



Polygene Risikoscores werden in unterschiedlichen Bereichen der Medizin intensiv erforscht.

Klinischer Nutzen polygener Risikoscores

Einleitung

Die Praxis der Präventivmedizin verlangt eine Abschätzung des Risikos der Entwicklung chronischer Erkrankungen, um risikomindernde Maßnahmen wie Ernährung, Lebensstil und medizinische Interventionen ergreifen zu können.

Ähnlich bewerten wir auch beim Abschluss von Versicherungen das Risiko der Antragsteller bezüglich der Entwicklung verbreiteter lebensverkürzender chronischer Krankheiten, um für die Preisgestaltung jede Person in die korrekte Risikoklasse einordnen zu können.

Sowohl klinische als auch versicherungstechnische Ansätze zur Ermittlung eines solchen Krankheitsrisikos sind bekannt und schließen die Berücksichtigung der folgenden Punkte ein:

- Demographische Merkmale wie etwa Alter und Geschlecht
- Lebensstil Kriterien wie beispielsweise BMI, Rauchen, Alkoholkonsum und körperliche Betätigung
- Klinische Risikofaktoren wie etwa Blutdruck, Blutwerte und Biomarker

Es fällt auf, dass in diesen Listen routinemäßige Gentests fehlen. Mit dem Aufkommen polygener Risikoscores für verbreitete Alterskrankheiten soll sich das ändern um letztendlich verfügbare Instrumente zur Risikobewertung zu verbessern.

Genetische Konzepte

Unsere Gene dienen als Blaupause für die Herstellung von Molekülen, die als Proteine bezeichnet werden. Sie stellen die Bausteine für alles in unserem Körper dar. Bei einer Einzelgenerkrankung (monogene Erkrankung) ist eine Mutation bei nur einem unserer etwa 20.000 Gene für die Krankheit verantwortlich. Man muss allerdings bedenken, dass das Vorliegen einer Mutation nicht zwangsläufig zum Durchbrechen einer Erkrankung führt.

Trotz der relativen Erfolge bei der Identifizierung von Genen, die für viele monogene Erkrankungen verantwortlich sind, lässt sich die Mehrzahl der Erkrankungen nicht auf eine einzige genetische Ursache zurückführen. Die Hypothese der häufigen Krankheit und der häufigen Variante lautet: „Wenn eine vererbte Krankheit in der Bevölkerung häufig vorkommt, dann müssen die genetischen Verursacher der Krankheit auch in der Bevölkerung häufig sein.“¹

Jeder Zellkern enthält etwa 3 Milliarden Nucleobasen-Paare, wobei sich zwei Menschen um durchschnittlich 3 Millionen Positionen in ihrer DNA unterscheiden. Die meisten dieser Unterschiede – oder „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs) – scheinen keinerlei Auswirkungen zu haben. Eine kleine Anzahl jedoch wird als funktionelle Polymorphismen eingestuft. Wissenschaftler bestimmten die Bedeutung des SNPs, indem sie die Gensequenzen von Menschen mit einem Merkmal oder einer Erkrankung (Phänotyp) mit denen von Menschen ohne dieses Merkmal

¹ Vgl. El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

oder diese Erkrankung vergleichen. SNPs, die bei Menschen mit diesem Phänotyp vorkommen und bei jenen in der Kontrollgruppe nicht, werden als mit dem Phänotyp „assoziiert“ angesehen, und den Grad der Assoziation bezeichnet man als „Effektgröße“. Durch diese „genomweiten Assoziationsstudien“ (GWAS) wurden Hunderttausende von SNPs identifiziert, die mit verschiedenen Phänotypen assoziiert sind. Während GWAS bereits seit über 15 Jahren durchgeführt werden, haben die Verfügbarkeit von Daten und verbesserte Verarbeitungskapazitäten die Forschung in diesem Bereich in jüngster Zeit beschleunigt.

Weiter beschleunigt wird der Nutzen von GWAS durch das Aufkommen von polygenen Risikoscores (PRS); eine gewichtete Summe der Anzahl von Risikovarianten für eine bestimmte Krankheit, verdichtet in einem sehr transparenten Score, der einer Normalverteilung entspricht. Im Wesentlichen kann man sich einen PRS als Debit-/Kreditmodell für genetische Profile vorstellen, wobei der höchste PRS mit dem höchsten relativen Risiko für die Entwicklung einer bestimmten Krankheit oder Merkmale im Laufe des Lebens korreliert. PRS stellen wohl eine der verständlichsten Methoden dar, genetische Risiken widerzuspiegeln. Eine Methode, die man leicht auf das traditionelle Versicherungsparadigma der Risikoklassifizierung übertragen kann, wobei die Mehrzahl der Personen ein durchschnittliches Risiko hat (Standardwert) und die Personen, die sich auf einer der beiden Seiten der normalen Kurve befinden, das niedrigste bzw. höchste (bevorzugte oder erhöhte) Risiko darstellen. Während die Möglichkeiten, die Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung für die Lebenszeit eines Menschen vorherzusagen, wachsen, je mehr Phänotyp-assoziierte SNPs identifiziert werden und sich der PRS in Richtung 90 % und darüber hinaus bewegt, hängt es dennoch oft von anderen auslösenden Faktoren ab, ob sich die Krankheit entwickelt. Tatsächlich scheinen verbreitete komplexe Krankheiten infolge vieler Genomvarianten mit geringen Effektstärken aufzutreten, die häufig mit veränderbaren Umwelteinflüssen wie etwa Ernährung, Schlaf, Stress und Rauchen zusammenwirken, d.h. die Erbanlagen sind nicht deterministisch.

Polygene Risikoscores und koronare Herzkrankheit

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) – eine autosomal dominante Erkrankung – wird am häufigsten durch eine Mutation des Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDLR) - Gens hervorgerufen.² Während auch andere monogene Mutationen entdeckt wurden, scheinen etwa 15 % der FH-Fälle durch monogene Mutationen unbestimmter Prävalenz oder multiple Gene verursacht zu werden, die additiv zusammenwirken und das Merkmal beeinflussen (polygene Krankheit). Etwa einer von 250 Menschen weltweit entwickelt FH³ und es lässt sich vorhersagen, dass sie während ihrer Lebenszeit bis zu 3,9-mal häufiger von kardiovaskulären Ereignissen betroffen sind als Patienten ohne familiäre Hypercholesterinämie bei ansonsten ähnlichem Risikoprofil.⁴ Während ein großer Anteil dieses Risikos durch frühe und aggressive Modifizierung der kardiovaskulären Risikofaktoren gemindert werden kann, liegt die Herausforderung häufig in der rechtzeitigen Identifizierung – vor allem, wenn man bedenkt, dass die Exposition gegenüber hohen Werten an Low-Density-Lipoproteinen bei Personen mit FH bereits in utero beginnt.⁵

Polygene Risikoscores für koronare Herzkrankheit bei den obersten 5 % weisen Risikoverhältnisse für KHK auf einem ