr Agnès Lassalle

Senior medical officer,
Swiss Re Europe, Paris

Zusammenfassung

Die Erkrankungen, welche am häufigsten für Arbeitsunfähigkeit oder Invalidität verantwortlich sind, sind in den meisten europäischen Ländern wohl die psychiatrischen Störungen, aber ebenso und vor allem die muskuloskeletalen Beschwerden, allen voran die chronischen Kreuzschmerzen. Diese haben ein solches Ausmass erzielt, dass sie zu einem echten Problem des Gesundheitswesens geworden sind. So wurde das Jahrzehnt 2000–2010 unter der Leitung der WHO offiziell zum «Jahrzehnt der Knochen und Gelenke» erklärt, sind doch nicht nur die menschlichen und sozialen Auswirkungen davon, sondern vor allem auch die medizinischen und finanziellen beträchtlich (1).

Im Verlaufe der letzten dreissig Jahre wurden zahlreiche Arbeiten und wissenschaftliche Studien in die Wege geleitet, um einerseits die chronische Arbeitsunfähigkeit im Zusammenhang mit chronischen Kreuzschmerzen zu ermitteln

und andererseits um zu versuchen, die Gründe hierfür abzuklären und zu verstehen. Aufgrund dieser Ermittlungen und Kriterien werden prädiktive Modelle erarbeitet sowie therapeutische Massnahmen und Vorgehen empfohlen.

Résumé

Les affections le plus souvent à l'origine d'une incapacité de travail ou d'une mise en invalidité sont dans la plupart des pays européens, certes les affections psychiatriques mais surtout les troubles musculo-squelettiques et notamment les lombalgies chroniques. Et ceci avec une telle ampleur qu'un véritable problème de santé publique s'est constitué. Ainsi sous l'égide même de l'OMS la décennie 2000–2010 était devenue officiellement la «décennie des os et des articulations» tellement le fléau non seulement humain et social mais surtout médical et financier est considérable (1).

Au cours des trente dernières années de très nombreux travaux et études scientifiques ont été réalisés tant pour évaluer l'incapacité chronique liée aux lombalgies chroniques qu'également pour tenter d'expliquer et de comprendre ses

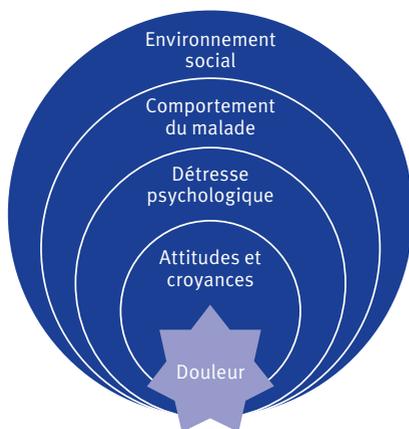
déterminants. A la lumière de ces évaluations et critères, des modèles prédictifs ont été élaborés, des mesures et conduites thérapeutiques sont préconisées.

La lombalgie chronique

Une lombalgie chronique est définie classiquement par la persistance de douleurs au-delà de 3 mois, localisées entre la 12^e côte et la partie inférieure de la fesse avec ou sans irradiations dans le membre inférieur. Son caractère non spécifique étant affirmé après exclusion d'une cause infectieuse, inflammatoire, tumorale ou structurale. Une lombalgie d'abord aiguë puis devenant chronique inclut donc les douleurs dorso-lombaires d'origine discale, musculaire, articulaire postérieure. Des travaux récents montrent que le passage à la chronicité se détermine en fait assez tôt entre la 6^e et 8^e semaine d'évolution d'une lombalgie aiguë commune (2). Il s'avère donc intéressant de comprendre le mécanisme de passage à la chronicité et d'identifier ses déterminants.

Tout d'abord on notera que dans la très grande majorité des cas la cause précise des douleurs ne peut être établie. Alors

que pendant de longues décennies le concept anatomo-clinique de son origine a été prôné, le Pr Waddell a été le premier à contester l'existence systématique d'une corrélation entre une lésion spécifique (par exemple, disque intervertébral, articulation articulaire postérieure) et la douleur. Remettant en cause le modèle cartésien qui voulait uniquement traiter la cause anatomique responsable de la douleur dans le but de supprimer l'incapacité éventuelle que cette dernière engendrait, le Pr Waddell a développé le concept bio-psycho-social basé sur la neurophysiologie de la douleur (3). Il a décrit 5 éléments consécutifs qui s'inscrivent dans l'expérience de la douleur : sa perception sensorielle, les attitudes et croyances à son égard, la détresse psychologique ressentie, le comportement du malade face à sa douleur et enfin les interactions sociales.



Grace à ce modèle le dépistage des patients à risque de chronicité a été facilité. Néanmoins ce concept est réducteur en ce sens qu'il insiste beaucoup sur la connotation psychologique. Il fait également abstraction du concept de kinésiophobie ou peur du mouvement lié à la douleur qui est, lui aussi, beaucoup générateur de comportements de réduction de l'usage du mouvement ou « évitement généralisé », inducteur d'invalidité que nous évoquerons ultérieurement.

Les facteurs de pérennisation

Depuis dans la littérature médicale de très nombreuses études ont été réalisées en vue d'identifier les facteurs de

risque et les critères de passage à la chronicité tant psychologiques que socio-professionnels dans le but de déterminer et d'étudier leur rôle dans la genèse de l'incapacité ou du non-retour au travail.

Comme facteurs de pérennisation d'une lombalgie chronique, selon la littérature médicale EBM avec un niveau de preuve fort ou intermédiaire les déterminants peuvent être des facteurs de nature individuelle ou clinique ou enfin professionnelle :

- Comme facteurs **individuels** ou **cliniques** on retrouve essentiellement un âge plus élevé, un antécédent personnel de lombalgie, la présence d'une sciatique, un niveau élevé d'incapacité fonctionnelle d'emblée, un antécédent de chirurgie lombaire, un statut psychologique médiocre avec dépression et surtout un faible niveau de résilience ou mauvaise capacité du patient à « faire face » ou « faire avec » (coping).
- Comme facteurs **professionnels** l'insatisfaction que ressent le malade dans son travail domine ainsi que le stress perçu; l'absence de poste aménagé, une faible qualification professionnelle,

une inadéquation du salaire sont aussi des critères identifiés mais ayant un poids moindre. Enfin une mauvaise posture au travail et la durée du port de charge ($> \frac{3}{4}$ du temps de travail) peuvent également influencer le pronostic, mais de manière plus faible (4) (5).

L'auto-évaluation subjective globale par le patient de son propre travail représente donc l'élément le plus important à prendre en considération, chose que l'on a longtemps ignorée ou sous-estimée. Dans une autre étude il est aussi suggéré mais avec un faible niveau de significativité qu'une médiocre latitude décisionnelle dans l'exercice de sa profession, notamment chez la femme a une influence défavorable dans l'évolutivité de la lombalgie, surtout dans les douze premiers mois d'évolutivité (6).

Mais insistons aussi sur le rôle décisif et essentiel dans la pérennisation et l'instauration de l'invalidité que jouent l'incapacité de travail ainsi que la façon dont elle est appréhendée par le patient et les soignants. Si d'emblée un repos prolongé au lit est prescrit ou suivi, associé à une cessation des activités normales de la vie quotidienne voire une

cessation des activités professionnelles, un tableau complexe de déconditionnement va s'installer. D'abord physique avec perte de la force de l'endurance et de la capacité aérobie générale, atrophie des différentes fibres musculaires et diminution de la musculature des parois antérieure et postérieure du tronc, puis aussi psychique avec apparition de symptômes anxieux majorés par la désocialisation progressive avec perte de l'identité professionnelle. De même la réduction des activités de loisirs va impacter sur la qualité de vie du patient et va engendrer tristesse, anxiété supplémentaire ou même une symptomatologie dépressive.

Importance de la prise en charge

A la lumière de ces constatations, on en déduit que la prise en charge du lombalgie doit être précoce, précise et rassurante mais également multidisciplinaire si nécessaire. L'imagerie bien souvent inutile et nocive car éventuellement source d'anxiété ne doit être réservée qu'aux situations avec signes d'alerte et de gravité (7).

L'importance indéniable des facteurs psychosociaux renforce l'intérêt et la

prise en compte qui doit être accordée par les soignants aux réponses émotionnelles et comportementales à la douleur du patient. En effet il a été démontré par Vlaeyen et al. que le vécu de la douleur peut s'accompagner de pensées catastrophistes qui engendreront des attitudes d'évitement inappropriées avec déconditionnement physique, état dépressif qui lui-même majorera les douleurs, installera le patient dans un cercle vicieux et au final empêchera la réinsertion professionnelle (8). A contrario en l'absence de peur de la douleur, il n'y aura pas de frein à la reprise d'une activité physique et professionnelle.

Enfin pour corroborer tout ceci on peut citer l'étude hollandaise d'Anema et al. publiée en 2009 qui a fait une étude comparative à l'échelle internationale entre différents pays européens et américains compris (états du New Jersey et de Californie) (9). Dans ces différents pays globalement 2 systèmes d'assurance Invalidité radicalement différents existent à savoir, l'un offrant un accès large au versement d'indemnités compensatrices et peu de programme de réinsertion, l'autre misant préférentiellement sur la réhabilitation profession-

nelle avec délivrance moindre de prestations compensatrices. Dans cet article en particulier et dans bien d'autres de la littérature médicale récente, incontestablement il apparaît qu'une prise en charge biopsychosociale intensive avec programme de retour progressif et précoce à l'emploi offre des résultats excellents et réduit drastiquement la durée de l'incapacité de travail. Cette intervention qui doit être précoce semble être la mesure la plus efficace pour éviter une dépendance durable vis à vis des prestations; l'association d'une intervention personnalisée de réinsertion efficace intégrant dans le meilleur des cas l'assuré, l'assureur et également l'employeur avec accompagnement physique, ergonomique et social fournit des résultats excellents, à l'instar du modèle de Sherbrooke au Canada.

Comme les autorités sanitaires de certains pays n'ont pas encore mis en œuvre ou bien généralisé ces pratiques, il paraît évident que les opérateurs d'assurance privé sont en capacité d'agir pour éviter le processus de chronicisation et pourraient même devenir moteurs dans la réduction de l'incapacité de travail liée aux lombalgies chroniques.

En effet en favorisant auprès de leurs assurés les connaissances médicales relatives aux lombalgies chroniques, en effectuant la prévention de ses facteurs de risque, en contribuant au repérage d'assurés à risque de chronicisation et en jouant un rôle actif dans la prise en charge rapide biopsychosociale et multidisciplinaire de l'assuré lombalgique, une fois l'événement réalisé, l'assurance privé pourrait contribuer efficacement à réduire le poids de ce fléau.

Références

1. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. OMS / BDJ report
2. Valat JP. Factors involved in progression to chronicity of mechanical low back pain. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 193-5
3. Waddell G. Biopsychosocial analysis of low back pain. *Baillieres Clin Rheumatol*, 1992. 6
4. Fayad F, Lefevre-Colau MM, Poiraudeau S et al. Chronicité, récurrence et reprise du travail dans la lombalgie: facteurs communs de pronostic. *Ann Readapt Med Phys* 2004; 47:179-89
5. Truchon M, Côté D, Fillion L, Arsenault B, Dionne C. Low-back pain related disability: an integration of psychological risk factors into the stress process model *Pain*, vol 137 n°3, 2008; 564-573
6. Leroux I, Dionne CE, Bourbonnais R. Psychosocial job factors and the one-year evolution of back-related functional limitations. *Scan J Work Environ Health* 2004; 30 (1) 47-55
7. Carragee EJ MD Persistent low back pain. *N. Engl J Med* 2005; 352: 1891-1898; May 5, 2005
8. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000; 85: 317-32
9. Anema JR et col. Can cross country differences in return-to-work after chronic occupational back pain be explained? An exploratory analysis on disability policies in a six country cohort study. *J Occup Rehabil* 2009; 19: 419-426.

Vorhofflimmern – neue Therapieoptionen

Dr. Karsten Filzmaier

Leiter des CoC Medical Underwriting &
Claims Consulting
Munich RE, München

Résumé

Le fibrillation auriculaire est un trouble du rythme cardiaque aussi fréquent que protéiforme. Les connaissances acquises au cours des dernières années ont permis de développer de nouvelles stratégies et options thérapeutiques. Le médecin traitant dispose en principe de deux options thérapeutiques pour le contrôle du rythme et de la fréquence cardiaques, options qui doivent être considérées comme équivalentes du point de vue des résultats cliniques. Les inhibiteurs oraux de la thrombine et du facteur X annoncent une nouvelle ère dans le traitement anti-thrombotique. La simplification du maniement de ces médicaments devrait notamment faciliter les choses dans la pratique clinique quotidienne. L'isolation des veines pulmonaires (qui nécessite le positionnement intra-auriculaire d'un cathéter) représente une option thérapeutique dans la fibrillation auriculaire qui – malgré des taux de récurrence encore élevés – permet de parvenir à une guérison de

ce trouble du rythme chez beaucoup de patients. En attendant, on manque de résultats à long terme pour nombre de ces nouvelles options thérapeutiques et les succès enregistrés à ce jour doivent encore être jugés avec une certaine circonspection.

Zusammenfassung

Das Vorhofflimmern ist eine ebenso häufige wie facettenreiche Herzrhythmusstörung. Durch den Erkenntnisgewinn der letzten Jahre haben sich neue Therapiestrategien und Behandlungsoptionen entwickelt. So stehen mit der Rhythmus- und Frequenzkontrolle dem behandelnden Arzt prinzipiell zwei Behandlungsoptionen gegenüber, die von den klinischen Endpunkten her als gleichwertig zu betrachten sind. Die oralen Thrombin- und Faktor-X-Inhibitoren läuten eine neue Ära der antithrombotischen Therapie ein. Insbesondere die einfachere Handhabung dieser Medikamente dürfte im klinischen Alltag eine Erleichterung darstellen. Die Pulmonalvenenisolation ist eine katheterbasierte Behandlungsmöglichkeit des Vorhofflimmerns, mit der – trotz noch hoher Rezidivraten – bei vielen Patienten eine Heilung von dieser Rhythmusstörung

erzielt werden kann. Für viele dieser neuen Therapieoptionen fehlen Langzeiterkenntnisse und die bisherigen Erfolge sind noch mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten.

Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Form der Herzrhythmusstörung und eine der Hauptursachen für Arztkonsultationen und Spitalaufenthalte. In der Schweiz sind rund 100 000 Menschen davon betroffen. Das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken, verdoppelt sich ab dem 50. Lebensjahr mit jeder Altersdekade. Leiden bei den unter 50-Jährigen weniger als 1% an Vorhofflimmern, so steigt diese Zahl auf 9 bis 16% bei den über 80-Jährigen an. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird mit einer Verdoppelung der Fallzahlen in den nächsten 50 Jahren gerechnet. Das Vorhofflimmern stellt somit auch aus sozioökonomischen Gründen eine Herausforderung dar.

Klassifikationen und Formen des Vorhofflimmerns

Die aktualisierte Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [1] teilt das Vorhofflimmern nach dem zeit-

lichen Verlauf sowie den therapeutischen Optionen wie folgt ein:

- erstmals entdecktes Vorhofflimmern
- paroxysmales Vorhofflimmern
- persistierendes Vorhofflimmern
- lang anhaltendes persistierendes Vorhofflimmern und
- permanentes Vorhofflimmern

Vorhofflimmern gilt als paroxysmal, wenn es innerhalb von 48 Stunden bis 7 Tagen nach vermutetem Beginn spontan endet. Ein Vorhofflimmern wird als persistierend bezeichnet, wenn es durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet und rhythmuserhaltend behandelt wird. Ein mehr als 1 Jahr bestehendes Vorhofflimmern wird als «lang anhaltend persistierend» bezeichnet, wenn es rhythmuserhaltend behandelt werden soll (z. B. mittels einer Katheterablation). Als permanent wird ein Vorhofflimmern dann klassifiziert, wenn keine rhythmisierende Behandlung versucht und das Vorhofflimmern als lebenslanger Zustand akzeptiert wird.

Das Vorhofflimmern kann auch nach ätiologischen Gesichtspunkten eingeteilt werden. Vorhofflimmern ist oft keine eigenständige Erkrankung, sondern als Symptom einer Grunderkrankung

kung zu werten. Herzerkrankungen wie die KHK, Herzklappenfehler oder Kardiomyopathien prädisponieren für das Auftreten eines Vorhofflimmerns. Auch die arterielle Hypertonie erhöht das Risiko für diese Rhythmusstörung und wird als ätiologischer Auslöser gewertet. Auch Operationen, Lungenembolien, schwere Infekte oder eine Schilddrüsenüberfunktion können mit einem Vorhofflimmern vergesellschaftet sein. Demgegenüber steht das idiopathische Vorhofflimmern oder lone atrial fibrillation. Dieses liegt vor, wenn der Patient jünger als 60 Jahre ist und an keiner Grunderkrankung leidet. Die genaue Prävalenz des idiopathischen Vorhofflimmerns ist nicht bekannt, wird aber auf ca. 15–30 % aller Fälle geschätzt. Neuere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern nicht selten eine positive Familienanamnese für diese Erkrankung haben und somit genetische Faktoren eine Rolle spielen [2].

Klinische Auswirkungen des Vorhofflimmerns

Das Auftreten von Vorhofflimmern ist in der Regel kein akut lebensgefährliches Ereignis. So wird dem amerikanischen

Kardiologen Bernard Gersh das Zitat zugeschrieben: «Es ist besser, einen unregelmässigen Herzschlag zu haben als gar keinen.» Die klinischen Auswirkungen des Vorhofflimmerns können sich jedoch auf die Mortalität und Morbidität des Betroffenen auswirken.

Bei Vorhofflimmern führt die ungeordnete elektrische Erregung der Vorhöfe zu einem Verlust der koordinierten Vorhofkontraktion. Gleichzeitig wird bei Vorliegen einer Tachyarrhythmie die Diastolendauer verkürzt. Das Resultat ist eine Abnahme des Herzzeitvolumens um bis zu 20 %. Der Wegfall der Vorhofkontraktion wird von einem gesunden Herzen in der Regel gut toleriert. Bei einem Patienten mit Herzvorerkrankung kann jedoch akut bis subakut eine Herzinsuffizienz resultieren. Allerdings kann auch bei einem Herzgesunden eine anhaltende Tachyarrhythmie langfristig zu einer Herzinsuffizienz, einer Tachykardiomyopathie, führen. Diese Komplikation sollte aufgrund moderner Therapiemöglichkeiten heutzutage vermeidbar sein.

Die gefürchtetste Auswirkung des Vorhofflimmerns ist die arterielle Thromboembolie. Durch die fehlende Vorhofkon-

traktion und der daraus resultierenden Verlangsamung des Blutflusses kann es insbesondere im Bereich des linken Vorhofs zur Bildung von Blutgerinnseln kommen. Thromben, die von dort in die arterielle Strombahn gelangen, verursachen einen arteriellen Verschluss, zumeist in Form eines apoplektischen Insults. So wird zum Beispiel bei rund 20 % aller Schlaganfallpatienten ein Vor-

hofflimmern festgestellt. Das Thromboembolierisiko hängt erheblich vom Alter und Risikoprofil des Patienten ab. Zur Risikostratifizierung bedient man sich Score-Systemen wie z. B. dem CHADS₂-Index (Abbildung 1). Die Schlaganfallrate steigt dabei von 1,9 % pro Jahr bei Patienten ohne Risikofaktoren auf über 18 % pro Jahr bei Patienten mit allen Risikofaktoren [3].

Abbildung 1: Schlaganfallrisiko bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

CHADS ₂ -Risikokriterien	Score
Früherer Schlaganfall oder TIA	2
Alter 75 Jahre	1
Arterielle Hypertonie	1
Diabetes mellitus	1
Herzinsuffizienz	1

Patienten (n = 1733)	Jährliche Schlaganfallrate (Prozent pro Jahr) (95 % CI)	CHADS ₂ -Score
120	1,9 (1,2–3)	0
463	2,8 (2–3, 8)	1
523	4 (3, 1–5, 1)	2
337	5,9 (4, 6–7, 3)	3
220	8,5 (6, 3–11, 1)	4
65	12,5 (8,2–17,5)	5
5	18,2 (10,5–27,4)	6

Vorhofflimmern beeinflusst auch die Lebensqualität. In der STAF-Studie [4] war der Lebensqualitäts-Score bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich niedriger als in der Normalbevölkerung. Herzrhythmusstörungen können für den Betroffenen erhebliche Konsequenzen im seelischen und sozialen Bereich bedeuten. Ein «Herzstolpern» wird von vielen Patienten als sehr unangenehm und angstauslösend empfunden. Bei einer per se nicht lebensbedrohlichen Erkrankung wie dem Vorhofflimmern ist die Lebensqualität ein wichtiger Einflussfaktor auf die Therapieentscheidung.

Therapie des Vorhofflimmerns

Prinzipiell können zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien verfolgt werden: die Rhythmuskontrolle und die Frequenzkontrolle. In verschiedenen Studien zeigte sich hinsichtlich der Symptomatik sowie anderer klinischer Endpunkte (inklusive der Mortalität) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsstrategien [4].

Rhythmuskontrolle

Die Wiederherstellung und der anschließende Erhalt des Sinusrhythmus ist das

Therapieziel der Rhythmuskontrolle und sollte in Betracht gezogen werden bei:

- Patienten mit erstmalig aufgetretenem Vorhofflimmern und hoher Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Kardioversion sowie Erhalt des Sinusrhythmus.
- Patienten, die trotz eines normfrequenten Vorhofflimmerns symptomatisch sind (Palpitationen, Luftnot, Schwindel, Synkope, Herzinsuffizienzzeichen).
- Patienten, bei denen trotz medikamentöser Behandlung keine Frequenzkontrolle möglich ist und mittel- bis langfristig die Gefahr einer Tachykardiomyopathie besteht.
- Patienten, die aus sonstigen Gründen – zum Beispiel Angstzuständen – ein Vorhofflimmern nicht tolerieren.

Seit Einführung der externen elektrischen Kardioversion im Jahr 1962 hat sich dieses Therapieverfahren etabliert. Führt eine externe Kardioversion nicht zum Erfolg, kann eine katheterbasierte interne Kardioversion versucht werden. Die primäre Erfolgsrate liegt bei der internen Kardioversion höher, der langfristige Erfolg – das heisst der anhal-

tende Verbleib des Patienten im Sinusrhythmus – wird durch die Kardioversionsmethode jedoch nicht beeinflusst. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern sollte aufgrund der hohen spontanen Kardioversionsrate in den ersten 48 Stunden kein elektrischer Kardioversionsversuch unternommen werden. Antiarrhythmika können die Häufigkeit, Dauer und Symptomatik von Vorhofflimmerrezidiven verringern. Heutzutage sind Medikamente wie Amiodaron, Sotalol, Dofetilide, Dronedaron, Flecainid und Propafenon im klinischen Einsatz und die Effektivität dieser Medikamente ist gegenüber Placebo nachgewiesen. Dennoch haben weniger als 75 % der Patienten ein Jahr nach Kardioversion einen stabilen Sinusrhythmus – trotz medikamentöser Rezidivprophylaxe. Das Ansprechen auf die Medikation ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich, da das Nebenwirkungsspektrum den Einsatz dieser Medikamente limitiert. So muss eine Therapie mit Amiodaron in über 20 % der Fälle aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Auch proarrhythmische oder negativ inotrope Effekte müs-

sen bei der Wahl des Antiarrhythmikums beachtet werden. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird zum Beispiel Amiodaron oder Dofetilide zur Rezidivprophylaxe empfohlen, während Flecainid, Propafenon, Dronedaron und Sotalol kontraindiziert sind.

Bei herzgesunden Patienten wird in erster Linie ein Betablocker zur Rezidivprophylaxe eingesetzt, da keine proarrhythmischen Effekte zu erwarten sind. Mittlerweile gibt es für diese Patientengruppe eine weitere Therapieoption: das «pill-in-the-pocket»-Prinzip. Hierbei wird auf eine dauerhafte Rezidivprophylaxe verzichtet und nur im Anfall ein Antiarrhythmikum (zumeist Flecainid) vom Patienten selbstständig eingenommen. Innerhalb von 1 bis 3 Stunden nach Einnahme kann in über 80 % der Fälle das Vorhofflimmern terminiert werden.

Bei Versagen der medikamentösen Therapie kann heutzutage eine Katheterablation erwogen werden. Hierbei wird durch Hochfrequenzstrom die Spitze eines Ablationskatheters erhitzt, sodass punktuelle Verödungsnarben im Vorhoffmyokard gesetzt werden können. Durch Aneinanderreihung dieser Verödungspunkte entstehen lineare Läsionen, die

eine Ausbreitung elektrischer Impulse verhindern können. Diese Technik findet bei der Pulmonalvenenisolation Anwendung. Bei der Entstehung von Vorhofflimmern spielt der Übergangsbereich zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof eine zentrale Rolle, da hier elektrische Störimpulse entstehen, die ein Vorhofflimmern auslösen können. Bei der Pulmonalvenenisolation werden über einen Ablationskatheter «Punkt-für-Punkt» Verödungsnarben um die Pulmonalvenen gezogen und diese elektrisch vom Vorhofmyokard isoliert, sodass die Störimpulse nicht mehr auf das übrige Vorhofmyokard übergreifen können.

Neben diesen Verfahren gibt es eine Reihe weiterer therapeutischer Möglichkeiten wie die chirurgische Ablation (MAZE-Prozedur), die vor allem im Rahmen anderer kardiochirurgischer Eingriffe bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt wird. Auch implantierbare atriale Defibrillatoren kommen in speziellen Fällen heutzutage zum Einsatz.

Frequenzkontrolle

Das Bestehen eines Vorhofflimmerns kann aus verschiedenen Gründen auch akzeptiert werden. Bei diesem Vorgehen

muss häufig zur Vermeidung einer Tachyarrhythmie eine Kontrolle der Herzfrequenz erfolgen. Durch ein normfrequenten Vorhofflimmern können die Symptome des Patienten gebessert und die hämodynamischen Folgen verringert werden. Bevorzugt werden aufgrund ihrer negativ chronotropen und dromotropen Eigenschaften Betablocker oder Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ eingesetzt. Bei älteren, wenig aktiven Patienten oder bei Vorliegen einer linksventrikulären Dysfunktion kann auf ein Digitalispräparat ausgewichen werden.

Die optimale Zielherzfrequenz für Patienten mit Vorhofflimmern wurde bislang nicht eindeutig bestimmt. Verschiedene Leitlinien geben eine Zielherzfrequenz in Ruhe von unter 80 Schlägen / Minute und unter moderater Belastung von unter 110 Schlägen / Minute an. In der RACE-II-Studie hat man sich mit dieser Frage befasst [5]. 614 körperlich aktive Patienten mit permanentem Vorhofflimmern wurden entweder einer strikten (Ruhe < 80; moderate Belastung < 110 Schläge / Minute) oder einer weniger strikten (Ruhe < 110 Schläge / Minute) Frequenzkontrolle unterzogen. Bezüglich des kombinierten

primären Endpunkts der Studie (Kardio-vaskulärer Tod, Spitalaufnahme wegen Herzinsuffizienz oder Schlaganfall, Embolie, Blutung oder lebensgefährlicher Arrhythmien) fand sich nach drei Jahren Beobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied zwischen der strikten und weniger strikten Frequenzkontrolle. Allerdings benötigten Patienten mit strikter Frequenzkontrolle häufiger eine medikamentöse Kombinationstherapie und die Zahl der ambulanten Arztkontakte lag im Vergleich höher. In manchen Fällen ist eine Frequenzkontrolle trotz optimaler medikamentöser Therapie oder aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich. In diesen Fällen kann ein (erneuter) Versuch der Rhythmisierung erfolgen oder als ultima ratio die Ablation des AV-Knotens mit konsekutiver Implantation eines Herzschrittmachers in Erwägung gezogen werden.

Antithrombotische Therapie

Eine antithrombotische Therapie senkt das Risiko einer systemischen Embolie bei Vorhofflimmern um bis zu 70 Prozent und die Mehrzahl der Patienten mit Vorhofflimmern profitiert von dieser Therapie. Die Art der Therapie richtet sich nach dem Alter und den vorliegenden Begleiterkrankungen des Patienten (Abbildung 2). Unabhängig davon muss bei jedem Patienten vor Therapiebeginn eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die das Blutungsrisiko der Reduktion des Schlaganfallrisikos gegenüberstellt. Ist die Indikation zur Antikoagulation gegeben, so gilt diese (im Prinzip) lebenslang. Das Verlaufsmuster des Vorhofflimmerns (paroxysmal, persistierend, permanent) hat keinen Einfluss auf die Indikation oder Art der Antikoagulation [1].

Abbildung 2: Antithrombotische Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern

Schwacher Risikofaktor	Moderater Risikofaktor	Hoher Risikofaktor
Weibliches Geschlecht	Alter ≥ 75 Jahre	Früherer Schlaganfall, TIA oder Embolie
Alter 65–74 Jahre	Arterielle Hypertonie	
Koronare Herzkrankheit	Herzinsuffizienz	Mitralstenose
Hyperthyreose	LVEF ≤ 35 %	Künstliche Herzklappe
	Diabetes mellitus	

Liegt bei einem Patienten eindeutig ein idiopathisches Vorhofflimmern vor (< 60 Jahre, keine relevante Grunderkrankung, keine Risikofaktoren), so kann auf eine antithrombotische Therapie verzichtet werden. Die Entscheidung für oder gegen eine antithrombotische Therapie sollte in regelmässigen Abständen oder bei einer Veränderung der Gesundheitssituation überprüft werden.

Seit Jahrzehnten werden zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern Cumarinderivate benutzt, deren Wirksamkeit in vielen Studien – auch bei Patienten über 75 Jahren – nachgewiesen wurde [6]. Problematisch bei Cumarinderivaten ist der enge therapeutische Bereich (INR 2–3) mit einem bei Überdosierung schnell ansteigenden Blutungsrisiko. Die regelmässig durchzuführenden INR-Kontrollen sowie die notwendige Compliance bei der Einnahme stellt für den behandelnden Arzt oft eine Herausforderung dar.

Eine neue Therapiemöglichkeit stellen der direkte Thrombininhibitor Dabigatran sowie die beiden Faktor-X-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban dar. Im Vergleich zu Cumarinderivaten (INR 2–3)

zeigte sich in Studien eine vergleichbare oder sogar niedrigere Rate an ischämischen Infarkten und Blutungskomplikationen bei Patienten mit Vorhofflimmern und mittlerem bis hohem Schlaganfallrisiko [7, 8, 9]. Vorteilhaft ist auch, dass regelmässige Kontrollen des INR-Wertes unter der neuen Therapie entfallen und weniger Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder bestimmten Nahrungsmitteln zu befürchten sind. Nachteilhaft ist das Fehlen eines wirksamen Antidots sowie das Risiko bislang nicht identifizierter Nebenwirkungen im Rahmen einer zeitlich unbegrenzten Verabreichung. Vorsicht ist auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz geboten.

Im Jahr 2011 wurde Dabigatran in die Leitlinien der amerikanischen und europäischen kardiologischen Gesellschaften zur Behandlung des Vorhofflimmerns aufgenommen [10]. In der Schweiz sind Rivaroxaban und Dabigatran zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zugelassen. Natürlich sind die neuen Präparate teurer als die äusserst kostengünstigen Cumarinderivate. Auf der anderen Seite sind Einsparungen durch den Wegfall der regelmässigen INR-Kontrollen und gegebenenfalls

durch eine niedrigere Rate an Schlaganfällen und Blutungskomplikationen zu erwarten. Eine kürzlich durchgeführte Analyse hat ein akzeptables Kosten-Nutzen-Verhältnis für die Therapie mit Dabigatran gezeigt [11]. Die Anwesenheit von verschiedenen Anbietern dieser Medikamente wird auch einen gewissen Kostendruck ausüben.

Quellenangaben

1. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2010; 31, 2369–2429
2. Marcus GM et al.: A first-degree family history in lone atrial fibrillation patients. *Heart Rhythm* 2008; 5(6): 826–830
3. Gage BF et al.: Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285(22): 2864–70
4. Carlsson J et al.: Randomized Trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (STAF) Study. *Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690–6
5. Van Gelder IC et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1363–73
6. Hart RG et al.: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501
7. Connolly SJ et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–1151
8. Patel MR et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–891
9. Granger CB et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–992
10. 2011 ACCF / AHA / HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11): 1330–1337
11. Freeman JV et al.: Cost-Effectiveness of Dabigatran compared with Warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 1–11

Vorhofflimmern – der praktische Fall

Dr. Karsten Filzmaier

Leiter des CoC Medical Underwriting &
Claims Consulting
Munich RE, München

Fallbeispiel

Ein 53-jähriger kaufmännischer Angestellter beantragt folgende Versicherung auf Endalter 70:

- Risikolebensversicherung
CHF 250 000, Dauer 17 Jahre
- Prämienbefreiung bei Erwerbsunfähigkeit mit einer Wartefrist von 12 Monaten, Dauer 17 Jahre

In den Personenfragen gibt der Antragsteller an, dass im Jahr 2003 ein Vorhofflimmern festgestellt wurde, welches nach einer zweimaligen Katheterbehandlung im Jahr 2007 geheilt werden konnte. Ansonsten seien keine gesundheitlichen Einschränkungen oder Vorerkrankungen bekannt. Keine dauerhafte Medikamenteneinnahme. Es bestünden keine kardialen Risikofaktoren.

Medizinischer Befund

Anhand der einverlangten ärztlichen Unterlagen ergab sich folgender Sachverhalt: Im Jahr 2003 wurde erstmals ein rezidi-

vierendes Vorhofflimmern festgestellt. Eine strukturelle Herzerkrankung oder nicht-kardiale Ursache konnte ausgeschlossen werden. Zwischen 2003 und 2007 erfolgten mehrere elektrische Kardioversionen bei rezidivierenden, persistierenden Vorhofflimmerepisoden. Unter dem Vorhofflimmern beklagte der Antragsteller eine Belastungsdyspnoe NYHA II und eine Einschränkung seiner Lebensqualität. Eine antiarrhythmische Therapie mit Amiodaron musste aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden. Es erfolgte keine Antikoagulation.

Im April 2007 blieben mehrere Kardioversionsversuche erfolglos. Trotz medikamentöser Frequenzkontrolle lag die Ruheherzfrequenz bei über 110 Schlägen/Minute. Echokardiografisch zeigte sich im Vergleich zu 2003 eine mittelgradige Vergrößerung des linken Vorhofes sowie eine leicht reduzierte linksventrikuläre Funktion. Im gleichen Monat wurde eine primär erfolgreiche Pulmonalvenenisolation durchgeführt. Entlassung aus dem Spital im stabilen Sinusrhythmus. Im August 2007 kam es zu einem Vorhofflimmerrezidiv, sodass einen Monat später eine erneute Pulmonalvenen-

isolation erfolgreich durchgeführt wurde. In der letzten Verlaufskontrolle aus dem Jahr 2011 zeigte sich im Langzeit-EKG ein durchgehender Sinusrhythmus sowie in der Echokardiografie ein leichtgradig vergrößerter linker Vorhof bei ansonsten unauffälligem Befund. Zwischenzeitlich wurde die Therapie mit einem Betablocker abgeschlossen.

Versicherungsmedizinische Einschätzung

In der versicherungsmedizinischen Einschätzung von Antragstellern gilt es, das individuelle Risiko hinsichtlich Mortalität und Morbidität zu erfassen und mit Blick auf die Normalbevölkerung (z. B. über die Sterbetafeln) zu bewerten. Grundlage dieser Einschätzung ist die aus Studien und Registerdaten abgeleitete medizinische Evidenz.

Todesfallrisiko

Um das Todesfallrisiko zu bewerten, ist bei Antragstellern mit Vorhofflimmern die Ätiologie von grosser Bedeutung. Ist das Vorhofflimmern ein Symptom oder eine Komplikation einer kardialen Grunderkrankung, so steht diese im Vordergrund der Risikobewertung. Das

Vorhofflimmern ist dann ein zumeist ungünstiger Risikofaktor im Gesamtkontext der kardialen Erkrankung. Ein kurzzeitiges Vorhofflimmern im Zusammenhang mit einem vorübergehenden Auslöser (z. B. Operationen, fieberhafter Infekt, Hyperthyreose) sollte nach Behebung oder Beendigung der Ursache für die Bewertung des Todesfallrisikos hingegen nicht von Bedeutung sein.

Der Antragsteller in diesem Fallbeispiel litt an einem idiopathischen Vorhofflimmern. Bezüglich der Mortalität von Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern ist in den letzten Jahren eine Reihe von Studien veröffentlicht worden. Im Jahr 2007 wurde bei 76 Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern über einen mittleren Beobachtungszeitraum von über 25 Jahren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität bezogen auf eine gesunde Kontrollgruppe festgestellt [1]. In einer aktuellen Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2012 zeigte sich über einen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren bei 346 Patienten mit neu diagnostiziertem idiopathischem Vorhofflimmern eine exzellente Prognose [2].

Hinsichtlich des Todesfallrisikos sollten in der Risikoprüfung zwei weitere Aspekte in Betracht gezogen werden:

- Das Änderungsrisiko während der Laufzeit der Todesfalldeckung
- Das Rezidivrisiko nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation

Die Laufzeit der Versicherung beträgt 17 Jahre, also über das 60. Lebensjahr des Antragstellers hinaus. In den oben genannten Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die gute Prognose des idiopathischen Vorhofflimmerns negativ beeinträchtigt werden kann, wenn im Verlauf Risikofaktoren hinzukommen – wie zum Beispiel das Alter, ein Bluthochdruck oder andere Herzkrankungen. Bei einem Endalter von 70 Jahren für die Todesfalldeckung steigt während der Versicherungslaufzeit das Thrombembolie- und Todesfallrisiko unweigerlich an. Der Versicherungsmediziner muss nicht nur den Status Quo zum Zeitpunkt der Risikoprüfung betrachten, sondern sollte auch das Änderungsrisiko während der Vertragslaufzeit im Auge behalten. In diesem Fall ist es günstig zu wissen, wenn der Antragsteller ärztlich gut angebunden ist und auf eine

Änderung des Gesundheitsstatus (Komorbiditäten, Alter) mit hoher Wahrscheinlichkeit leitliniengerecht reagiert wird, wie zum Beispiel durch eine Antikoagulation.

Das Rezidivrisiko nach Pulmonalvenenisolation stellt momentan eines der grössten Probleme dieses Therapieverfahrens dar. Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Studie[3] kam zum Ergebnis, dass ein Jahr nach Ablation ungefähr 50 % der Patienten wieder im Vorhofflimmern sind. Bei vielen Patienten – wie auch beim Antragsteller in unserer Fallstudie – muss die Prozedur wiederholt werden. Patienten, die auch mehrfache Pulmonalvenenisolationen in Kauf nehmen, sind nach 4 Jahren zu 78 % bei vormals permanentem und zu 95 % bei vormals paroxysmalem Vorhofflimmern in einem Sinusrhythmus. Allerdings liegen aufgrund der Neuartigkeit der Methode nur wenige Daten bezüglich des Langzeiterfolgs (>5 Jahre) der Pulmonalvenenisolation vor. In einigen Studien wird eine jährliche Rezidivrate nach dem ersten Jahr von ca. 2 % angegeben. In manchen Studien lag diese Zahl aber ungleich höher.

Periinterventionelle Komplikationen treten bei der Pulmonalvenenisolation nur in ca. 3 % der Fälle auf – in der Mehrzahl im Bereich der Punktionsstelle. Schwerwiegende Komplikationen (TIA / Schlaganfall, peripher arterielle Embolie, Pulmonalvenenstenose, Tod) sind bei weit weniger als 1 % der Prozeduren zu erwarten [4]. Trotz dieser Zahlen entscheiden sich 25 % der Patienten nach einer ersten erfolglosen Ablation gegen eine zweite Ablation und akzeptieren das Bestehen ihres Vorhofflimmerns [3].

Vor diesem Hintergrund stellt sich aus versicherungsmedizinischer Sicht das Todesfallrisiko für den Antragsteller des Fallbeispiels folgendermassen dar: Das idiopathische Vorhofflimmern geht primär nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. Zusätzlich befindet sich der Antragsteller durch die Ablationsbehandlung seit 5 Jahren in einem Sinusrhythmus und das Risiko eines Vorhofflimmerrezidivs erscheint im weiteren Verlauf eher gering. Seit 2007 sind keine Risikofaktoren (z. B. eine arterielle Hypertonie) hinzugekommen und das Ergebnis der letzten Echokardiografie war sehr zufriedenstellend.

Die dokumentierten Nachsorgeuntersuchungen weisen auf eine gute ärztliche Anbindung hin, sodass auch im Falle eines Rezidivs, insbesondere im Alter über 60 Jahre, eine leitliniengerechte Behandlung eingeleitet wird. Auch das Risiko einer ggf. notwendigen dritten Pulmonalvenenisolation ist aufgrund der niedrigen periprozeduralen Komplikationsraten als gering einzuschätzen.

Basierend auf der medizinischen Evidenz sowie der individuellen Risikoprüfung konnte im Falle dieses Antragstellers eine Todesfallabsicherung ohne Risikozuschlag angeboten werden.

Invaliditätsrisiko

Die Invalidität ist in ihrer Eintrittswahrscheinlichkeit schwieriger einzuschätzen als der Todesfall, da auch subjektiv geprägte Faktoren, wie zum Beispiel die Einschränkung der Lebensqualität im Leistungsfall eine bedeutende Rolle spielen kann.

Bezüglich der Invalidität ist natürlich das erhöhte Schlaganfallrisiko von primärer Bedeutung. Doch analog zur Mortalität zeigte sich in verschiedenen Studien bei Patienten mit idiopathischem Vorhof-

flimmern eine vergleichbare Schlaganfallrate wie in der Normalbevölkerung [3, 5]. Bei Auftreten einer arteriellen Hypertonie oder anderer Risikofaktoren steigt das Schlaganfallrisiko jedoch signifikant an. Auch das Risiko für ein Vorhofflimmerrezidiv ist etwas kritischer zu bewerten als in der Todesfalldeckung, da hierdurch die Lebensqualität des Patienten ähnlich eingeschränkt werden kann wie bei einer chronischen Herzinsuffizienz. Auch psychische Belastungsreaktionen durch die Erkrankung können invalidisierende Auswirkungen haben. Auch die periprozedurale Morbidität bei einer Pulmonalvenen-isolation ist ungleich höher als die Gefahr tödlicher Komplikationen.

Aufgrund des langjährigen, günstigen Verlaufs nach Ablation wurde die Prämienerfreuung bei Erwerbsunfähigkeit mitversichert. Aufgrund des verbliebenen und schwer einzuschätzenden Risikos eines Vorhofflimmerrezidivs mit der Gefahr der Entwicklung von invalidisierenden Komplikationen oder Symptomen wurde ein geringer Risikozuschlag erhoben.

Quellenangaben

1. Jahangir A. et al.: Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation – A 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–3056
2. Potpara TS et al.: A 12-year follow-up study of patients with newly diagnosed lone atrial fibrillation – Implications of arrhythmia progression on prognosis: The Belgrade atrial fibrillation study. *Chest* 2012; 141(2): 339–347
3. Winkle RA et al.: Long-term results of atrial fibrillation ablation. *Am Heart J* 2011; 34(3): 193–200
4. Baman TS et al.: Prevalence and predictors of complications of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22(6): 626–631
5. Osranek M et al.: Lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J* 2005; 26(23): 2556–61

Möglichkeiten und Grenzen der Gen- und Genomdiagnostik

Im Spiegel der sich wandelnden Gesellschaft und der technologischen Innovationen

PD Dr. med. Bernard Conrad

Facharzt Med. Genetik FMH

Humangenetik-Dozent, speziell für

Genomik und Pränatalmedizin-Genetik

Medisupport – Schweizer Netzwerk

regionaler Laboratorien und

Effinger-Zentrum für Pränatalmedizin

in Bern

Résumé

La médecine classique est en train d'évoluer grâce aux innovations technologiques, dont une pièce maîtresse est le séquençage de prochaine génération. Les sciences issues de la génomique permettent la mise en place d'une médecine personnalisée, prédictive, préventive et participative (concept des 4P). Avec l'aide des ces innovations, il devient possible, dans le contexte d'un diagnostic préimplantatoire ou d'un diagnostic prénatal non invasif tôt dans la grossesse, de prévenir des maladies, d'éviter la transmission de maladies héréditaires, mais aussi de les diagnostiquer. Ces technologies vont également réformer la médecine pédiatrique et celle des adultes, selon les principes des 4P mentionnés.

Zusammenfassung

Technologische Innovationen, allen voran das Next Generation Sequencing, sind daran, die klassische problemorientierte Medizin in eine personalisierte, prädiktive, präventive und partizipative Medizin zu transformieren (4P-Prinzip), deren Herzstück die medizinische Umsetzung der genomischen Wissenschaft ist. Durch einen indikationsangepassten Einsatz von Gen- und Genomdiagnostik wird es möglich, die Transmission oder Entstehung von Erbkrankheiten zu verhindern oder zumindest pränatal durch nicht-invasive Verfahren früh zu erkennen. Diese Technologien werden auch die Jugend- und Erwachsenen-Medizin entsprechend dem 4P-Prinzip von Grund auf verändern.

Einleitung

Übersicht über Genomstruktur und Funktion

Unser Erbgut, in seiner Gesamtheit das Genom genannt, wurde vor einem Jahrzehnt erstmals im Ansatz entschlüsselt. Zwar stellte dies einen ersten wichtigen Schritt zu seinem Verständnis dar, das

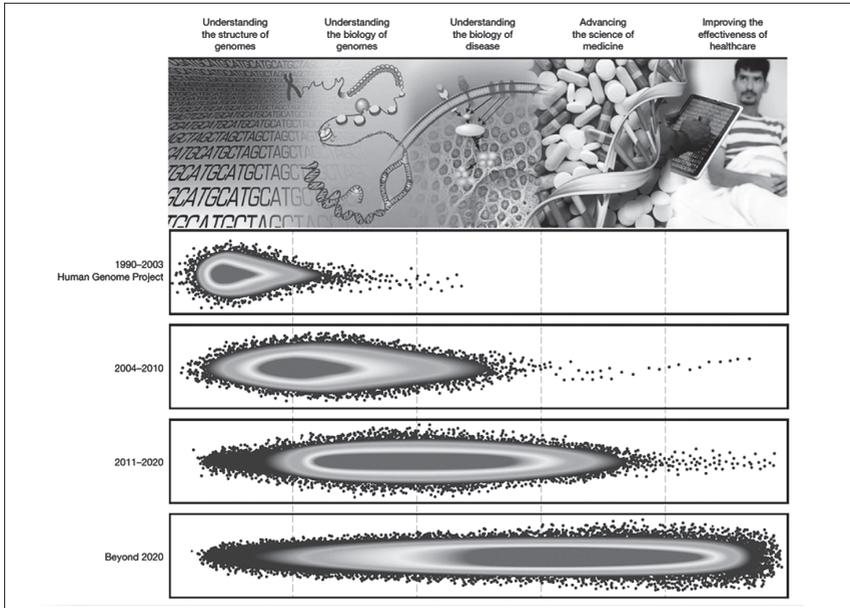
aber sehr viele Lücken aufwies und insgesamt skizzenhaft blieb. Die Hauptgründe waren erstens, dass die Charakterisierung nicht vollständig und für bestimmte Regionen bruchstückhaft war, und die Dechiffrierung von insgesamt nur etwa 90% des Genoms erlaubte. Zweitens blieb unser prinzipielles Verständnis auf einen kleinen Teil des Genoms beschränkt, nämlich auf den Anteil der proteinkodierenden Gene (1.2% aller Nukleotide), und auf die Regionen, welche diese Gene regulieren ($\leq 5\%$). Drittens handelte es sich dabei nicht um das Genom eines Einzelindividuums, sondern ein «Genom-Patchwork» von mindestens fünfzig verschiedenen Menschen, deren Erbgut im jeweiligen Sequenzierzentrum zufällig zur Verfügung stand.

Seither hat die Genomwissenschaft, die Genomik – in der Zwischenzeit eine Schlüsseldisziplin der Genetik – enorme Fortschritte gemacht. Wir sind nicht weit davon entfernt, 1000 individuelle Genome (1000 Genome Project: <http://www.100genomes.org>) auf ihre Verschiedenheit hin bis ins Detail charakterisiert zu haben, und das ENCODE-Projekt (<http://www.nature.com/encode>) konnte kürzlich in einer

letzten Momentaufnahme bis zu 80% des Genoms bestimmte Funktionen zu beschreiben. Dies ändert letztlich auch unsere Definition vom Gen, welches sich vom ursprünglichen Modell mit dem proteinkodierenden Gen als zentrale funktionelle Einheit zu einem Genbegriff mit dem Transkript als neue Geneinheit hin entwickelt.

Eine kritische Rolle in dieser rasanten Entwicklung hat die technologische Innovation gespielt, und zwar insbesondere die Sequenzier-Technologie. Das sogenannte Next Generation Sequencing oder NGS erlaubt es, einige Grössenordnungen mehr Sequenzen zu generieren als das klassische Sanger-Sequenzieren, und ermöglicht nicht nur das Sequenzieren von DNS- und RNS-Molekülen, sondern auch deren Quantifizierung. Um diesen Fortschritt zu illustrieren: das Humane-Genom-Projekt hat sich über ein Jahrzehnt hingezogen, eine Grosszahl von Wissenschaftern mobilisiert und bleibt als titanisches Unterfangen und Meilenstein der Genomik in Erinnerung, das aber aus aktueller Warte fast schon lachhaft wirkt, da ein individuelles humanes Genom heute von einem Kleinlabor in 24 Stunden mit einer vergleichsweise viel höheren Abde-

Abbildung 1



ckung vollständig durchsequenziert werden kann. Letztlich wird diese technologisch-wissenschaftliche Innovationswelle progressiv auch die Medizin erfassen und zweifelsfrei nachhaltig verändern, wie in der oberen Grafik erläutert (Abbildung 1). An dieser Stelle sei speziell darauf hingewiesen, dass das explizite und ultimative Ziel der Gen- und Genomdiagnostik eine Verbesserung der Effizienz im Gesundheitswesen ist und keine private Spurensuche.

Das kleine Einmaleins der Gen- und Genomänderungen oder Mutationen

Das Gesamt-Genom besteht einerseits aus dem Kern-Erbgut, welches im Zellkern der allermeisten Körperzellen doppelt angelegt oder diploid ist, entsprechend aus 23 Chromosomen-Paaren besteht (je etwa drei Milliarden Basenpaare pro haploide Portion), und dem ungleich kleineren, zirkulären mitochondrialen Erbgut (etwa sechzehntausend Basenpaare), welches in hoher Kopie-

Zahl in den Mitochondrien enthalten ist. Wir beschränken unsere Diskussion auf das nukleäre Genom.

Nach der Reifeteilung (Meiose) mit Genomreplikation und Rekombination werden die Chromosomen in den Geschlechtszellen auf die Hälfte reduziert (haploides Genom mit 23 Chromosomen). Dieser Prozess in seiner Gesamtheit ist wegen seiner notorischen Fehleranfälligkeit ein blendender evolutionsbiologischer Motor für Gen- und Genomdiversität, aber aus unserer menschlichen Sicht stellt er leider auch die einzelne Hauptursache von Chromosomen-Anomalien und Erbkrankheiten wegen Punktmutationen dar.

Chromosomen-Fehlverteilungen während der Meiose in der weiblichen Keimbahn sind für etwa 95 % der fetalen Chromosomen-Anomalien (Trisomien, Monosomien etc.) verantwortlich, ein Phänomen, das zudem mit dem mütterlichen Alter zunimmt (siehe auch Aspekt des Gesellschaftswandels). Fetale Chromosomenanomalien machen denn auch den Grossteil der pränatalen Morbidität aus, und die Pränataldiagnostik zielt vor allem auf ihren Nachweis hin.

Die durchschnittlich 60 neuen Punktmutationen, welche im fetalen Genom nach der Genomreplikation während der Meiose in Spermien und Eizellen entstehen, verteilen sich ungleichmässig auf die Gameten, indem die weibliche Keimbahn konstant und altersunabhängig etwa 20 Punktmutationen dazu beisteuert, wohingegen in den Spermien ab einem väterlichen Alter von 20 Jahren alle Jahre jeweils zwei neue Punktmutationen hinzukommen. So wird aktuell angenommen, dass das väterliche Alter zum Beispiel für die starke Zunahme von Autismus (eine ausgeprägte Verhaltensanomalie mit gestörtem sozialem Kontakt) von etwa 15 % über das letzte Jahrzehnt verantwortlich ist.

Für Mutationen, welche nicht neu in der Keimbahn auftreten, sondern vorwiegend familiär weitervererbt werden, kann zum Beispiel die Populationsgeschichte von ausschlaggebender Bedeutung sein. Es sei hier die Zystische Fibrose (CF) zitiert, bei der die hohe Frequenz gesunder heterozygoter Träger in Mitteleuropa sehr wahrscheinlich das Resultat einer Selektion von infektionsresistenteren Individuen im Mittelalter ist, weil eben heterozygote CF-Mutati-

onsträger resistenter gegen vormalig letale und sehr prävalente bakterielle Infektionen wie zum Beispiel jene der typhösen Salmonellosen sind.

Natürlich wird im Licht dieser Begebenheiten klarer, warum der gesellschaftliche Wandel direkt das Auftretensprofil von Mutationen beeinflusst. Tatsächlich hat sich das durchschnittliche Alter der Frauen in der Schweiz bei der Geburt des ersten Kindes auf fast 30 Jahre eingependelt, und dies hat in ganz Europa wegen des mütterlichen Alterseffekts zu einer Zunahme der häufigsten pränatalen Trisomien und von lebendgeborenen Kindern mit Trisomien geführt. Die Zunahme der Autismus-Fälle als wahrscheinliche Folge des väterlichen Alters sei als Gegenbeispiel erwähnt, da immer häufiger Männer in zweiter und dritter Partnerschaft Kinder haben.

Gen- und Genomdiagnostik: gestern – heute – morgen

Gestern

Seit über vier Jahrzehnten können wir in Form des Karyotyps eine relativ einfache und schnelle Gesamtdarstellung des menschlichen Erbguts erhalten. Die Methode hat sich vor allem in der Pränataldiagnostik der fetalen Chromosomen-Anomalien sehr gut bewährt. Bei Risikoschwangeren, welche aufgrund eines auffälligen 1. Trimestertests (1. TT), oder wegen des mütterlichen Alters ein erhöhtes Risiko für fetale Chromosomen-Anomalien haben, kann ab der 11. Schwangerschaftswoche (SSW) eine Chorionzottenbiopsie und ab der 15. SSW eine Fruchtwasseruntersuchung durchgeführt werden. Nach jahrzehntelanger Praxis haben sich effiziente Algorithmen etabliert, welche in erfahrenen Händen einen relativ reibungslosen und vor allem effizienten Management von Risikoschwangerschaften erlaubt. Trotzdem darf nicht vergessen werden, dass die Auflösung dieser Untersuchung sehr limitiert ist, nämlich etwa 10–15 Mb (Millionen Basenpaare). Entsprechend werden die meisten chromosomalen Strukturmutationen und vor allem kleinere Mutationen und selbstredend Punktmutationen übersehen. Diese Einschränkung hat den Nutzen der Karyotypisierung für die Diagnostik von Entwicklungsanomalien im pädiatrischen Patientengut stark limitiert, da die diagnostische Ausbeute wegen der limitierten Auflösung der Methode bescheiden blieb (etwa 3 %).

taldiagnostik der fetalen Chromosomen-Anomalien sehr gut bewährt. Bei Risikoschwangeren, welche aufgrund eines auffälligen 1. Trimestertests (1. TT), oder wegen des mütterlichen Alters ein erhöhtes Risiko für fetale Chromosomen-Anomalien haben, kann ab der 11. Schwangerschaftswoche (SSW) eine Chorionzottenbiopsie und ab der 15. SSW eine Fruchtwasseruntersuchung durchgeführt werden. Nach jahrzehntelanger Praxis haben sich effiziente Algorithmen etabliert, welche in erfahrenen Händen einen relativ reibungslosen und vor allem effizienten Management von Risikoschwangerschaften erlaubt. Trotzdem darf nicht vergessen werden, dass die Auflösung dieser Untersuchung sehr limitiert ist, nämlich etwa 10–15 Mb (Millionen Basenpaare). Entsprechend werden die meisten chromosomalen Strukturmutationen und vor allem kleinere Mutationen und selbstredend Punktmutationen übersehen. Diese Einschränkung hat den Nutzen der Karyotypisierung für die Diagnostik von Entwicklungsanomalien im pädiatrischen Patientengut stark limitiert, da die diagnostische Ausbeute wegen der limitierten Auflösung der Methode bescheiden blieb (etwa 3 %).

Ironischerweise wurde zuerst der Protein-, dann der RNS- und schliesslich der DNS-Sequenzierprozess durch den einzigen Doppel-Nobelpreisträger für Chemie, Frederick Sanger, 1977 in einem der elegantesten Experimente der Biomedizin entdeckt, bevor es in der Routinediagnostik zuverlässig möglich war, menschliche Zellen zu karyotypisieren. Dieses sogenannte Dideoxy- oder eben Sanger-Sequenzieren setzte sich sofort in Forschung und diagnostischer Medizin durch. Vor allem kombiniert mit dem späteren PCR-DNS-Amplifizierungsprozess, 1985 erstmals durch den späteren Nobelpreisträger Kary Mullis in der Zeitschrift Science publiziert, wurde diese Analytik zum Standardverfahren der Gendiagnostik: Proteinkodierende Gene werden dabei portionenweise – typischerweise ein Exon mit den angrenzenden regulatorischen Elementen – PCR-amplifiziert und sequenziert. So können Punktmutationen und kleinere Sequenz-Strukturanomalien nachgewiesen werden. Durch diesen kombinierten Prozess konnten beispielsweise gesunde, heterozygote CF-Mutationsträger identifiziert werden, oft allerdings erst nachdem ein betroffenes Kind mit CF geboren war. Nach stattgehabter

diagnostischer Aufarbeitung wird es allerdings möglich, bei einer darauffolgenden Schwangerschaft die 25 % betroffene Kinder eines Trägerpaares molekular zu identifizieren, im Rahmen einer invasiven Pränataldiagnostik wie zuvor diskutiert.

Generell hat es sich eingebürgert, dass einzelne, weltweit verstreute Labors Spezialwissen für einige wenige Gene von insgesamt etwa 25 000 entwickelt haben, weshalb die Gemeinschaft letztlich Zugang zu einer ganzen Reihe verschiedener Gentests hatte. In der Vergangenheit wurden Gentests (d.h. die spezifische Suche von pathogenen Mutationen in proteinkodierenden Genen) auf hochpenetrante (Penetranz = Symptom-Wahrscheinlichkeit für Mutationsträger) Erbkrankheiten beschränkt, bei denen die Symptome schwerwiegend und mit sehr hoher Sicherheit vorausgesagt werden können. Pränatale Gentests wurden in der Regel auf potenziell letale Erbkrankheiten beschränkt. Die Durchführung solcher Gentests wird in der Regel an die Mündigkeit der Person und an das Vorhandensein klinischer Symptome gebunden, mit anderen Worten, sie werden

nicht voraussagend bei asymptomatischen Kindern angewendet.

Im Verlauf des letzten Jahrzehnts waren Neuentwicklungen auf zwei Ebenen zu verzeichnen, erstens wurden molekulare Methoden entwickelt, welche das bislang nicht abgedeckte Grössenspektrum von Mutationen zwischen dem Karyotyp mit 10 bis 15 Millionen-Basenpaare-Auflösung, und dem Sanger-Sequenzieren, welches eine Auflösung von 1 bis etwa 100 Basenpaare hat, abdecken und komplementieren. Hier seien zwei populär gewordene Methoden erwähnt, der «molekulare Karyotyp» oder Mikroarray-Analyse (Array-CGH), welche wie der Karyotyp das ganze Erbgut abdeckt, also eine Genomdiagnostik ist, aber eben mit molekularer Genauigkeit und mit viel grösserer Auflösung von etwa 100 000 bis zu maximal etwa 100 Basenpaaren. Dieser Test ist zur Erstmethode der Wahl in der Abklärung von Entwicklungsanomalien im pädiatrischen Krankengut geworden. In diesem Indikationsbereich ist die Methodik sehr effizient, mit hoher Mutationsausbeute von etwa 20 %, und ist gleichzeitig auch eine ökonomisch wirksame Untersuchung, da sie für einen kleinen Aufpreis (dreimal höhere Kosten

als ein Karyotyp) einen im Karyotyp-Vergleich siebenfachen Zuwachs an diagnostischer Ausbeute bringt. Die andere erwähnenswerte Methode heisst MLPA und erlaubt es komplementär zum Sanger-Sequenzieren, die Dosis der Genportionen zu bestimmen. Damit lässt sich nachweisen, ob alle Genanteile wie in der Regel erwartet in zwei Kopien vorliegen.

Die zweite Entwicklungsebene bezieht sich auf einen neuen strategischen Ansatz, nämlich eine Erbkrankheit vor der Keimzellenbefruchtung und / oder Embryoimplantation durch Gen- oder Genomdiagnostik dadurch zu verhindern, so dass nur nicht betroffene Keimzellen oder Embryonen ausgewählt und implantiert werden. Diese diagnostische Methodik heisst denn sinnigerweise auch Präimplantations-Diagnostik (PID), wobei es zwei Hauptspielarten gibt, die Polkörperdiagnostik, welche auf die Analyse der weiblichen Keimbahn und maternaler Mutationen vor Befruchtung beschränkt bleibt, und die Embryobiopsie, welche an einer totipotenten Zelle des befruchteten Embryos im 6–8-Zellstadium vor Implantation stattfindet, und natürlich den Nachweis maternaler und paternaler

Mutationen ermöglicht. Beide Methoden der PID haben im angrenzenden Europa breit Fuss gefasst, so wird die Technik beispielsweise in England seit 1989 praktiziert und ist in Frankreich seit 1994 legal, wo es drei nationale PID-Zentren gibt. In der Schweiz ist die Einführung der PID immanent, indem im Rahmen eines erweiterten Gesetzeswerkes, nämlich das «Fortpflanzungsmedizinengesetz eine Zulassung unter strengen Rahmenbedingungen das Verbot der Präimplantationsdiagnostik PID ersetzen soll» (<http://www.bag.admin.ch>). Allerdings ist die Polkörperdiagnostik schon heute in der Schweiz zugelassen und wird an wenigen Einzelstandorten praktiziert.

Diese unterschiedliche rechtliche Handhabung ist insofern biologisch nachvollziehbar, als die Polkörper ein natürliches Abfallprodukt der weiblichen Reifeteilung sind und somit kein direkter Eingriff in die weibliche Keimbahn stattfindet. Im Unterschied zur Embryobiopsie, bei der eine totipotente Stammzelle, auch Blastomere genannt, für die Diagnostik entnommen wird, ohne das Embryo zu schädigen oder sein Entwicklungspotenzial in Frage zu stellen.

Prinzipiell eröffnen sich mit der PID zwei Verfahrensarten mit unterschiedlicher medizinischer Indikation. Einerseits kann die Transmission von Erbkrankheiten verhindert werden, welche durch Einzeldefekte hervorgerufen werden, andererseits können beispielsweise auch fetale Chromosomen-Anomalien weitgehend eliminiert werden, indem nur Eizellen ohne Chromosomen-Anomalien für die Befruchtung ausgewählt werden. Da 95 % der fetalen Chromosomen-Anomalien in der weiblichen Keimbahn entstehen, hat dieser Eingriff exemplarisch-präventiven Charakter.

Heute

Die heutige Praxis ist ein Mischmodell zwischen den bewährten Methoden der Vergangenheit und der stufenweisen Einführung von Neuerungen. Wie schon in der Einführung erwähnt, heisst die bahnbrechend neue Technologie NGS, welche daran ist, sowohl die pränatale als auch die Jugend- und Erwachsenenmedizin transformativ umzukrempeln.

Eine NGS-basierende Pränataldiagnostik hat in den letzten Monaten eine breite Resonanz in den nationalen Medien erhalten, es geht dabei um die nicht-

invasive Pränataldiagnostik von fetalen Chromosomen-Anomalien aus mütterlichem Blut (niPND). Kleine Bruchstücke des fetalen Genoms gelangen schon in der Frühschwangerschaft in die mütterliche Zirkulation und verschwinden Stunden nach der Geburt. Aus diesen Eingeschafften können die Vorteile des niPND-Verfahrens gegenüber der klassischen invasiven PND (Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasserpunktion) direkt abgeleitet werden, nämlich keine Komplikationen wegen des invasiven Eingriffes (0.5–1.5 % induzierte Aborte), potenziell diagnostische Erfassung des gesamten Mutationsspektrums von den numerischen Chromosomen-Anomalien (z. B. Trisomien, Monosomien) bis zu chromosomalen Struktur-Anomalien (z. B. Deletionen, Duplikationen) und Punktmutationen, und der mögliche Einsatz in der Frühschwangerschaft (ab der 7. SSW denkbar).

Aktuell ist erst ein einziger niPND-Test auf dem europäischen Markt, der sich auf den Nachweis der freien Trisomie 21 beschränkt (etwa 95 % aller bekannten Trisomie-21-Formen) und eine nicht perfekte Nachweisrate aufweist. Da die Trisomie 21 in allen Risikogruppen (auf-

fälliger 1.TT, mütterliches Alter, fetale Fehlbildungen) bestenfalls die Hälfte der möglichen Anomalien ausmacht, hat der Test in seiner aktuellen Version einen sehr begrenzten medizinischen Nutzen. Deshalb haben wir im Medisupport Netzwerk schweizerischer Laboratorien einen NGS-basierenden 2. Generations-niPND-Test entwickelt, welcher anfangs 2013 zur Verfügung stehen wird und den allergrössten Anteil der möglichen Pathologien zuverlässiger erfasst.

Die NGS-Technologie fasst wie gesagt auch in der Jugend- und Erwachsenenmedizin Fuss. Zu erwähnen ist hier vorab das sogenannte Exom-Seq (NGS-Sequenzieren aller proteinkodierenden Anteile oder Exone des gesamten Genoms, in seiner Gesamtheit «Exom» genannt). Diese Methode hat beispielsweise eine diagnostische Ausbeute von etwa 70 % bei unklaren Entwicklungsanomalien und intellektueller Behinderung. Dieselbe Technologie wird auch bereits im Rahmen von Forschungsprojekten, zum Beispiel für die diagnostische Aufarbeitung der Ursachen für frühzeitig auftretende Myokardinfarkte, und zwecks Tumorcharakterisierung und Bestimmung des Anspre-

chens von Tumoren auf bestimmte Medikamente eingesetzt. Im Rahmen eines prinzipiellen Machbarkeitsnachweises wurde bereits auch das gesamte fetale Exom nicht-invasiv aus mütterlichem Blut abgeleitet.

Wenn der Status quo stichwortartig kurz zusammengefasst wird, dann bleiben in der Routine-Pränatalmedizin der 1. TT als Screening-Test und die invasive PND bei Risikogruppen nach wie vor der Standard, der stufenweise von der niPND mittels NGS ersetzt wird. Bei einem normalen Karyotyp, aber fetalen Organanomalien steht die Mikroarray-Diagnostik als Zweitlinien-Methode zur Verfügung. Bei der diagnostischen Abklärung von unklaren Entwicklungsanomalien und intellektueller Behinderung bleibt die Mikroarray-Diagnostik die 1.-Diagnostik der Wahl, zunehmend ergänzt durch das Exom-Seq. Die selektive Analyse individueller Gene und Gengruppen, welche aufgrund plausibler Hypothesen bestimmt werden, wird zusammen mit dem vollständigen, a priori hypothesenfreien Exom-Seq für einige Zeit koexistieren. Die PID wird auch breit eingesetzt werden, sobald der gesetzliche Rahmen dies erlaubt.

Morgen

In Zukunft – absehbarerweise in einem Zeitrahmen von einem Jahrzehnt – wird zweifelsfrei das Exom aller Menschen vor Geburt bestimmt, aber nur phasenweise entsprechend der medizinischen Indikation entschlüsselt. Zum Beispiel im ersten Anlauf mit der pränatalen Fragestellung nach numerischen und strukturellen Chromosomen-Anomalien sowie hochpathogenen Punktmutationen. Im Kindesalter stünde diese Information bioinformatisch abrufbar gespeichert zur Verfügung, falls der Verdacht von Entwicklungsanomalien oder einer Krankheit mit frühem Symptombeginn im Raum stünde, oder es darum ginge zu beurteilen, ob mehrere Kinder in einer Familie betroffen sind. Im jungen Erwachsenenalter könnte diese Information für präventivmedizinische Fragestellungen ausgenutzt werden, ob ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten oder Herzleitungsstörungen besteht, um die plötzliche Herztodrate präventiv zu senken, und um durch Verhaltensänderungen entsprechend dem kardiovaskulären Risikoprofil Langzeitfolgen zu mildern oder sogar zu eliminieren. In einer späteren Phase des Erwachsenenalters lie-

fert das Exom die Keimbahn-Referenz bei Tumorkrankheiten, um neuauftretene somatische Mutationen im Tumor zu erfassen. Das molekulare Tumor-Profil dient dazu, die Therapiewirksamkeit zu überprüfen, indem auch nur Spuren von Tumor-DNA im Blut bei Rezidiven früh nachgewiesen werden können, und um das mögliche Ansprechen eines individuellen Tumors auf therapeutische Substanzen vorauszusagen. Ein analoges Szenario lässt sich für Demenzerkrankungen am Lebensabend entwerfen. Zudem könnte die Aktivität des Genoms in jeder Lebensphase durch eine Kombination komplexer Aktivitätsmessungen aufgezeichnet und auf die Notwendigkeit medizinischer Massnahmen hin ausgewertet werden (*personal omics profiling*).

Grenzen und ethische Rahmenbedingungen

Es wird aus solchen Zukunftsszenarien recht klar, welche Hürden der effizienten Implementierung dieser personalisierten, partizipativen Medizin im Weg stehen. Es darf erstens nicht unterschätzt werden, dass die generierte Datenflut bioinformatisch verarbeitet werden muss, und ein Datenmanagement, wel-

ches die Anonymität der Patienten jederzeit vollauf respektieren muss, sehr schwierig zu etablieren und zu verwalten sein wird. Eine der Hauptschwierigkeiten wird jene des «gläsernen Patienten» sein, für den schon bei Geburt für Expertenevident ist, welche medizinischen Probleme wann auftreten werden. Die nützliche Interpretation solcher Daten bedingt denn auch ein komplexes Verständnis der multidimensionalen Genomfunktion, von dem wir aktuell meilenweit entfernt sind. Es wird sich schlussendlich die delikate ethische Frage stellen, wieviel Ressourcen die Gesellschaft in die effiziente Prävention von Krankheit und Behinderung investieren will, und wie sie die Balance gestaltet, um bereits Erkrankte und Behinderte solidarisch in diese hochtechnologische Welt paritätisch einzubinden und zu integrieren.

Synopsis (vgl. die 4 Bilder mit Texten im ppt-Format 7a)

Quellenangaben

1. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409:860–921.
2. The Sequence of the human genome. *Science* 2001; 291:1304–1351.
3. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148:1293–1307.
4. Exome sequencing as a tool for mendelian disease gene discovery. *Nature reviews genetics* 2011; 745–755.
5. Non-invasive prenatal measurement of the fetal genome. doi:10.1038/nature11251

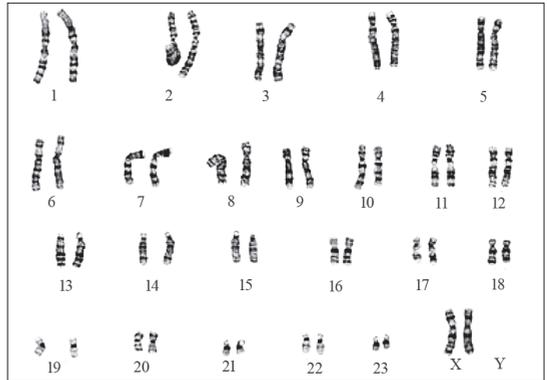
Karyotyp

Anwendung

- Pränatal Standardmethode für Nachweis von numerischen Chromosomen-Anomalien

Limiten

- Auflösung etwa 10–15 Millionen-Basenpaare
- Keine molekulare Analyse



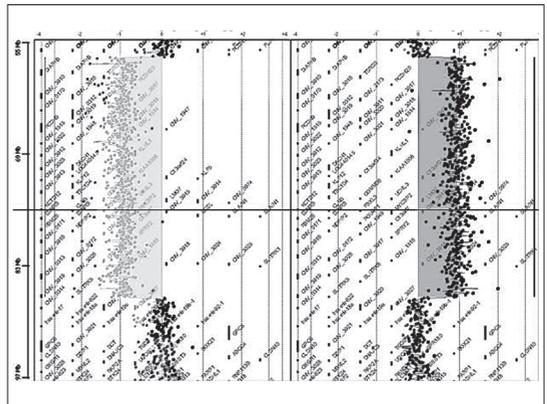
Mikroarray

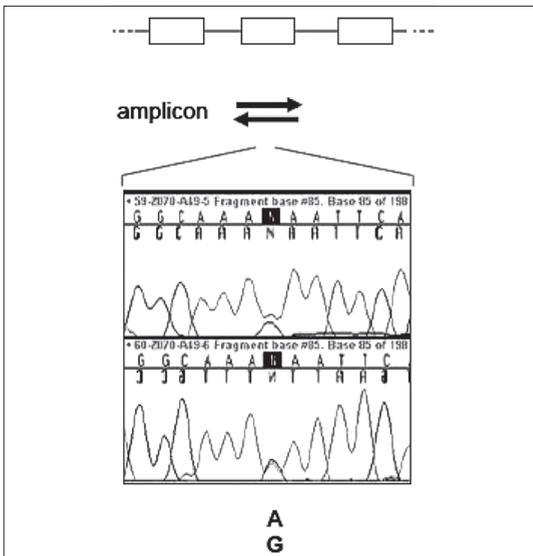
Anwendung

- Standardmethode für Nachweis von chromosomalen Struktur-Anomalien
- Bei Polkörperdiagnostik zum Ausschluss von Chromosomen-Anomalien in Eizellen
- Pränatal bei normalem Karyotyp und fetalen Fehlbildungen oder Wachstumsretardierung
- 1. Linien-Diagnostik bei intellektueller Behinderung und Entwicklungsanomalien

Limiten

- Auflösung 100 000–100 Basenpaare
- Erfasst keine Punktmutationen und kleinere Sequenz-Strukturanomalien





Sanger-Sequenzieren

Anwendung

- Nachweis von Punktmutationen oder kleineren Sequenz-Struktur-Anomalien bei individuellen oder kleinen Gruppen von Einzel-Gendefekten

Limiten

- Auflösung ≤ 100 Basenpaare
- Tiefer Durchsatz (600–800 Basenpaare / Reaktion)
- Begrenzte Anzahl rationell zu analysierender Gene

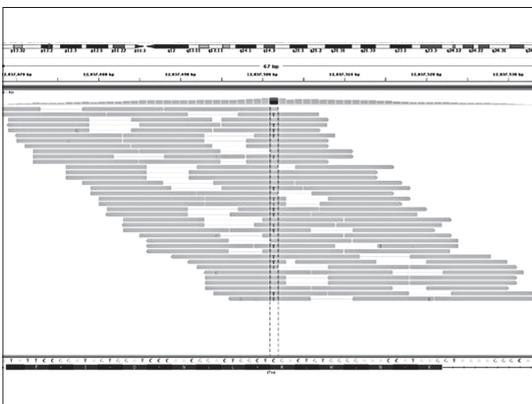
NGS-Sequenzieren

Anwendung

- Pränatal Ganz-Genom-Seq bei nicht-invasiver Pränatal-Diagnostik
- Exom-Seq bei Genom-weiter Suche nach Einzel-Gendefekten
- RNS-Seq für Expressions-Studien

Limiten

- Kosten
- Komplexe Analyse grosser Datenmengen



Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken

PD Dr. sc. nat. Gabor Matyas

FAMH Medizinische Genetik, Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik, Schlieren ZH, matyas@genetikzentrum.ch

Dr. med. Roland Spiegel

FMH / FAMH Medizinische Genetik, Humangenetisches Labor und Beratungsstelle Genetica, Zürich, spiegel@genetica-ag.ch

Résumé

Des modifications de l'information génétique sont coresponsables ou même la cause principale de la survenue et de l'évolution de la plupart des maladies et aussi de l'effet des médicaments. Pour la prévention, le diagnostic et la thérapie, la médecine tient de plus en plus compte des examens des caractéristiques génétiques (tests génétiques) dans le but de détecter beaucoup plus tôt des pathologies, de les diagnostiquer correctement et d'individualiser le traitement. Ces examens permettent de déterminer les risques de maladie pour les membres d'une famille, y compris pour les enfants avant leur naissance, ce qui confronte l'individu et la société à des questions éthiques très sensibles. En Suisse actuellement, les tests génétiques ne sont autorisés que dans un but médical et

qu'avec le consentement libre et éclairé du patient. L'exécution d'une analyse génétique doit être ordonnée par un médecin qui a également la charge du conseil médical correspondant. Toutefois, les tests réalisables via Internet, qui sont en pleine expansion, ne garantissent pas un conseil génétique spécialisé. C'est pourquoi, une révision de la loi actuelle sur l'analyse génétique humaine est devenue nécessaire.

Zusammenfassung

Veränderungen im Erbgut sind für die Entstehung und den Verlauf der meisten Krankheiten sowie für die Wirksamkeit von Medikamenten mit- oder sogar hauptverantwortlich. Immer häufiger orientiert sich deshalb die Medizin in Prävention, Diagnose und Therapie an genetischen Untersuchungen des Erbguts, da dadurch Krankheiten viel früher erkannt, richtig diagnostiziert und individuell therapiert werden können. Genetische Untersuchungen (Gentests) ermöglichen es zudem, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu entdecken. Mit solchen Untersuchungen kann auch das Krankheitsrisiko für Familienmitglieder bestimmt werden, selbst für ein werden-

des, noch ungeborenes Kind. Gentests werfen deshalb heikle ethische, psychische und gesellschaftliche Fragen auf. Gentests dürfen heute in der Schweiz nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht des Patienten gewahrt bleibt. Ein Arzt muss den Gentest veranlassen und für Beratung sorgen. Eine fachkundige genetische Beratung bei boomenden Internet-Gentests ist jedoch noch nicht gewährleistet. Das aktuelle Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen soll deshalb überarbeitet werden.

Unser Erbgut und dessen Untersuchung

Die enormen Fortschritte der letzten Jahre auf dem Gebiet der Humangenetik haben bereits zur Identifizierung der Ursache von mehr als dreitausend genetisch bedingten (angeborenen) Krankheiten geführt, sodass heute bei immer mehr Menschen eine Diagnose mittels genetischer Untersuchung (Gentest) des Erbguts gestellt oder bestätigt werden kann.

Das menschliche Erbgut (DNA) kommt im Zellkern unserer Körperzellen vor und besteht aus 6 Milliarden Nukleotidbasen

verteilt auf 23 Chromosomenpaare, von denen ein Paar das Geschlecht bestimmt (XX Frau, XY Mann). Zudem befindet sich eine kleine Menge an DNA ausserhalb des Zellkerns, in den sogenannten Mitochondrien (mtDNA). Gene sind die Grundeinheiten des Erbguts (Genom) und bilden den «Bauplan» des Körpers, indem sie beispielsweise die Proteinstrukturen bestimmen. Die Anfang September publizierten Resultate eines Projekts namens ENCODE (the **Encyclopedia of DNA Elements**) zeigen jedoch, dass das Genom aus viel mehr als nur aus Genen besteht. Die rund 20 000 proteinkodierenden Gene werden beispielsweise von etwa vier Millionen «molekularen Schaltern», die je nach Zelltyp gewisse Abschnitte des Erbguts an- oder ausschalten, kontrolliert [1].

Bei einer genetischen Untersuchung wird das Erbgut direkt oder indirekt analysiert, um eine genetische Krankheit oder eine Veranlagung dafür zu detektieren bzw. auszuschliessen. Dies kann pränatal oder postnatal durch Untersuchung der Chromosomen (Zytogenetik) und / oder der Gene (Molekulargenetik) erfolgen. Mit Chromosomenuntersuchungen kann man Anomalien, Veränderungen in der Zahl und Struktur der

Chromosomen unter dem Mikroskop erkennen (Karyotyp, Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung). Kleinere Veränderungen des Erbguts können allerdings nur mit hochauflösender Karyotypisierung (z. B. CGH-Mikroarrays) oder mit gezielten Genanalysen erfasst werden (DNA-Untersuchungen). Die wichtigste Technik der gezielten Genanalyse ist die DNA-Sequenzierung, die die Nukleotidbasen des Erbguts bestimmen und dadurch Genmutationen genau erfassen kann. Es ist offensichtlich, dass die Zukunft genetischer Abklärungen durch Ultra-Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien geprägt sein wird (*next generation sequencing*, NGS), wobei das ganze Genom (*whole-genome*) oder dessen kodierender Bereich (*whole-exome*) sequenziert wird. Die Auswertung und Interpretation der durch NGS entstandenen Datenmengen werden allerdings noch eine grosse und kostenintensive Herausforderung für die Zukunft darstellen.

Die Wahl der geeigneten Methode für die Untersuchung des Erbguts hängt von der jeweiligen Krankheit bzw. der Fragestellung ab. Für postnatale genetische Untersuchungen wird eine kleine Menge venöses Blut oder Speichel gebraucht;

gelegentlich wird auch anderes Gewebe wie Haut oder Muskel eingesetzt. Bei vorgeburtlichen genetischen Untersuchungen werden Fruchtwasserzellen (Amniozentese) oder Chorionzotten (Chorionzottenbiopsie) untersucht. Wird eine Veränderung des Erbguts gefunden, deren Auswirkung unbekannt ist, stellt sich zunächst die Frage, ob diese Veränderung überhaupt pathogen ist, also eine Auswirkung auf die Gesundheit hat. Auf diese Frage kann man eine Antwort erarbeiten durch 1) Analyse der evolutionären Konservierung der mutierten Gensequenz und 2) In-silico Vorhersagen, wobei die Vorhersageprogramme sowohl mit bekannten krankheitsverursachenden Mutationen als auch mit harmlosen Polymorphismen für das betreffende Gen evaluiert werden sollten (Bestimmung von falsch-positiven und falsch-negativen Vorhersagen) sowie mittels 3) Mutationsanalysen von mindestens 100 entsprechenden Kontrollproben und 4) aufwendigen In-vitro-Analysen bzw. funktionellen Assays oder anhand von 5) In-vivo-Analysen von Modellorganismen im Rahmen von Forschungsprojekten [2]. Im Weiteren gilt es nun festzustellen, ob eine pathogene

Erbgutveränderung (Mutation) den klinischen Phänotyp des Patienten verursacht. Hierzu wird eine Familienuntersuchung an gesunden und kranken Familienmitgliedern durchgeführt. Bei bekannten, gut dokumentierten Mutationen kann auf solche aufwendigen Abklärungen verzichtet werden. Es ist deshalb wichtig, dass krankheitsverursachende Mutationen, aber auch harmlose Polymorphismen Einzug in die entsprechenden Datenbanken finden.

Einsatz von Gentests

Genetische Untersuchungen liefern sehr sensible Daten und erfordern daher die formelle Zustimmung der zu untersuchenden Person. Sie werden hauptsächlich in Situationen eingesetzt, in denen die üblichen klinischen Untersuchungsmethoden keine abschliessende Aussage erlauben. Durch Gentests lässt sich eine Verdachtsdiagnose sichern oder ausschliessen. Dies ist besonders wichtig in der Frühphase einer Krankheit sowie bei Kindern und Jugendlichen. Die frühzeitige und klare genetische Charakterisierung der Krankheit beeinflusst nicht nur die Prognose und das Krankheitsmanagement positiv, sondern verkürzt den oft jahrelangen,

diagnostischen Leidensweg der Betroffenen massiv. Die Kenntnis der krankheitsverursachenden Genmutation kann für die Betroffenen und ihre Familien selbst eine grosse psychische Entlastung bedeuten, denn dadurch bekommt ihre bislang unbekannte Krankheit endlich einen Namen. Die gewonnene Klarheit über die eigene Krankheit ermöglicht den Patienten zudem, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen, auch im Rahmen von Selbsthilfegruppen.

Selbst wenn eine klinische Diagnose sicher ist, können Gentests unerlässlich sein. Zum Beispiel bei Krankheiten, deren ursächliche Mutation in verschiedenen Genen vorliegen kann (genetische Heterogenität). Diese Situation trifft beispielsweise auf das Marfan-Syndrom (MFS) zu, da beim klinischen Verdacht auf MFS Mutationen in mehreren Genen in Frage kommen (*FBN1*, *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* und *TGFB2*). Da differentialdiagnostisch wichtige klinische Zeichen (*ectopia lentis*, *cleft palate/bifid uvula*, *hypertelorismus*, *osteoarthritis*) nicht immer ausgeprägt sind, kann in solchen Fällen nur eine genetische Untersuchung das mutierte Gen bestimmen und dadurch eine diagnos-

MFS, an autosomal dominant connective tissue disorder (affects 1-3:10,000 individuals)

Skeletal features: increased height (bone overgrowth), joint laxity, long limbs and digits, chest and vertebral column deformity

Ocular features: myopia, luxation of the lenses (ectopia lentis), increased axial globe length, corneal flatness

Cardiovascular features: dilatation (aneurysm), dissection, and rupture of the aorta, mitral valve prolapse with or without mitral regurgitation

Royce & Steinmann, 2002, Connective Tissue and Its Heritable Disorders, p. 568.

	MFS	LDS	AOS	LDS/TAAD
	FBN1	TGFBR1 or TGFBR2	SMAD3	TGFB2
Ectopia lentis	+++	-	-	-
Cleft palate/bifid uvula	-	++	+	+
Hypertelorism	-	++	+	+
Tall stature	+++	+	+	++
Arachnodactyly	+++	+	+	+
Pectus deformity	++	++	++	++
Club foot	-	++	+	++
Osteoarthritis	++	+	+++	+
Aortic root aneurysm	++	++	++	++
Early dissection	+	+++	++	+
Other aneurysm	-	++	++	+
Arterial tortuosity	-	++	++	+
BAV	-	++	+	+
Striae	++	+	+	+
Hernia	+	+	+	++
Dural ectasia	+	+	+	+

BAV, bicuspid aortic valve; -, absent or at population frequency; +, observed; ++, common; +++, typical.

VOLUME 44 | NUMBER 8 | AUGUST 2012 | NATURE GENETICS

Many of the features of classical MFS show overlap with signs of related aortic disorders (e.g.):

Loeys-Dietz aortic aneurysm syndrome (LDS) characterized by arterial aneurysms, tortuous arteries, Marfanoid habitus, and craniofacial features;

Familial thoracic aortic aneurysms and dissections (TAAD), in which the phenotype is essentially restricted to the aorta;

Vascular type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS IV), characterized by arterial rupture, thin/translucent skin, extensive bruising, characteristic facial appearance, and intestinal/uterine rupture;

Aneurysms-osteoarthritis syndrome (AOS), a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis;

Autosomal recessive **arterial tortuosity syndrome (ATS)** characterized by elongation, tortuosity, kink, and aneurysm formation in the major arteries.

Abbildung: Klinische Variabilität des Marfan-Syndroms (MFS) und genetische Heterogenität in MFS-ähnlichen Aortenkrankheiten

tische Sicherheit bieten (vgl. Abbildung). Die aktuellen, klinischen Gent-Kriterien [3] können daher Patienten mit Mutationen in den Genen *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3* oder *TGFB2* von denjenigen in *FBN1* nicht unterscheiden, wenn das Auge nicht betroffen ist (~50% der MFS-Fälle).

Auch wenn die meisten genetisch bedingten Krankheiten heute noch nicht heilbar sind, ist die Kenntnis des zugrunde liegenden Gendefektes die Grundlage eines gezielten Krankheitsmanagements und einer adäquaten Behandlung. Patienten mit einer *TGFBR1*-

oder *TGFBR2*-Mutation benötigen beispielsweise eine häufigere kardiovaskuläre Kontrolle als diejenigen mit einer *FBN1*-Mutation. In der Tat können *TGFBR1*- und *TGFBR2*-Mutationen auch innerhalb von Monaten und bei kleinem Durchmesser der Hauptschlagader (Aorta) zur Ruptur führen. *SMAD3*-Mutationen können sogar ohne pathologische Erweiterung eine Aortenruptur verursachen. Durch eine genetische Abklärung lassen sich daher periodische Überwachungsuntersuchungen dem mutierten Gen entsprechend optimal anpassen [4]. Therapeutische Strategien können sich zudem nach der zugrunde liegenden Mutation richten. Bei Patienten mit Mutationen, die zu einem erhöhten Spiegel von TGF-beta führen, kann zum Beispiel eine Therapie mit dem Angiotensin II-Rezeptor (AT_1)-Blocker Losartan erfolgen [5], während bei Patienten mit Mutationen, die zu einer verstärkten Proteolyse in der Aortenwand führen, eine Therapie mit Doxycyclin, das Matrix-Metalloproteasen hemmt [6], vielversprechend sein kann [s. auch 7]. Die Forschung sucht stets nach neuen Medikamenten, welche die individuellen genetischen Eigenschaften der Patienten mitberücksichtigen. Massgeschneiderte

Medikamente und individuelle Dosierungen werden in Zukunft entscheidend dazu beitragen, die Wirkung zu maximieren und die Nebenwirkungen zu reduzieren.

Darüber hinaus ermöglichen Gentests, die vor der Manifestation der Krankheit (präsymptomatisch) durchgeführt werden, eine gezielte Prävention. Besonders bei Krankheiten der Hauptschlagader, wie beispielsweise bei MFS und der vaskulären Form des Ehlers-Danlos Syndroms, können nach positivem Nachweis der krankheitsverursachenden Mutation bei einer Risikoperson einfache Lebensstilanpassungen, die den Blutdruck nicht zu hoch steigen lassen, das eigene Leben retten. Kommt es trotz Prävention zu einem Aneurysma (Aussackung) und / oder einer Dissektion / Riss der Aorta, können dank frühzeitiger Diagnose eine rechtzeitige kardiochirurgische Behandlung eingeleitet und lebensbedrohende kardiovaskuläre Katastrophen verhindert werden. Bei optimalem Krankheitsmanagement kann so die Lebenserwartung von MFS-Patienten von etwa 20 bis 30 Jahren auf mehr als 60 Jahre angehoben werden. Genetische Untersuchungen sind auch in der Familienplanung von besonderer

Bedeutung. Bei Kenntnis der familiären Mutation kann vorgeburtlich (pränatal) oder nach reproduktionsmedizinischer Behandlung auch bereits unmittelbar nach der Befruchtung (Polkörper- und Präimplantationsdiagnostik) abgeklärt werden, ob das werdende Kind an der familiären Krankheit leiden wird oder nicht. Polkörper- und Pränataldiagnostik sind in der Schweiz gesetzlich zulässig [8, 9].

Genetische Beratung

Laut dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG Art. 14) müssen präsymptomatische und pränatale genetische Untersuchungen sowie Untersuchungen zur Familienplanung vor und nach ihrer Durchführung von einer nicht-direktiven, fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Das Gesetz sagt zudem, dass die Beratung nur der individuellen und familiären Situation der betroffenen Person und nicht allgemeinen gesellschaftlichen Interessen Rechnung tragen darf. Sie muss die möglichen psychischen und sozialen Auswirkungen des Untersuchungsergebnisses auf die betroffene Person und ihre Familie berücksichtigen. Die Aufgabe der genetischen Beratung besteht

daher darin, Familien und Ratsuchende zu informieren über die Ursache der Krankheit, von der sie möglicherweise betroffen sind, und deren mögliche Weitergabe an Nachkommen inklusive Wiederholungsrisiko sowie über empfohlene Vorsorgeuntersuchungen für Risikopersonen und die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik.

Gentests aus dem Internet

Gentests dürfen heute in der Schweiz nur durchgeführt werden, wenn sie einem medizinischen Zweck dienen und das Selbstbestimmungsrecht des Patienten gewahrt bleibt. Ein Arzt muss den Gentest veranlassen und für die genetische Beratung sorgen. Die Beratung bei den boomenden Internet-Gentests ist allerdings nicht klar geregelt [10]. Es drängt sich auf, Internet-Gentests grundsätzlich gesetzlich zu regeln, da sie insbesondere in nachstehenden Situationen bzw. aus folgenden Gründen problematisch sind:

- bei Kindern, urteilsunfähigen und hypochondrisch veranlagten Personen;
- ohne begleitende Beratung von Experte zu Patient, vor allem bei

Risikobewertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse;

- durch die Ungewissheit der Testqualität; und
- bezüglich Datenschutz.

Das Internet hat somit das aktuell gültige Bundesgesetz (GUMG) überholt. Das Parlament hat daher im September eine entsprechende Motion vorgebracht. Diese betrifft insbesondere Themenbereiche wie Internet, Persönlichkeitsschutz, Kosten und Informationsstrategien für die Bevölkerung. Es ist nun zu hoffen, dass ein überarbeitetes Gesetz eine Beratung vor und nach einem Gentest durch Medizinische Genetiker FMH / FAMH vorsieht sowie den Datenschutz gewährleisten und die Interessen und Rechte von Patienten wahren wird, wobei es zudem sicherstellt, dass Gentests nur mit höchster Qualität und möglichst in der Schweiz durchgeführt werden.

Quellenangaben

1. ENCODE (www.nature.com/encode).
2. Matyas G, Arnold E, Carrel T, Baumgartner D, Boileau C, Berger W, Steinmann B (2006): Identification and in silico analyses of novel *TGFBR1* and *TGFBR2* mutations in Marfan syndrome-related disorders. *Hum Mutat* 27:760–769.
3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. (2010): The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47:476–485.
4. Schoenhoff FS, Cameron DE, Matyas G, Carrel TP (2011): Cardiovascular surgery in Marfan syndrome: implications of new molecular concepts in thoracic aortic disease. *Future Cardiol* 7:557–569.
5. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC (2006): Losartan, an AT₁ antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 312:117–121.
6. Abdul-Hussien H, Hanemaaijer R, Verheijen JH, van Bockel JH, Geelkerken RH, Lindeman JH (2009): Doxycycline therapy for abdominal aneurysm: Improved proteolytic balance through reduced neutrophil content. *J Vasc Surg* 49:741–749.
7. Neue Wege in der Medizin (www.genetikzentrum.ch/view/userfiles/files/ZKG_Interview_Focus.pdf).
8. Macas E, Matyas G, Reuge Ph, Berger W, Imthurn B (2009): Polar body biopsy for Curschmann-Steinert disease and successful pregnancy following embryo vitrification. *Reprod Biomed Online* 18:815–820.
9. Polkörperdiagnostik (www.genetikzentrum.ch/Polk%F6rperdiagnostik.htm).
10. Genetische Beratung (www.genetikzentrum.ch/Genetische+Beratung.htm).

Genetische Tests in der medizinischen Risikoprüfung der Lebensversicherer

Dr. med. Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Zusammenfassung

Die geplante Revision des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen gibt Anlass, die geltende Praxis der erlaubten und verbotenen Verwendung von genetischen Untersuchungsbefunden in der medizinischen Risikoprüfung der Lebensversicherung zu diskutieren. Des Weiteren soll der Stellenwert genomischer Untersuchungen für die Risikoprüfung im bereits angebrochenen Zeitalter der personalisierten Medizin abgeschätzt werden. Die Einschränkung der Informationssymmetrie zwischen Antragsteller und der Versicherungsgemeinschaft durch das Verbot der Nachfrage nach Resultaten bereits durchgeführter präsymptomatischer Gentests bei Todesfallsummen bis CHF 400 000 oder Invaliditätsjahresrenten bis CHF 40 000 sollte überdacht werden. Die auf dem individuellen Genom basierte «personalisierte Medizin» wird möglicherweise in weiteren Bereichen der Gesundheitslandschaft die Aufgabenteilung zwischen Solidargemeinschaft und Eigenverantwortung neu definieren.

Schon fünf Jahre nach der Inkraftsetzung des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG, 1. April 2007) wird der Bundesrat beauftragt, das Gesetz zu revidieren. Begründet wird die Motion mit der raschen Entwicklung der genetischen Untersuchungen beim Menschen, den sinkenden Kosten dieser Methoden und dem Schutz der Bevölkerung in einem sensiblen Bereich, der von einem wachsenden und unkontrollierten Internetmarkt bedroht ist. Heute ist es leicht möglich, sich einen Wangenabstrich zu machen und ihn zur genetischen Untersuchung ins Ausland zu schicken, z. B. an **www.23andMe.com**. Solche Untersuchungen können manifeste oder zukünftige Krankheiten betreffen oder auch Fragen zur eigenen Herkunft und zur Ahnenforschung beantworten. Als bioethisch schwierig gelten prädiktive Gentests, die Erkrankungsrisiken individuell beziffern. Das betroffene Individuum sollte fachtechnisch beraten werden, um die Aussage und Grenzen des Gentests zu verstehen. Die Beratung sollte wenn möglich sinnvolle Präventionsmassnahmen aufzählen, Fragen zur Familienplanung beantworten und ganz allgemein zur persönlichen Bewältigung

des genetischen Wissens beitragen. Bei der Gesetzesrevision stehen die Themenbereiche Internet, Persönlichkeitsschutz, angemessene humangenetische Beratung sowie Kosten und Informationsstrategien für die Bevölkerung im Vordergrund. Für die Lebensversicherer ist die bevorstehende Revision des GUMG eine Gelegenheit, die bisherige Umsetzung des GUMG im Alltag der Privatversicherung zu würdigen. Zweitens soll der Stellenwert genomischer Untersuchungen für die medizinische Risikoprüfung im neuen Zeitalter der personalisierten Medizin abgeschätzt werden. In der molekularen Medizin gehören Präventions- und Therapieentscheidungen basierend auf dem Kenntnis des individuellen Genoms bereits zum Alltag. Beispiele finden sich z. B. in der Onkologie oder in der Pharmakogenetik.

1. Gentests unter dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG 2007)

Anders als in der obligatorischen Sozialversicherung, bei der der Gesundheitszustand der Versicherten nicht geprüft wird und eine Quersubventionierung durch Personen mit niedrigem Risiko zugunsten der Personen mit hohem Risiko

erfolgt, beruht die private Lebensversicherung auf einer risikoadäquaten Prämienberechnung. Die Privatversicherungen sind freiwillige Versicherungen ohne Abschlusszwang. Eine risikogerechte Prämienberechnung setzt voraus, dass der Versicherer das Risiko kennt und einschätzen kann.

Im GUMG wird zwischen verschiedenen Kategorien von Gentests und deren Verwendung durch die Lebensversicherer unterschieden:

- 1) Diagnostische Gentests bzw. Fragen zu Ergebnissen dazu sind erlaubt.
- 2) Nachfragen nach Resultaten bereits durchgeführter präsymptomatischer Gentests dürfen nur oberhalb finanzieller Grenzwerte (Todesfallsumme CHF 400 000 oder Invaliditätsumme CHF 40 000) und unter Einhaltung definierter Protokolle getätigt werden.
- 3) Pränatale Gentests dürfen generell nicht verwertet werden.

Die Diagnose einer Erbkrankheit oder einer Veranlagung anhand der Symptome oder der Familienanamnese ist

keine genetische Untersuchung im Sinne des Gesetzes. Innerhalb der Gentests wird zwischen präsymptomatischer und diagnostischer genetischer Untersuchung unterschieden. Grundsätzlich kann jeder Gentest sowohl diagnostisch als auch präsymptomatisch verwendet werden, entscheidend ist der Zeitpunkt der Untersuchung. Das Gesetz erlaubt Fragen nach diagnostischen Gentests, also Tests, die zur Abklärung der Ursache einer bereits bestehenden Krankheit eingesetzt werden. Das stark eingeschränkte Fragerecht der Versicherer betrifft nur die aus Sicht des Persönlichkeitsschutzes heiklen präsymptomatischen Gentests.

Anlass zu einem Gentest ist meistens die Befürchtung eines Antragstellers, dereinst an einer erblich bedingten Krankheit zu erkranken, weil das Erb-leiden bei Verwandten ersten Grades aufgetreten ist.

1.1. Unterscheidung zwischen Untersuchungsverbot und Nachforschungsverbot

«Versicherungseinrichtungen dürfen als Voraussetzung für die Begründung eines Versicherungsverhältnisses weder prä-

symptomatische noch pränatale genetische Untersuchungen verlangen» (GUMG, Art. 26 Untersuchungsverbot). Die Versicherungsgesellschaften wollten niemals präsymptomatische genetische Tests als Screening für eine verfeinerte Risikoselektion einsetzen. Es besteht also Einigkeit unter allen Beteiligten, dass der Lebensversicherer nicht die Durchführung eines präsymptomatischen Gentests (z. B. Gentest auf Chorea Huntington) verlangen darf. Diese Gesetzesbestimmung wurde in der Vernehmlassung auch von keiner Seite kritisiert.

«Versicherungseinrichtungen dürfen von der antragstellenden Person bei folgenden Versicherungen weder die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Familienplanung verlangen noch solche Ergebnisse verwerten:

a.–c. ...

d. *Lebensversicherungen mit einer Versicherungs-summe von höchstens CHF 400 000.–;*

e. *Freiwillige Invaliditätsversicherungen mit einer Jahresrente von höchstens CHF 40 000.–.»*

(GUMG, Art. 27 Nachforschungsverbot)

Abgesehen von den im Artikel 27 vorgesehenen Ausnahmen (Lebensversicherungssumme über CHF 400 000.– oder Invaliditätsjahresrente über CHF 40 000.–; Buchstaben d. und e.) sind also Fragen nach bereits durchgeführten genetischen Untersuchungen in der Personenversicherung nicht zulässig. Wie erwähnt sind diagnostische genetische Untersuchungen und die Familienanamnese von diesem Verbot nicht erfasst. Interessant ist die Bestimmung, dass auch irrtümlich oder freiwillig vorliegende präsymptomatische Gentestergebnisse für die Risikobeurteilung nicht verwendet werden dürfen. Der Gesetzgeber wollte vermeiden, dass Antragsteller versuchen könnten, aufgrund eines negativen Gentests günstigere Prämien zu erhalten. Zur Erläuterung sei hier als Beispiel die autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) aufgeführt. Der Vater eines jungen Versicherungsinteressenten hat wegen polyzystischer Nierenerkrankung im Alter von 50 Jahren ein Nierentransplantat erhalten. Das Risiko, dass der interessierte Sohn auch an ADPKD erkrankt, beträgt bei seiner Geburt 50% und sinkt bis etwa Alter 30 mit jedem Jahr, in dem man mit moderner Bild-

gebung keine Nierenzysten findet, auf praktisch null. Ein negativer Gentest betreffend ADPKD kann hingegen die Krankheit und zukünftige Symptome bereits bei Geburt des Probanden oder sogar schon vorgeburtlich mit Sicherheit ausschliessen.

Je nach Versicherungsart und -dauer wird die Versicherungsgesellschaft den Versicherungsantrag dieses Probanden nur mit Risikozuschlag oder Vorbehalten annehmen oder gar ablehnen. Würde nun der Antragsteller ein Testergebnis vorlegen, das nachweist, dass er nicht Träger der krankmachenden Mutation ist, wäre eine Annahme zu Normalbedingungen sinnvoll. Gemäss Art. 27, Abs. 1 des GUMG darf aber ein negatives Resultat eines präsymptomatischen Gentests nicht verwertet werden. In solchen und ähnlich gelagerten Fällen ist die GUMG-Bestimmung unrealistisch und kaum durchzusetzen. Wie schon in einer früheren MedInfo-Ausgabe von Karl Groner geschildert [1], wäre folgendes Szenario zur Umgehung dieser Einschränkung im Fall der Lebens- und Invaliditätsversicherung denkbar: Anfänglich beantragt der Versicherungsinteressent eine Versicherung von mehr

als CHF 400 000.– resp. 40 000.–. Ein negatives präsymptomatisches Gentest-Resultat wird deklariert und darf gemäss GUMG von der Versicherungsgesellschaft verwendet werden. Die Gesellschaft erklärt, den Antrag zu Normalbedingungen anzunehmen. In der Folge reduziert der Antragsteller die Leistungen auf die von ihm gewünschte Höhe unter der Limite für das Nachforschungsverbot.

Noch fragwürdiger wird das entsprechende Szenario für einen pathologischen prädiktiven Gentest. Der Antragsteller deklariert im Antragsformular ein ungünstiges Testergebnis und reduziert nach Erhalt der risikogerechten Zusatzprämie die beantragten Leistungen unter CHF 400 000.– resp. CHF 40 000.–. Jetzt sind die Voraussetzungen von Artikel 27 nicht mehr erfüllt und der Risikoprüfer der Gesellschaft darf den pathologischen prädiktiven Gentest des ursprünglichen Antrags nicht mehr berücksichtigen. Er muss den Antrag mit einer Summe unterhalb der Limite für das Nachforschungsverbot wider besseres Wissen zu Normalbedingungen annehmen. Diese Szenarien illustrieren, weshalb es in der Privatversicherung

erlaubt sein sollte, die Erkenntnisse aus bekannten präsymptomatischen gentechnischen Untersuchungen unabhängig von der Höhe der Risikosumme für die Risikoprüfung zu verwenden.

Zum Funktionieren der Privatversicherung sollte Antiselektion vermieden werden und die Informationssymmetrie zwischen Antragsteller und Versicherung sollte so gut wie möglich gewährleistet sein. Nur so wird verhindert, dass sich Personen mit hohem Risiko einen ungerechtfertigt günstigen Versicherungsschutz zulasten des Versichertenkollektivs verschaffen. Die Familienanamnese hat mit der Einführung des GUMG an Bedeutung gewonnen. Im «Ärztlichen Untersuchungsbericht» Vorschlag des SVV wird folgende Formulierung empfohlen: *«Sind bei Ihren Eltern, Geschwistern, Grosseltern vor Alter 55 neurologische Störungen, Herzkrankheiten, Schlaganfall, Diabetes mellitus, Krebs oder Erbkrankheiten vorgekommen? Wenn ja: welche Krankheiten? In wie vielen Fällen?»*

Aus Datenschutzgründen wird nicht nach konkreten Personen gefragt. Die Familienanamnese fällt nicht unter die

im GUMG verwendete Definition von präsymptomatischen genetischen Untersuchungen. Die Frage nach der Familienanamnese ermöglicht es unter Einhaltung des Nachforschungsverbots, Antragsteller mit hereditärer Belastung zu erkennen und eine übermäßige Anti-selektion zu verhindern.

Das Prinzip der Informationssymmetrie zwischen Antragsteller und der Versicherungsgemeinschaft wird durch das GUMG in der Version von 2007 eingeschränkt. Da Antragsteller nur bei höheren Versicherungssummen die Ergebnisse von präsymptomatischen Gentests angeben müssen, ist es möglich, dass sich Antragsteller, die ihr erhöhtes Risiko kennen, sich zielgerichtet gegen dieses Risiko und dessen Folgen versichern.

2. Rolle der Gentests im Zeitalter der personalisierten Medizin

2.1. Die genetische Revolution und ihre Folgen

Mit den nüchternen Worten *«We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest»* haben

1953 Watson und Crick die Entdeckung der Struktur der Erbsubstanz in der Zeitschrift *Nature* angekündigt. 2001 verkündeten Bill Clinton und Tony Blair in simultanen Video-Presskonferenzen die Nahezu-Vollendung der ersten Karte des menschlichen Erbguts. Das gigantische internationale Sequenzierprojekt des menschlichen Genoms wurde 2003 als Meilenstein formell abgeschlossen und soll über 10 Jahre 30 Milliarden Dollar gekostet haben. Diese menschliche Genomkarte war eine Konsensus-Sequenz aus DNA-Beiträgen unterschiedlicher menschlicher Individuen. Es folgten Publikationen von Gesamt-Genom-Sequenzen einzelner Persönlichkeiten, scherzhaft auch «Narzissome» genannt, namentlich von Craig Venter, James D. Watson, Stephen Quake und Gordon Moore. Im Rahmen des *Personal Genome Projects* (PGP# 1-...1000) werden unter Leitung des Harvard-Genetiklers George Church (PGP-Proband #1) die Gesamt-Genome freiwilliger Individuen zusammen mit allen erhobenen medizinischen Daten auf dem Internet frei zugänglich publiziert und ausgewertet. Die Produktion dieser exponentiell wachsenden Datenmenge von individuellen Gesamt-Genomen war nur möglich

dank technologischem Fortschritt in der Sequenzierung von Nukleinsäuren. Jonathan Rothberg hat kürzlich mit der Erfindung eines Desktop-DNA-Sequenzierapparates (PGM für *Personal Genome Machine*, Firma Ion Torrent) eine weitere Etappe der Genetik-Revolution ausgelöst [2]. Motiviert durch die bei Geburt seines Sohnes Noah manifeste milde Form einer tuberösen Sklerose hatte er die innovative Idee, für den «*next generation sequencer*» polymerase Chemie, Nanotechnologie und einen Silikon-Chip zu kombinieren. Er verlässt die konventionelle Registrierung von G/A/T/C-assoziierten Farblabels mittels Kamera und nutzt mit einer pH-Messung die beim spezifischen Einbau von Basen freiwerdenden H⁺-Ionen als Signal. Durch massive parallele Sequenzierung in Nanovolumina kann die 50 000-Dollar-Maschine in zwei Stunden einen Durchlauf abschließen. Das persönliche Genom oder Exom kann heute innerhalb kürzester Zeit sequenziert werden.

2.2. Diagnostische und prädiktive Gentests im Zeitalter der personalisierten Medizin

Personalisierte Medizin bietet Patienten aufgrund von Gentests gezielte Vorsorge

und Therapie an. Dieser Quantensprung in der Gesundheitsversorgung ist das logische Resultat der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Gendiagnostik und molekularer Medizin. Beispiele der personalisierten Onkologie (gezielte Behandlung von typisierten Melanomen, nichtkleinzeller Lungenkarzinomen), der Pharmakogenetik (Genabhängige Clopidogrel-Aktivierung) aber auch personalisierter kardiovaskulärer Medizin (NT5E-Mutation und arterielle Verkalkung [3]) wurden kürzlich in einer Übersicht zur personalisierten Medizin in der Zeitschrift *Cell* zusammengefasst.

Zur Illustration von Gentests in diagnostischer *versus* prädiktiver Indikation erwähnen wir zwei Fallstudien, die auch in der Laienpresse publiziert wurden. Für die anschauliche und differenzierte Recherche und Darstellung wurden die jeweiligen Journalistinnen und Journalisten mit dem Pulitzer Preis 2008 respektive 2011 für «*explanatory reporting*» geehrt.

Das Beispiel einer diagnostisch verwendeten genetischen Untersuchung ist die Krankengeschichte des 4-jährigen Nicholas Volker, der seit dem Alter von

15 Monaten an einer schweren Morbus-Crohn-artigen entzündlichen Darm-erkrankung litt. Nach jahrelangem, unkontrolliertem Verlauf und mehreren Darmoperationen entschloss man sich für die Sequenzierung von Nicolas persönlichem Exom. Man identifizierte die krankmachende Mutation in einem X-chromosomal vererbten Inhibitor der Apoptose (programmierter Zelltod). Die verminderte Apoptose-Hemmung erklärte die entzündliche Darmerkrankung und sagte zusätzlich ein hohes Risiko für ein tödliches Haemophagozytose-Syndrom voraus. Der Patient erhielt aufgrund der Exom-Analyse ein allogenes Knochenmarkstransplantat und sein Zustand hat sich stark gebessert.

Ein Beispiel für die Verwendung eines prädiktiven Gentests zur Risikoanalyse wurde durch Amy Harmon in der New York Times mit sämtlichen ethischen Fragen und Dilemmas beschrieben und 2008 mit dem Pulitzer-Preis für «explanatory reporting» belohnt [6]. Erzählt und reflektiert wird die persönliche Anamnese und Familiengeschichte der Medizinerin Deborah Lindner, die sich wegen BRCA1-Mutation im Alter von 33 Jahren prophylaktisch beidseits die Brust ent-

fernen lässt. Frauen mit familiärem Brust- und Ovarialkarzinom infolge BRCA1- (*breast cancer*) oder BRCA2-Mutation können durch jährliche Brust-MRI-Untersuchungen risikogerechte Brustkrebs-Früherkennung betreiben, und sie stehen vor der schwierigen persönlichen Entscheidung, durch eine bilaterale Mastektomie und spätere Ovariectomie den Ausbruch der vererbten Krebsleiden zu verhindern. Der in der New York Times publizierte Stammbaum der Familie von Dr. Lindner verdeutlicht, dass sich die Familienmitglieder, die aufgrund des autosomal dominanten Erbganges 50% Risiko haben, die BRCA1-Mutation und das hohe Krebsrisiko geerbt zu haben, nicht alle für den Gentest, die Brust-MRI-Kontrollen und die prophylaktische Entfernung von beiden Brüsten und Ovarien entscheiden [7]. Es fehlt z. B. im Stammbaum auch Name und Foto eines nicht-getesteten Bruders einer nicht-getesteten Cousine, der wegen der «Gefahr von Diskriminierung aufgrund seines genetischen Risikos» anonym bleiben wollte.

Es ist in diesem Zusammenhang unumstritten, dass ein Versicherer nicht berechtigt sein soll, von Antragstellern die Durchführung einer präsymptomati-

schen genetischen Untersuchung zu verlangen. Antragsteller mit familiärem Risiko für Krebsleiden werden beim Nachweis risikogerechter Vorsorge oder nach prophylaktischer Mastektomie (BRCA1, BRCA2) oder prophylaktischer Colektomie (FAP) aufgrund vorhandener Statistiken versichert.

Leider gibt es die Gruppe schwerwiegender Erbkrankheiten, deren Erkrankungsrisiko durch einen prädiktiven Gentest vorausgesagt werden kann, für die aber heute keine vorbeugende Massnahme oder Behandlung möglich ist. Zu dieser Gruppe gehören Chorea Huntington, bestimmte Muskeldystrophien oder Morbus Alzheimer. Es ist zu hoffen, dass durch den Fortschritt der Medizin weitere Massnahmen zur Prävention und Therapie dieser Krankheitsgruppe entwickelt werden. Der Einsatz von präsymptomatischen Gentests wird nicht als sinnvoll betrachtet, wenn keine effektive Prävention oder Therapie für die Krankheit möglich ist. So werden zum Beispiel beim gesetzlich vorgeschriebenen Neugeborenen-Screening («Guthrie-Test») mittels Tandem-Massenspektrum-Analyse eine grössere Zahl pathologischer Metaboliten bestimmt, jedoch werden

nur jene vorausgesagten Krankheiten an die behandelnden Pädiater und die Eltern kommuniziert, für die es eine Prävention oder Behandlung gibt.

Zukünftige Fortschritte in der nicht-invasiven pränatalen Diagnostik anhand fetaler DNA im mütterlichen Plasma erlaubt zur Zeit die nicht-invasive Diagnose von fetalen Chromosomen-Anomalien, aber im Prinzip wurde schon gezeigt, dass mit der nicht-invasiven mütterlichen Blutentnahme das gesamte fetale Genom analysiert werden kann. In diesem Zusammenhang muss die gesetzliche Regelung der Präimplantationsdiagnostik, der Polkörperchen-Analyse und der pränatalen Diagnostik überdacht und aufeinander abgestimmt werden.

Die Zahl erhältlicher Gentests wächst stetig. Die meisten Gentests wurden zur Voraussage oder Diagnosesicherung genetisch verursachter Krankheiten entwickelt. Heute sind 2617 Gentests erhältlich [8]. Meilensteine sind die Gentests für Phenylketonurie (1963), BRCA (1991) und Hypertrophe Kardiomyopathie (2010). Einschränkend ist zu sagen, dass das kostenbewusste britische Gentest-Netzwerk (*UK Genetic Testing Net-*

work) zur Zeit nur 540 Gentests zulässt [9], das sind gerade 22 % der in den USA in der Praxis durchgeführten Gentests. Zunehmend kommen in Screening-Situationen mit signifikanter Vortest-Wahrscheinlichkeit Gentests für sehr seltene Krankheiten zum Einsatz. Zum Beispiel werden in mehr als der Hälfte von plötzlichen, zunächst ungeklärten Herztodesfällen junger Patienten hereditäre Arrhythmiesyndrome gefunden. Nur in der Minderzahl der aufgeklärten Fälle besteht eine strukturelle arrhythmogene Herzerkrankung, bei der Mehrzahl handelt es sich um ein primäres Arrhythmiesyndrom gefunden bei strukturell normalem Herz. Zur richtigen Diagnose führt bei den verstorbenen Indexpatienten oft nicht die Autopsie, sondern die ausführliche Familienanamnese und molekulargenetische Diagnostik. Der prädiktive Gentest unter den Familienmitgliedern erlaubt zum Beispiel die Prävention des plötzlichen Herztodes durch die risikogerechte Implantation eines Defibrillators.

2.3. Wie deterministisch sind prädiktive Gentests?

Ärzte und Patienten kennen die traditionelle Medizin als ein Wissen über Wahr-

scheinlichkeiten; Unsicherheit und Unbestimmtheit gehören seit jeher dazu. Die personalisierte Medizin kann mittels genetischer Informationen präzisere Voraussagen machen, aber es bleiben Wahrscheinlichkeitsangaben. Erkrankungsrisiken sind multifaktoriell bestimmt, abhängig von Genen und Umwelt. Bei der Chorea Huntington ist der genetische Einfluss sehr stark. Bei Entwicklung einer COPD ist der Einfluss des Rauchens überwiegend, aber die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung eines Emphysems wird zum Beispiel genetisch durch einen partiellen alpha-1-Antitrypsin-Mangel verstärkt. Unerwartete genetische Interaktionen variieren den Phänotyp innerhalb einer Familie. So braucht zum Beispiel ein Patient mit der lysosomalen Speicherkrankheit Morbus Fabry ein Nierentransplantat bereits im Alter von 18 Jahren statt mit 42 Jahren, dem mittleren Transplantationsalter der von Morbus Fabry betroffenen Familienmitglieder. Selbst der Phänotyp monogen bedingter Krankheiten wird durch eine Vielzahl zusätzlicher Faktoren bestimmt. Genetisch identische Zwillinge haben nicht nur aufgrund unterschiedlicher Umwelteinflüsse andere Krankheitsverläufe, sondern sie können sich in zunehmend

besser verstandenen epigenetischen Eigenschaften unterscheiden.

Fortschritte in der modernen Bildgebung und in der biochemischen Analytik ausserhalb der Nukleinsäuren erlauben es immer häufiger, auch ohne prädiktiven Gentest eine Erbkrankheit im präsymptomatischen Zustand zu diagnostizieren. So kann zum Beispiel die X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit Morbus Fabry im präklinischen Stadium nicht nur durch die genetische Untersuchung, sondern genauso gut durch Messung der reduzierten Enzymaktivität oder durch elektronenmikroskopischen Nachweis der charakteristischen lysosomalen Ablagerungen diagnostiziert und einer präventiven Enzymersatz-Therapie zugeführt werden.

Auch die personalisierte Medizin vermittelt also keineswegs eine deterministische Sicht. Die medizinische Risikoeinschätzung beruht auch bei der Berücksichtigung prädiktiver Gentestresultate auf stochastischen biometrischen Grössen, was dem ursprünglichen Versicherungsgedanken entspricht. Die neuen Entwicklungen der genom-basierten «personalisierten Medizin»

werden möglicherweise traditionelle Wertvorstellungen verändern und die Aufgabenteilung zwischen Solidargemeinschaft und Eigenverantwortung könnten sich verschieben. Die Integration der neuen medizinischen Verfahren und Produkte in das Gesundheitssystem bergen Chancen und Risiken. Das Kernanliegen der Gesetzgeber im Gebiet der Gentests und der personalisierten Medizin muss es sein, auf die Bedenken bezüglich «gläserner Mensch» zu reagieren, ohne die Chancen des biomedizinischen Fortschritts zu verbauen. Der Bereich medizinischer DNA-Analyse reicht von der pränatalen Diagnostik genetischer Störung bis hin zur Verwendung genetischer Tests im Versicherungsbereich. Ein Gengesetz soll einen Ausgleich zwischen Recht auf Wissen und auf Nichtwissen sowie das Recht auf informierte Selbstbestimmung sichern.

Quellenangaben

1. Karl Groner, Die praktischen Auswirkungen des GUMG im Versicherungsbereich, Medinfo Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, Genetische Untersuchungen beim Menschen 2006 / 1, Beilage der Schweizerischen Ärztezeitung, Nr. 26, 28. Juni 2008.
2. Matthew Herper. Gene Machine, Forbes Magazine, January 17, 2011.
3. Hilaire C. St.*NT5E* Mutations and arterial calcifications. N Engl J Med 2011;364:432–42.
4. Manolio T.A. and Eric D. Green E.D. Genomics reaches the clinic: From basic discoveries to clinical impact. DOI 10.1016/j.cell.2011.09.012.
5. Worthey E.A. et al.: Making a definitive diagnosis: Successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011 Mar;13(3):255–62.
6. <http://www.pulitzer.org/citation/2008-Explanatory-Reporting>
7. http://www.nytimes.com/imagepages/2007/09/15/health/20070916_GENE_FAM_GRAPH.html
8. GeneTests Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington, 1993–2012. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.genetests.org>.)
9. Available for new genetic tests introduced to NHS service from 2007. UK Genetic Testing Network, 2007. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/>.)

Tests génétiques dans l'évaluation du risque médical par les assureurs vie

Dr Urs Widmer

Senior Medical Officer, Swiss Re

Résumé

La révision prévue de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine donne l'occasion à l'auteur de traiter de la mise en pratique actuelle de la loi en ce qui concerne les autorisations et interdictions d'utiliser les résultats d'analyses génétiques dans l'évaluation du risque médical dans le cadre de l'assurance vie. Il discute ensuite de l'importance des analyses génomiques dans l'évaluation du risque à notre époque où la médecine personnalisée a déjà commencé à se développer, puis il met en question l'interdiction d'utiliser les résultats d'analyses génétiques déjà effectuées lorsqu'il s'agit d'assurances sur la vie jusqu'à 400 000 francs en cas de décès ou jusqu'à 40 000 francs de rente annuelle en cas d'invalidité, car elle limite l'application du principe de la symétrie d'information entre les postulants et la communauté des assurés. La médecine dite personnalisée basée sur le génome individuel entraînera éventuellement dans d'autres domaines de la santé une redéfinition de la répartition des tâches entre solidarité communautaire et responsabilité individuelle.

Cinq ans seulement après son entrée en vigueur, le Conseil fédéral a été chargé de la révision de la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH, 1^{er} avril 2007). La motion invoque pour raison le développement rapide des tests génétiques humains, les coûts toujours plus bas de telles analyses et la protection de la population dans un domaine sensible menacé par un marché Internet croissant et incontrôlé. Aujourd'hui, il est facile de se faire un frottis de la joue et de l'envoyer à l'étranger pour une analyse génétique, par ex. via **www.23andMe.com**. Ces examens peuvent concerner des pathologies présentes ou potentielles ou apporter des réponses aux questions d'hérédité ou de généalogie. Les tests génétiques prédictifs avec évaluation quantitative des risques individuels de maladie posent des problèmes épineux au niveau de la bioéthique. La personne concernée devrait se faire conseiller par un spécialiste pour mieux pouvoir estimer les résultats et aussi les limites de ces tests. Le conseil devrait si possible traiter de mesures appropriées de prévention, des questions touchant au planning familial et contribuer à une meilleure gestion personnelle du nouveau savoir géné-

tique. Internet, la protection de la personnalité, un conseil adéquat sur la génétique humaine ainsi que les coûts et les stratégies d'information pour la population sont au centre de la révision de la loi. Pour les assureurs vie, c'est l'occasion de tirer un bilan sur la mise en pratique actuelle de la LAHG dans le cadre de l'assurance privée et sur la place prise par les analyses génétiques humaines dans l'évaluation du risque en rapport avec la médecine personnalisée qui est de plus en plus d'actualité. Dans la médecine moléculaire, les décisions en matière de prévention et de traitement se basent d'ores et déjà sur la connaissance du génome, comme on peut l'observer en oncologie et en pharmacogénétique.

1. Tests génétiques: la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH 2007)

À la différence des assurances sociales où en raison du subventionnement croisé entre les personnes à bas risque et à haut risque les personnes assurées ne sont pas soumises à un examen médical, l'assurance vie privée s'appuie sur un tel examen, car elle calcule ses primes en fonction du risque. Comme l'assu-

rance privée n'est pas obligatoire, l'assureur pour le calcul de la prime doit connaître le risque et pouvoir l'évaluer.

La LAHG distingue plusieurs catégories de tests génétiques et leur utilisation par les assureurs vie :

- 1) Les tests génétiques diagnostiques sont autorisés et il est permis de s'informer de leurs résultats.
- 2) L'accès aux résultats d'une analyse génétique présymptomatique déjà effectuée n'est possible qu'au-delà d'une certaine somme d'assurance (en cas de décès, supérieure à 400 000 francs; en cas d'invalidité, supérieure à 40 000 francs de rente annuelle) et en respectant un protocole défini.
- 3) L'utilisation d'analyses génétiques prénatales n'est en principe pas autorisée.

Le diagnostic d'une maladie héréditaire ou d'une prédisposition établi sur la base de symptômes ou l'anamnèse familiale n'est pas une analyse génétique au sens de la loi. Un même test génétique peut en général être utilisé et considéré comme test présymptomatique ou dia-

gnostique : cela dépend précisément du moment où il a été effectué. La loi autorise l'accès aux résultats de tests génétiques diagnostiques qui ont donc été effectués en vue de découvrir la cause d'une maladie déjà présente. L'accès fort limité aux résultats pour les assureurs ne concerne que l'analyse génétique présymptomatique en raison de son caractère très sensible du point de vue de la protection de la personnalité.

L'établissement d'une analyse génétique est le plus souvent due à la crainte qu'un proposant soit un jour affecté d'une maladie héréditaire présente dans la parenté au premier degré.

1.1. Distinction entre l'interdiction d'exiger une analyse et l'interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée

« Une institution d'assurance ne peut exiger préalablement à l'établissement d'un rapport d'assurance une analyse génétique présymptomatique ou une analyse génétique prénatale. » (LAHG, art. 26, Interdiction d'exiger une analyse). Les sociétés d'assurance n'ont jamais eu l'intention de pratiquer un dépistage à l'aide de tests génétiques

présymptomatiques en vue d'une meilleure sélection des risques. Aucune des parties impliquée n'a effectivement critiqué ces dispositions légales lors de la procédure de consultation, car le consensus est unanime : les assureurs ne sauraient exiger de tests génétiques présymptomatiques (tels que le test pour la chorée de Huntington par exemple).

« Une institution d'assurance ne peut exiger du preneur d'assurance les résultats d'une analyse génétique présymptomatique, d'une analyse génétique prénatale ou d'une analyse visant à établir un planning familial qui ont déjà été effectuées, ni utiliser les résultats de telles analyses, lorsqu'il s'agit :

a-c ...

d. des assurances sur la vie portant sur une somme d'assurance de 400 000 francs au plus;

e. des assurances-invalidité facultatives allouant une rente annuelle de 40 000 francs au plus.»

(LAHG, art. 27, Interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée)

Excepté les cas prévus par l'article 27, let. d et e (somme d'assurance vie supé-

rieure à 400 000 francs ou rente invalidité annuelle supérieure à 40 000 francs), il n'est donc pas autorisé dans l'assurance de personnes de s'informer des résultats d'analyses génétiques déjà effectuées, mais cette interdiction ne concerne ni les tests génétiques *diagnostiques*, ni l'anamnèse familiale. Notons également la disposition interdisant l'utilisation des résultats de tests génétiques présymptomatiques effectués par erreur ou sur demande du patient. Le législateur voulait éviter que le proposant puisse essayer d'obtenir une prime plus avantageuse au moyen d'un test génétique négatif. La maladie polykystique rénale autosomale dominante (ADPKD) peut servir de cas de figure : le père d'une jeune personne désirant s'assurer a subi une transplantation rénale à l'âge de 50 ans en raison d'une maladie polykystique des reins. Le risque pour l'enfant d'être affecté par cette maladie à la naissance est de 50 %, mais il diminue chaque année jusqu'à l'âge de 30 ans environ pour devenir pratiquement nul : aucun kyste rénal n'est alors décelé au moyen d'un examen moderne d'imagerie médicale. Un test génétique ADPKD négatif effectué à la naissance, voire avant la naissance déjà,

permet en revanche d'exclure avec certitude la présence de cette maladie et donc l'apparition de symptômes chez une personne à risque.

Selon le type d'assurance et sa durée, l'assureur n'accepte la proposition d'une telle personne à risque qu'avec une surprime ou avec réserves, ou même la refusera. Mais si le proposant est en mesure de présenter un test prouvant qu'il n'est pas porteur de la mutation pouvant engendrer la maladie, il n'y aurait plus de raison de ne pas accepter sa proposition aux conditions normales. Mais selon l'article 27, al. 1 de la LAHG, l'assureur ne peut pas prendre en compte un résultat négatif d'un test génétique présymptomatique. Dans un tel cas ou dans des cas similaires, une telle disposition légale est irréaliste et guère applicable. Dans un précédent bulletin Infoméd, Karl Groner a déjà décrit le scénario suivant pour contourner cette restriction dans le cas de l'assurance vie et de l'assurance-invalidité [1]. Le proposant fait d'abord la demande d'une assurance de plus de 400 000 francs en cas de décès ou de plus de 40 000 francs en cas d'invalidité. Il présente ensuite le test présymptomatique négatif dont l'utilisation

par l'assureur est dans ce cas prévue par la loi. La proposition est acceptée aux conditions normales. Le proposant demande enfin une réduction des prestations assurées au montant souhaité qui n'aurait pas permis l'utilisation des résultats à son avantage.

Le caractère paradoxal de la situation est encore plus frappant pour un test génétique prédictif d'une maladie. Un proposant désirant s'assurer au-dessus des limites de 400 000 francs ou de 40 000 francs présente le résultat défavorable d'une analyse génétique. L'assureur accepte la proposition mais avec une surprime conforme au risque. Le proposant demande alors une réduction des prestations au-dessous de ces limites avec pour effet que l'assureur en vertu de l'art. 27 n'est plus autorisé à prendre en compte le résultat défavorable du test présenté avec la première proposition et doit accepter la nouvelle proposition aux conditions normales tout en sachant qu'elles ne sont pas remplies. Ces exemples montrent bien pourquoi les assurances privées devraient pouvoir évaluer le risque en utilisant les résultats d'analyses génétiques pré-symptomatiques dont il a la connais-

sance indépendamment du montant de la somme d'assurance.

Pour un bon fonctionnement de l'assurance privée, l'antisélection devrait être évitée et la symétrie d'information entre le proposant et l'assureur devrait être garantie autant que possible. C'est le seul moyen d'empêcher que des personnes à haut risque profitent d'une protection d'assurance à des conditions trop avantageuses par rapport au risque qu'elles représentent pour la communauté des assurés, et donc à la charge de celle-ci. L'anamnèse familiale a gagné en importance depuis l'entrée en vigueur de la LAHG. L'ASA propose la formulation suivante pour le Rapport de l'examen médical : *« Est-ce que chez vos parents, frères et sœurs, grands-parents, des troubles neurologiques, maladies cardiaques, attaques cérébrales, diabète sucrés, cancers ou maladies héréditaires sont apparus avant l'âge de 55 ans ? Si oui : Quelles maladies ? Chez combien de personnes ? »*

La protection des données ne permet de s'informer de quelles personnes il s'agit. L'anamnèse familiale n'entre pas dans la définition des analyses géné-

tiques présymptomatiques définie par la LAHG. Elle permet tout en respectant l'interdiction d'exiger ou d'utiliser les résultats d'une analyse déjà effectuée de reconnaître les proposants avec antécédents familiaux à risque et d'empêcher une antisélection excessive.

La LAHG dans sa version de 2007 limite l'application du principe de la symétrie d'information entre le proposant et la communauté des assurés. Comme les résultats d'un test génétique présymptomatique doivent être déclarés pour une somme d'assurance élevée, il est possible pour une personne se sachant soumise à un risque accru de s'assurer exactement contre ce risque et ses conséquences.

2. Rôle des tests génétiques à l'ère de la médecine personnalisée

2.1. La révolution génétique et ses conséquences

« *We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA). This structure has novel features which are of considerable biological interest* » : c'est par ces mots sobres que Watson et Crick annonçaient en 1953 la décou-

verte de la structure du support matériel de l'hérédité dans la revue *Nature*. En 2001, Bill Clinton et Tony Blair faisaient part dans des vidéoconférences de presse simultanées le quasi-achèvement de la première carte du génome humain. Étape cruciale du développement de la génétique humaine, le gigantesque projet international de séquençage du génome humain s'est formellement achevé en 2003 et aurait coûté 30 milliards de dollars sur une période de plus de 10 ans. Cette carte génomique humaine était une séquence consensus provenant de l'ADN de différents individus. Elle faisait suite à la publication de séquences de l'ensemble du génome de certaines personnalités, également baptisées « narcissome » par plaisanterie, en particulier de Craig Venter, James D. Watson, Stephen Quake et Gordon Moore. Dans le cadre du *Personal Genome Projects* (PGP# 1...1000), sous la houlette du généticien de Harvard George Church (PGP Proband #1), l'ensemble du génome de volontaires a été publié en libre accès et exploité sur internet conjointement avec toutes les données médicales recueillies. Il faut savoir que la production de ces quantités de données exponentiellement crois-

santes du génome complet d'individus n'a été rendue possible que grâce à des progrès technologiques dans le séquençage des acides nucléiques. Avec la mise au point récente d'un modèle de bureau (desktop) d'un appareil de séquençage de l'ADN (PGM pour *Personal Genome Machine*, de l'entreprise Ion Torrent), Jonathan Rothberg a inauguré une nouvelle étape de la révolution génétique [2]. Motivé par la présence à la naissance chez son fils Noah d'une forme modérée manifeste de sclérose tubéreuse de Bourneville, il a eu l'idée innovante de combiner « pour la prochaine génération de séquenceurs » la chimie des polymérases, les nanotechnologies et une puce de silicone. Délaissant l'enregistrement conventionnel des signaux colorés associés aux bases G,A,T,C à l'aide d'une caméra, il s'est servi comme signal de la libération des ions H⁺ (mesurés à l'aide d'un pH-mètre) survenant lors de l'incorporation spécifique des nucléotides. Grâce au séquençage parallèle massif dans des nanovolumes, cette machine à 50 000 \$ peut effectuer un cycle complet en deux heures. Un génome personnel ou un exome peuvent être obtenus aujourd'hui de manière rapide.

2.2. Tests génétiques diagnostiques et prédictifs à l'ère de la médecine personnalisée

Sur la base de tests génétiques, la médecine personnalisée propose aux patients une prévention et des traitements ciblés. Ce saut quantique dans le domaine de la santé est le résultat logique du développement continu du diagnostic génétique et de la médecine moléculaire. Les exemples de l'oncologie personnalisée (traitement ciblé de mélanomes dont le typage génétique a été effectué, de carcinomes pulmonaires non à petites cellules), de la pharmacogénétique (activation gène-dépendante du clopidogrel), mais aussi de la médecine cardiovasculaire personnalisée (mutation *NT5E* et calcifications artérielles {3}) ont récemment fait l'objet d'une synthèse sur la médecine personnalisée dans la revue *Cell*.

Pour illustrer les tests génétiques dans leur indication diagnostique versus prédictive, nous citerons deux études de cas qui ont été également publiées dans la presse non spécialisée. Pour leurs recherches et leur description claire et nuancée, leurs auteurs – des journalistes du *Milwaukee Journal Sentinel* et

du *New York Times* respectivement - ont été récompensés par le prix Pulitzer en 2011 et en 2008 dans la catégorie « *Explanatory reporting* ».

L'exemple d'un examen génétique employé à des fins diagnostiques est l'histoire d'un enfant de 4 ans, Nickolas Volker, qui souffrait depuis l'âge de 15 mois d'une maladie inflammatoire grave de l'intestin (ressemblant à une maladie de Crohn). Après une évolution non contrôlée pendant quelques années et plusieurs opérations des intestins, les médecins se décident à séquencer l'exome de Nicolas. On finit alors par identifier la mutation responsable de la pathologie, qui touchait un inhibiteur de l'apoptose (mort cellulaire programmée) hérité de la mère et situé sur le chromosome X. La diminution de l'inhibition de l'apoptose expliquait l'inflammation intestinale et prédisait par ailleurs un risque élevé de syndrome hémophagocytaire fatal. Sur la base de l'analyse de l'exome, le patient reçut finalement une greffe de moelle osseuse allogénique et son état s'améliora nettement.

L'exemple d'une utilisation d'un test génétique prédictif pour l'analyse de risque

a été décrit, avec l'ensemble des questions et dilemmes éthiques que cela soulève, dans le *New York Times* par Amy Harmon qui s'est vue pour cela décerner le prix Pulitzer 2008 [6]. Ses articles relatent et discutent l'anamnèse personnelle et l'histoire familiale d'une femme médecin, Deborah Lindner, qui, en raison d'une mutation BRCA1, décide, à l'âge de 33 ans, de subir une ablation prophylactique des deux seins. Les femmes ayant dans leur famille des cas de carcinome mammaire ou ovarien dû à une mutation BRCA1 (*breast cancer gene 1*) ou BRCA2 peuvent, grâce à une IRM mammaire annuelle, bénéficier d'une détection précoce du cancer du sein en fonction du risque; elles se trouvent alors placées devant une décision personnelle difficile, à savoir prévenir la survenue du cancer héréditaire en subissant d'abord une mastectomie bilatérale et ultérieurement une ovariectomie bilatérale. L'arbre généalogique de la famille du Dr Lindner publié dans le *New York Times* montre clairement que les membres de la famille qui, compte tenu de la transmission autosomique dominante, ont un risque de 50% d'avoir hérité la mutation BRCA1 et un risque élevé de cancer, ne se sont pas

tous décidés pour un test génétique, des contrôles par IRM mammaire et une ablation prophylactique des deux seins et des deux ovaires[7]. Il manque notamment à cet arbre généalogique le nom et la photo du frère (qui ne s'est pas fait tester pour le gène) d'une cousine (qui ne s'est pas non plus fait tester), ayant souhaité rester anonyme en raison du « danger de discrimination basé sur son risque génétique ».

Dans ce contexte, il est incontesté qu'un assureur ne doit pas être autorisé à exiger des proposant (les futurs preneurs d'assurance) la réalisation d'un examen génétique présymptomatique. Les proposant avec un risque familial de cancer seront assurés sur la base des statistiques existantes s'ils peuvent apporter la preuve qu'ils bénéficient d'une prévention appropriée au risque, ou après une mastectomie (BRCA1, BRCA2) ou une colectomie (FAP) prophylactiques.

Il existe malheureusement un groupe d'affections héréditaires graves pour lesquelles le risque de tomber malade peut être prédit par un test génétique prédictif, mais pour lesquelles on ne dis-

pose actuellement pas de mesures préventives ou de traitement curatif. Font notamment partie de ce groupe la chorée de Huntington, certaines myodystrophies ou encore la maladie d'Alzheimer. Il faut espérer que les progrès de la médecine permettront de mettre au point des mesures efficaces de prévention et de traitement de ce type d'affections. Le recours à des tests génétiques présymptomatiques n'est pas considéré comme acceptable lorsqu'il n'existe pas de méthode efficace de prévention ou de traitement de la maladie. C'est ainsi que le dépistage légalement obligatoire chez les nouveau-nés (« test de Guthrie ») au moyen d'une analyse par spectrométrie de masse en tandem permet de tester un grand nombre de métabolites pathologiques; cependant, seules sont communiquées aux pédiatres traitants et aux parents les maladies prédites pour lesquelles on dispose d'un moyen de prévention ou d'un traitement.

Le diagnostic non invasif des anomalies chromosomiques fœtales permet actuellement de réaliser des progrès dans le diagnostic prénatal non invasif grâce à la détection de l'ADN fœtal dans le

plasma maternel, mais en principe il a déjà été montré qu'il est possible d'analyser intégralement le génome fœtal au moyen d'une prise de sang non invasive chez la mère. Dans ce contexte, il importe de repenser et d'harmoniser les dispositions légales concernant le diagnostic préimplantatoire, l'analyse des globules polaires et le diagnostic prénatal.

Le nombre des tests génétiques disponibles augmente sans cesse. La plupart des tests génétiques ont été développés pour prédire ou diagnostiquer avec certitude les maladies d'origine génétique. Aujourd'hui, on trouve 2617 tests génétiques en vente sur le marché [8]. Les grandes étapes de ce développement ont été symbolisées par la mise au point des tests génétiques pour la phénylcétonurie (1963), les gènes BRCA (1991) et la cardiomyopathie hypertrophique (2010). Signalons toutefois que le très regardant réseau britannique Gentest (*UK Genetic Testing Network*) n'autorise actuellement que 540 tests génétiques [9], soit exactement 22 % des tests génétiques réalisés en pratique aux États-Unis. Dans les situations de dépistage, on a de plus en plus recours à des tests génétiques pour des maladies très rares

quand la probabilité prêtes est significative. C'est ainsi que dans plus de la moitié des cas de mort subite d'origine cardiaque d'abord inexpliquée chez des patients jeunes, on trouve des syndromes d'arythmie héréditaire. Cependant, ce n'est que dans la minorité des cas élucidés qu'on identifie une pathologie cardiaque arythmogène structurale ; dans la plupart des cas, il s'agit d'un syndrome d'arythmie primaire retrouvé sur un cœur structurellement normal. Ce n'est souvent pas l'autopsie qui conduit au bon diagnostic chez les probants décédés, mais une anamnèse familiale détaillée et un diagnostic de génétique moléculaire. Un test génétique prédictif parmi les membres d'une famille permet par exemple de prévenir une mort cardiaque subite par l'implantation d'un défibrillateur (en fonction du risque présenté).

2.3. Dans quelle mesure les tests génétiques prédictifs sont-ils déterministes?

Médecins et patients connaissent la médecine classique en tant que discipline raisonnant en termes de probabilité ; l'incertitude et l'indétermination en font partie depuis toujours. Grâce aux informations génétiques, la médecine per-

sonnalisée peut faire des prédictions plus précises, mais les événements conservent un certain caractère aléatoire. On sait que les risques des maladies sont multifactoriels et dépendent à la fois des gènes et de l'environnement. L'influence génétique est ainsi très forte dans la chorée de Huntington. D'un autre côté, l'effet du tabac est prépondérant dans l'évolution d'une COPD, mais la probabilité de développement d'un emphysème est par exemple génétiquement renforcée par un déficit partiel en alpha-1 antitrypsine. Des interactions génétiques inattendues sont par ailleurs responsables de variations du phénotype au sein d'une famille. C'est ainsi notamment qu'un patient atteint de la maladie de Fabry – une maladie de surcharge lysosomale – peut nécessiter une greffe rénale à l'âge de 18 ans au lieu de 42 ans, l'âge moyen d'une greffe pour les membres de la famille souffrant de cette affection. Même le phénotype des maladies monogéniques est déterminé par une multitude de facteurs additionnels. Quant aux jumeaux monozygotes (génétiquement identiques), une même maladie peut non seulement évoluer différemment chez eux en raison de l'effet de divers facteurs environnementaux,

mais ils peuvent différer du fait de caractères épigénétiques (de mieux en mieux compris aujourd'hui).

Les progrès réalisés en matière d'imagerie médicale et d'analyses biochimiques (en dehors des acides nucléiques) permettent de plus en plus souvent, même en l'absence de test génétique prédictif, de diagnostiquer une maladie héréditaire à un stade pré-symptomatique. C'est ainsi qu'une maladie de surcharge lysosomale héréditaire liée au chromosome X telle que la maladie de Fabry peut être diagnostiquée à un stade préclinique non seulement par un examen génétique, mais tout aussi bien par la mesure de l'activité enzymatique (réduite) ou par la mise en évidence en microscopie électronique des dépôts lysosomaux caractéristiques, et qu'il est ensuite possible d'adresser la personne atteinte à un spécialiste pour instaurer une enzymothérapie substitutive à titre préventif.

La médecine personnalisée ne se veut donc en aucun cas déterministe. Lorsque des résultats de tests génétiques prédictifs sont pris en compte, l'évaluation du risque médical se base aussi sur des

données biométriques stochastiques, ce qui correspond au principe de l'assurance. Les développements actuels de la médecine dite personnalisée basée sur le génome vont peut-être modifier notre échelle de valeurs traditionnelle et il se peut que la répartition des obligations entre solidarité communautaire et responsabilité individuelle évolue aussi. L'intégration des nouveaux processus et produits médicaux créent et des chances et des risques. L'objectif principal du législateur dans le domaine de l'analyse génétique et de la médecine personnalisée doit être de réagir face aux craintes devant l'« être humain transparent » sans barrer la route au progrès biomédical. Le domaine de l'analyse de l'ADN s'étend sur le plan médical du diagnostic prénatal de maladies héréditaires jusqu'à l'utilisation de tests génétiques dans le cadre de l'assurance. Une loi sur l'analyse génétique doit établir un équilibre entre droit de savoir et de ne pas savoir ainsi qu'assurer le droit à la libre disposition de soi-même en connaissance de cause.

Références

1. Karl Groner, Die praktischen Auswirkungen des GUMG im Versicherungsbereich, Medinfo Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, Genetische Untersuchungen beim Menschen 2006/1, Beilage der Schweizerischen Ärztezeitung, Nr. 26, 28. Juni 2008.
2. Matthew Herper. Gene Machine, Forbes Magazine, January 17, 2011.
3. Hilaire C. St.NT5E Mutations and arterial calcifications. N Engl J Med 2011;364:432-42.
4. Manolio T.A. and Eric D. Green E.D. Genomics reaches the clinic: From basic discoveries to clinical impact. DOI 10.1016/j.cell.2011.09.012.
5. Worthey E.A. et al.: Making a definitive diagnosis: Successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. Genet Med. 2011 Mar;13(3):255-62.
6. <http://www.pulitzer.org/citation/2008-Explanatory-Reporting>
7. http://www.nytimes.com/imagepages/2007/09/15/health/20070916_GENE_FAM_GRAPH.html
8. GeneTests Medical Genetics Information Resource. Copyright, University of Washington, 1993–2012. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.genetests.org>.)
9. Available for new genetic tests introduced to NHS service from 2007. UK Genetic Testing Network, 2007. (Accessed 8 June, 2012, at <http://www.ukgtn.nhs.uk/gtn/>.)

Datenschutz durch Antiselektion – rechtliche Aspekte des GUMG

Rechtsanwalt **Andreas Glaser** ist als Head Life Contract Wordings bei Partner Re in Zürich beschäftigt. Der Autor gibt in dem Beitrag seine persönliche Auffassung wieder.

Résumé

En 2004, le législateur suisse a réglé dans la loi fédérale sur l'analyse génétique humaine (LAGH) les droits et obligations en ce qui concerne les analyses génétiques et leurs résultats. Cette loi interdit aux assureurs vie de prendre en compte les résultats existants et par là-même connus des tests génétiques dits présymptomatiques dans l'évaluation du risque. Vu les progrès constants de la médecine et le développement des analyses génétiques, il est temps de rediscuter le sens de telles mesures restrictives et d'examiner si des limites, et s'il y a lieu quelles limites, dans l'utilisation des informations génétiques sont appropriées, pertinentes et nécessaires, et ce, en tenant compte en particulier des exigences des droits fondamentaux inscrits dans la Constitution fédérale suisse. Si l'on met en regard les droits fondamentaux des postulants concernés et ceux des personnes assurées dans la communauté d'assurance, il devient

clair que la législation actuelle ne convainc pas et que la loi révisée devra permettre aux assureurs de prendre en compte les résultats d'analyses génétiques présymptomatiques dont l'existence est connue.

Zusammenfassung

Mit dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) hat der schweizerische Gesetzgeber im Jahre 2004 umfassend die Rechte und Pflichten bei genetischen Untersuchungen und den daraus gewonnenen Ergebnissen reguliert. Gerade für Lebensversicherer wurde es durch dieses Gesetz verhindert, die aus sog. präsymptomatischen Gentests gewonnenen und damit bekannten Erkenntnisse bei der Risikoeinschätzung zu verwenden. Der medizinische Fortschritt schreitet weiter voran und die Testungen im genetischen Bereich nehmen zu. Daher ist es an der Zeit, erneut über den Sinn solcher restriktiver Massnahmen nachzudenken und zu überprüfen, ob und welche Einschränkungen bei der Verwertung genetischer Informationen erforderlich, sinnvoll und geboten sind. Dabei sind insbesondere auch die Anforderungen der Grundrechte in der schweizerischen Bundesverfas-

sung zu beachten. Wägt man die Grundrechte der betroffenen Antragsteller gegen die der im Versicherungskollektiv versicherten Personen und der Versicherungsunternehmen ab, stellt man fest, dass die aktuelle gesetzliche Regelung nicht überzeugen kann. Eine Gesetzesänderung scheint geboten, die es ermöglicht, die Erkenntnisse aus bekannten präsymptomatischen gentechnischen Untersuchungen für Versicherer nutzbar zu machen.

Grundsatz im Gesetz über den Versicherungsvertrag: Die Anzeigepflicht beim Vertragsabschluss

Anders als in der Sozialversicherung, bei der eine Umverteilung von Personen mit niedrigerem Risiko zugunsten der Personen mit hohem Risiko erfolgt, teilweise auch subventioniert durch die öffentliche Hand (also die Steuerzahler), erfordert die private Lebensversicherung eine risikoadäquate Prämienberechnung. Diese risikoadäquate Berechnung setzt voraus, dass der Versicherer das Risiko umfassend kennt und damit einschätzen kann. Daher verpflichtet Art. 4 Abs. 1 des Gesetzes über den Versicherungsvertrag (VVG) den Antragssteller, alle für die Gefahr erheblichen Tatsachen mitzuteilen,

sofern sie bei Vertragsschluss bekannt sind oder hätten sein müssen. Dabei gelten solche Informationen als erheblich, die den Entschluss des Versicherers beeinflussen, den Vertrag überhaupt oder zu den vereinbarten Bedingungen abzuschließen. Als Gefahrstatsachen werden solche Informationen vermutet, nach denen der Versicherer ausdrücklich und in schriftlicher Form gefragt hat. Grundsätzlich ist daher jeder Antragsteller verpflichtet, dem Versicherer vor Vertragsschluss alle zu diesem Zeitpunkt bekannten gefahrerheblichen Informationen zu offenbaren.

Art. 4 VVG Anzeigepflicht beim Vertragsabschluss

a. Im allgemeinen

¹Der Antragsteller hat dem Versicherer an Hand eines Fragebogens oder auf sonstiges schriftliches Befragen alle für die Beurteilung der Gefahr erheblichen Tatsachen, soweit und so wie sie ihm beim Vertragsabschlusse bekannt sind oder bekannt sein müssen, schriftlich mitzuteilen.

² Erheblich sind diejenigen Gefahrstatsachen, die geeignet sind, auf den Entschluss des Versicherers, den Vertrag überhaupt oder zu den vereinbarten Bedingungen abzuschliessen, einen Einfluss auszuüben.

³ Die Gefahrstatsachen, auf welche die schriftlichen Fragen des Versicherers in bestimmter, unzweideutiger Fassung gerichtet sind, werden als erheblich vermutet.

Verletzt der Antragsteller diese Verpflichtung und verschweigt dem Versicherer Gefahrstatsachen, kann der Versicherer den Vertrag beenden und leistungsfrei sein (vgl. Art. 6 VVG).

Hintergrund dieser Bestimmungen (Art. 4 und 6 VVG) ist es, eine Antiselektion in der Versicherung zu vermeiden und die sog. Informationssymmetrie zwischen den Vertragsparteien zu gewährleisten. Es wird damit verhindert, dass sich Personen mit hohen Risiken einen ungerechtfertigten, günstigen Versicherungsschutz zulasten des Versichertenkollektivs verschaffen. Im Rahmen

seiner Risikoprüfung kann der Versicherer auf der Grundlage dieser Informationen des Antragstellers entscheiden, ob und zu welchen Bedingungen er den jeweiligen Versicherungsvertrag annimmt.

Das Ende der Informationssymmetrie: das GUMG

Mit dem Inkrafttreten des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) wurde das seit dem 2. April 1908 bestehende und kodifizierte Grundprinzip der Informationssymmetrie zwischen Antragsteller und der Versichertengemeinschaft eingeschränkt. Antragsteller eines Versicherungsvertrages müssen seitdem nicht mehr umfassend zu ihnen bekannten und für den Versicherer bedeutsamen Gefahrstatsachen Auskunft geben. Da Antragsteller nur sehr eingeschränkt die Ergebnisse von sog. präsymptomatischen Tests offenbaren müssen, ist es daher möglich, dass sich Antragsteller, die Kenntnis von einer Prädisposition für ein bestimmtes Risiko haben, zielgerichtet gegen dieses Risiko und dessen Folgen versichern. Die Gründe hierfür können als sehr dürftig bezeichnet werden. Hierzu jedoch im Einzelnen:

Das GUMG: Struktur, Inhalt und Regelungen für die Lebensversicherung

Im GUMG werden zunächst in Art. 3 die relevanten Begriffe definiert. Präsymptomatische genetische Untersuchungen sind danach solche genetischen Untersuchungen, die darauf zielen, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu erkennen. Nach Art. 6 wird sodann klargestellt, dass jeder das Recht hat, keine Kenntnis über sein Erbgut zu haben.

Art. 3 GUMG – Begriffe

In diesem Gesetz bedeuten:

a. ...

d. präsymptomatische genetische Untersuchungen: genetische Untersuchungen mit dem Ziel, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu erkennen, mit Ausnahme der Untersuchungen, die ausschliesslich zur Abklärung der Wirkungen einer geplanten Therapie dienen;

Art. 6 GUMG – Recht auf Nichtwissen

Jede Person hat das Recht, die Kenntnisnahme von Informationen über ihr Erbgut zu verweigern; Artikel 18 Absatz 2 bleibt vorbehalten.

Die für die Versicherungsbranche zentralen Vorschriften folgen in Art. 26 und 27. Zunächst stellt Art. 26 in Fortschreibung des Art. 6 fest, dass Versicherungseinrichtungen weder pränatale noch präsymptomatische Untersuchungen von Antragstellern verlangen dürfen. Das Versicherungsunternehmen darf also von einem Antragsteller nicht verlangen, dass sich dieser einem genetischen Test unterzieht, der darauf gerichtet ist, Krankheitsveranlagungen vor dem Auftreten klinischer Symptome zu erkennen. Art. 27 verbietet sodann die Nachforschung in Bezug auf Ergebnisse von früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen. Solche Tests dürfen nur bei einer Lebensversicherungssumme von über CHF 400 000.– bewertet werden; bei der Invaliditätsversicherung gilt eine Jahresrente von mehr als CHF 40 000.–, wobei Art. 28 weitere Voraussetzungen hierfür konstatiert.

Art. 26 GUMG – Untersuchungsverbot

Versicherungseinrichtungen dürfen als Voraussetzung für die Begründung eines Versicherungsverhältnisses weder präsymptomatische noch pränatale genetische Untersuchungen verlangen.

Art. 27 GUMG – Nachforschungsverbot

¹ Versicherungseinrichtungen dürfen von der antragstellenden Person bei folgenden Versicherungen weder die Offenlegung von Ergebnissen aus früheren präsymptomatischen oder pränatalen genetischen Untersuchungen oder Untersuchungen zur Familienplanung verlangen noch solche Ergebnisse verwerten:

a. Versicherungen, auf die das Bundesgesetz vom 6. Oktober 2001 über den Allgemeinen Teil des Sozialversicherungsrechts ganz oder teilweise anwendbar ist;

b. berufliche Vorsorge im obligatorischen und im überobligatorischen Bereich;

c. Versicherungen betreffend die Lohnfortzahlungspflicht im Krankheitsfall oder bei Mutterschaft;

d. Lebensversicherungen mit einer Versicherungssumme von höchstens 400 000 Franken;

e. freiwillige Invaliditätsversicherungen mit einer Jahresrente von höchstens 40 000 Franken.

² Schliesst eine Person mehrere Lebens- oder Invaliditätsversicherungen ab, so darf der Höchstbetrag nach Absatz 1 Buchstabe d oder e nur einmal ausgeschöpft werden. Die antragstellende Person muss der Versicherungseinrichtung die entsprechenden Auskünfte erteilen.

Rechtlich zulässig: Ergebnisse diagnostischer genetischer Tests

Bis zum heutigen Tage werden die meisten Gentests für diagnostische Zwecke eingesetzt, also in solchen Fällen, in denen klinisch auffällige Symptome vorhanden sind, die auf eine Erkrankung mit genetischer Ursache hindeuten. Der

Gentest dient somit der Abklärung der Krankheitsursache.

Bedingt rechtlich zulässig: Ergebnisse präsymptomatischer genetischer Tests

Der weitaus kleinere Teil der genetischen Tests wird für die präsymptomatische Diagnostik eingesetzt, also in Fällen, in denen der Patient noch keine klinisch relevanten Symptome aufweist. Diese Tests sind jedoch nur dann sinnvoll, wenn vorbeugende Massnahmen ergriffen werden können, weshalb diese Tests aktuell nur eine geringe Bedeutung gewinnen. Dies wird sich jedoch dann ändern, wenn durch den Fortschritt der Medizin weitere Massnahmen entwickelt werden, die bereits vorbeugend potenzielle Erkrankungen verhindern können. Wie bereits ausgeführt, können nach aktueller Gesetzeslage die Ergebnisse solcher Testungen nur dann von Versicherern verwendet werden, wenn die Lebensversicherungssumme über CHF 400 000.– oder die Invaliditätsjahresrente über CHF 40 000.– liegt. Darüber hinaus muss die betreffende Untersuchung technisch und für die medizinische Praxis zuverlässige Ergebnisse liefern, und der wissenschaftliche

Wert der Untersuchung muss für die Prämienberechnung nachgewiesen sein. Die Ergebnisse sind dem Gesellschafts- oder Vertrauensarzt der Versicherung mitzuteilen, der wiederum dem Versicherer mitteilt, in welche Risikogruppe der Antragsteller einzustufen ist. Berücksichtigt man, dass nach einer Umfrage des Bundesamtes für Privatversicherung bei fünf Versicherungseinrichtungen, die im Jahr 2000 zusammen 66,2% der Prämieinnahmen in der Schweiz verdienten, ganze 6,6% der Verträge über CHF 200 000 liegen, stellt man fest, dass durch die Summenhöhe in Art. 27 ein nahezu vollständiges Verbot statuiert wird.

Verbot und Begründung dieses Verbotes

Es zeigt sich somit, dass durch die Regelungen der Art. 26 ff. faktisch ein umfassendes Verwertungsverbot der Ergebnisse gentechnischer Untersuchungen für Versicherungen geregelt wird. Mit Ausnahme der Ergebnisse diagnostischer gentechnischer Untersuchungen ist es Versicherern in den meisten Fällen verwehrt, die Ergebnisse präsymptomatischer gentechnischer Untersuchungen im Rahmen der Risiko-

evaluierung einzusetzen. Damit schränkt das GUMG die Rechte des Versicherers nach Art. 4 VVG ein und verschiebt die durch Art. 4 VVG postulierte Informationssymmetrie zwischen Versicherer und Antragsteller. Daher sollen die Gründe beleuchtet werden, die den Gesetzgeber dazu bewegt haben, die Rechte der Versicherer und damit auch die Rechte des Versichertenkollektivs, also der Individuen, die durch den Versicherer vertreten werden, massiv einzuschränken.

In der Botschaft zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen ist zu lesen, dass eine grosse Zahl von Vernehmlassungsteilnehmern dem ursprünglichen Entwurf zustimmte. Wirtschaftskreise hingegen hätten einen offeneren bzw. freien Zugang zu genetischen Daten aus früheren Untersuchungen gefordert und dies insbesondere mit der Informationssymmetrie begründet. Danach ist zu lesen, dass eine starke Gruppe – also keine grosse? – von Vernehmlassungsteilnehmern dafür plädiert habe, den Zugang zu genetischen Daten ausnahmslos zu verbieten. Der Blick in das Gesetz zeigt, dass diese Gruppe nahezu umfassend reüssierte. Daher stellt sich die Frage, was die

Gründe dafür sind. In der Botschaft wird hierzu ausgeführt, dass die Nachfrage nach den Ergebnissen solcher Tests bestimmte Personen diskriminiere. Darüber hinaus vermittelten die genetischen Tests einen immer tieferen und umfassenderen Einblick in die Persönlichkeit, und die Verwertung der Ergebnisse im Versicherungsbereich könne Personen abhalten, medizinisch indizierte präsymptomatische genetische Untersuchungen durchführen zu lassen. Zuletzt wird damit argumentiert, dass die Möglichkeit der Nachfrage Tür und Tor für alle Arten von Missbräuchen öffne, insbesondere im Datenschutzbereich. Offensichtlich war damit die Tür verschlossen, eine ansatzweise rationale Diskussion der Thematik fortzuführen, und der Gesetzgeber wollte sich nicht beschuldigen lassen, solchen Missbräuchen Vorschub zu leisten.

Interessanterweise entspricht damit die Argumentation der starken Gruppe im Wesentlichen der Begründung, die in Deutschland der Nationale Ethikrat formulierte, um gleichlautende Regelungen im deutschen Gentechnikgesetz zu begründen. Im Infobrief des Nationalen Ethikrates vom März 2007 heisst es un-

ter Allgemeine Grundsätze von Personenversicherungen:

«14. Sofern Antragsteller bei Abschluss eines Versicherungsvertrages alle ihnen bekannten Informationen über ihren Gesundheitszustand preisgeben müssen, kann dies dazu führen, dass sie sich vorsichtshalber nicht medizinisch untersuchen lassen. Dies kann besonders dann problematisch sein, wenn dadurch die rechtzeitige Aufdeckung verhinderbarer oder behandelbarer Krankheiten unterbleibt...» und zwei Absätze später:

«16. Eine erhebliche Beeinträchtigung der Privatsphäre stellt es dar, wenn der Versicherer anlässlich des Vertragsabschlusses medizinische Untersuchungen des Antragstellers verlangt, um dessen Angaben zu überprüfen oder festzustellen, welche Krankheiten oder Krankheitsrisiken sonst beim Antragsteller vorliegen. Durch solche Untersuchungen erhält der Antragsteller unter Umständen Kenntnis von einer Krankheit, obwohl er diese Kenntnis nicht haben wollte...»

Liest man diese Absätze in unmittelbarer Folge, stellt man einen gewissen Wider-

spruch fest, was jedoch nicht weiter vertieft werden soll. Und es ist auch unumstritten, dass der Versicherer nicht berechtigt sein soll, von Antragstellern eine genetische präsymptomatische Untersuchung verlangen zu können. Insofern besteht Einigkeit zwischen allen Beteiligten. Stellt sich somit einzig die Frage, ob die Gründe für das Verbot, die Ergebnisse bekannter Informationen einzufordern, zu rechtfertigen ist, es also gerechtfertigt sein kann, zulasten des Versicherungskollektivs die Informationssymmetrie, die durch das VVG gewährleistet wird, zu verschieben.

Im Einklang mit dem deutschen Ethikrat führt die «starke Gruppe» in der Vernehmlassung aus, dass durch die Verwendung der Ergebnisse Personen davon abgehalten würden, sich präsymptomatischen genetischen Untersuchungen zu unterziehen. Würde dieses Argument durchgreifen, läge dem folgende Situation zugrunde:

Ein Versicherungsinteressent möchte sich einer präsymptomatischen genetischen Untersuchung unterziehen. Gleichzeitig plant er, in zwei Jahren eine Lebensversicherung abzuschliessen.

Nach der oben genannten Argumentation führt der Versicherungsinteressent die Testung jetzt aber nicht durch, weil er oder sie (erst) in ein oder zwei Jahren eine Versicherung abschliessen möchte, die keine Kenntnisse von den Ergebnissen erlangen soll. Diesem Menschen kann eigentlich ganz einfach geholfen werden. Er beantragt die Versicherung jetzt und unterzieht sich in einem halben Jahr dem genetischen Test. Da es sich um einen präsymptomatischen Test handelt, dürfte – zumindest bei laienhafter Betrachtungsweise – ein halbes Jahr wenig am möglichen Ergebnis ändern und es wären zwei Fliegen mit einer Klappe geschlagen. Sollte es sich um eine andere Konstellation handeln, könnte man möglicherweise die Frage stellen, ob hier ein vermeintlicher Betrüger geschützt werden soll. Damit zeigt sich, dass dieses Argument nicht geeignet ist, die gesetzliche Bestimmung zu begründen. Das Argument der Diskriminierung kann ebenso wenig durchgreifen. Sollte das Ergebnis des Tests die Prädisposition einer genetischen Erkrankung bestätigen (wohlgemerkt: dies ist nicht zwingend, ebenso ist es möglich, dass das Ergebnis des Tests es gerade ausschliesst, dass eine solche Erkrankungs-

prädisposition vorhanden ist), steht letztlich fest, dass bei der Person ein erhöhtes Risiko für die betreffende Versicherung besteht. Damit ist aber die abweichende Behandlung zu den Versicherten gerechtfertigt, die kein solches erhöhtes Risiko darstellen. Es handelt sich gerade nicht um eine Diskriminierung, sondern um eine sachgerechte Differenzierung.

Bleibt letztlich das Argument, dass die Möglichkeit zur Nachfrage Tür und Tor für Missbrauch öffne, insbesondere im Datenschutzbereich. Nähere Ausführungen für diese sehr pauschale Behauptung lassen sich der Botschaft leider nicht entnehmen. Nach Art. 13 Abs. 2 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft hat jede Person einen Anspruch auf den Schutz vor Missbrauch seiner persönlichen Daten. Dieses verfassungsrechtlich verbriefte Grundrecht wird näher konkretisiert im Datenschutzgesetz. Dort finden sich denn auch zahlreiche Vorschriften, die von Versicherungen beachtet werden müssen. Insbesondere, wenn diese Informationen zum Gesundheitszustand des Antragstellers nach Art. 4 VVG einholen. Aus diesem Grund ist es aber nicht

ersichtlich, welche Missbräuche hier stattfinden sollen. Es gehört letztlich zum Kerngeschäft von Lebensversicherungsunternehmen, persönliche und gesundheitsbezogene Daten ihrer Versicherten zu verwalten und bearbeiten. Der Umgang mit solchen Daten ist somit Tagesgeschäft der Lebensversicherungsunternehmen; ebenso die Beachtung der Anforderungen des Datenschutzgesetzes. Es zeigt sich damit, dass es sich nicht um ein Argument, sondern um eine pauschale Behauptung handelt. Auch damit lässt sich die gesetzliche Regelung eines umfassenden Verbotes nicht rechtfertigen.

Interessenabwägung

Nach all dem stellt sich die Frage, ob das weitreichende Verbot im GUMG betreffend den Versicherungsbereich weiterhin aufrechterhalten werden kann und der Gesetzgeber die widerstreitenden Interessen zutreffend abgewägt hat. Wie bereits ausgeführt, wird zur Begründung des weitreichenden Verbotes teilweise mit (vermeintlichen) Grundrechten argumentiert. Dies zumindest von der erwähnten «starken Gruppe». Vonseiten der Versicherer wurden hierzu offensichtlich keine grundrechtlich re-

levanten Eingriffe vorgetragen; zumindest sind diese nicht dokumentiert. Dies überrascht, da der Versicherer als Sachwalter der Versicherten durchaus die Grundrechte seiner Versicherten gegen staatliche Eingriffe schützen sollte. Denn genau das ist das Wesen der Grundrechte, dass sie als Abwehrrechte des Bürgers gegen den Staat das Individuum vor solchen Angriffen schützen. Dieses Wesen der Grundrechte zeigt aber auch gleichzeitig die Grenzen grundrechtlichen Schutzes. Der Einzelne kann sich nämlich nur noch beschränkt oder bedingt auf seinen Grundrechtsschutz berufen, wenn er in Kontakt zu anderen Individuen oder Rechtssubjekten tritt, die ebenfalls Grundrechtsschutz genießen. Dann ist eine Güterabwägung vorzunehmen. Eine Abwägung dieser widerstreitenden Interessen lässt sich der Botschaft nicht entnehmen. Vielmehr wird dort zu einem vermeintlich salomonischen, aber politischen Kompromiss übergeleitet. Dass dieser Kompromiss Grundrechte der einzelnen, prämienzahlenden Versicherten verletzt und deren Persönlichkeitsrechte in Form von Rechten auf Informationsgewinnung und Eigentumsrechte beeinträchtigt, bleibt unbeachtet. Erstaunli-

cherweise wird dies aber auch von ihren Sachwaltern, den Versicherern, nicht vorgetragen. Diese beschränken sich auf das Recht der unternehmerischen Freiheit, also ebenfalls ein Grundrecht als Ausfluss des Eigentumsrechts, das juristische Personen gegen staatliche Eingriffe schützt. Dennoch zeigt sich bei genauerer Betrachtungsweise, dass aus nicht nachvollziehbaren Gründen dem zukünftigen Antragsteller bei einer Versicherung weit mehr Rechte und ein umfassenderer Grundrechtsschutz zugestanden werden soll als den vielen Individuen, die bereits versichert sind. Gründe hierfür sind nicht ersichtlich. Damit hat der Gesetzgeber, wenn überhaupt, die widerstreitenden Interessen fehlerhaft gegeneinander abgewägt.

Fazit

In der Zusammenschau zeigt sich daher, dass es richtig ist, jedem ein Recht auf Nichtwissen zuzugestehen. Hierbei handelt es sich um den Kernbestand der persönlichen Integrität, die höchsten verfassungsrechtlichen Schutz genießt. Die entsprechende gesetzliche Regelung ist folglich begrüßenswert und richtig. Es ist jedoch nicht ersichtlich, dass auch ein Recht auf Verschweigen-

dürfen und die Pflicht zum Verschweigen Bestand haben kann. Dieses Recht ist weder interessengerecht noch erforderlich. Entweder belastet es die Gemeinschaft der Versicherten, also derer, die die Prämien für ein bestimmtes Risiko zahlen. Oder es belastet das geschützte Individuum selbst. Selbst bei einem für den Antragsteller günstigen Testergebnis, bei dem also eine genetische Erkrankung verneint wird, darf dieses Testergebnis nicht dem Versicherer überlassen werden, um eine Normalannahme zu erreichen. Damit zeigt sich, dass nur ein Verbot an den Versicherer sog. präsymptomatischer Testungen zu veranlassen zielführend, interessengerecht und damit gerechtfertigt ist.

Damit nicht Grundrechte anderer weiterhin verletzt werden, muss sich der Gesetzgeber bei Informationen, die bereits bekannt sind, darauf beschränken, wie diese Informationen zu behandeln sind, damit sie vertraulich bleiben. Es muss aber immer möglich sein, bekannte Informationen zu offenbaren und zu verwerten.

Quellenangaben

1. Karl Groner, Die praktischen Auswirkungen des GUMG im Versicherungsbereich, Medinfo Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, Genetische Untersuchungen beim Menschen 2006 / 1, Beilage der Schweizerischen Ärztezeitung, Nr. 26, 28. Juni 2008, Seite 20 ff.
2. Dr. Christoph Nabholz, Genetische Daten im Privatversicherungsbereich: Europäische Länder im Vergleich, Medinfo Mitteilungen zu Themen der Lebensversicherung, Genetische Untersuchungen beim Menschen 2006 / 1, Beilage der Schweizerischen Ärztezeitung, Nr. 26, 28. Juni 2008, Seite 38 ff.
3. Botschaft zum Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 11. September 2002
4. Stellungnahme Prädiktive Gesundheitsinformationen beim Abschluss von Versicherungen, Infobrief Informationen und Nachrichten aus dem Nationalen Ethikrat 01 / 07, März 2007



Swiss Insurance Medicine

Interessengemeinschaft Versicherungsmedizin Schweiz
Communauté d'intérêts suisse de la médecine des assurances
Comunità d'interessi svizzera medicina assicurativa

Drittes Forum Risikoprüfung in der Personenversicherung

Im Forum werden Themen zur Genetik aus dem vorliegenden Medinfo vertieft

Kursdatum: Donnerstag, 6. Juni 2013

Ort: Auditorium Tüfhaus, Swiss Re, 8134 Adliswil

Kurskosten: Für SIM-Mitglieder ist der Kurs kostenlos
Für Nicht-SIM-Mitglieder wird ein Unkostenbeitrag von CHF 50.00 erhoben

Credits: 4 Credits der SIM

Moderation:

Dr. med. Bruno Soltermann

Kursprogramm:

13:30 – 14:15 Möglichkeiten und Grenzen der Gen- und Genom-Diagnostik
PD Dr. med. Bernard Conrad

14:15 – 15:00 Genetische Abklärungen zu medizinischen Zwecken
PD Dr. sc. nat. Gabor Matyas

15:00 – 15:30 Pause

15:30 – 16:30 Genetische Tests aus Sicht des medizinischen Risikoprüfers
Dr. med. Urs Widmer

16:30 – 17:15 Praktische Fälle

17:15 – 17:30 Schlussdiskussion
Dr. med. Bruno Soltermann

Anmeldungen per Anmeldeformular auf der SIM-Webseite www.swiss-insurance-medicine.ch

Auskunft:

Geschäftsstelle SIM
c/o Winterthurer Institut für Gesundheitsökonomie
Im Park, St. Georgenstrasse 70
Postfach 958, 8401 Winterthur
Tel. 058 934 78 77
Fax 058 935 78 77
www.swiss-insurance-medicine.ch
info@swiss-insurance-medicine.ch

ASA | SVV

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

Schweizerischer Versicherungsverband (SVV)

C.F. Meyer-Strasse 14

Postfach 4288

CH-8022 Zürich

Tel. +41 44 208 28 28

Fax +41 44 208 28 00

info@svv.ch

www.svv.ch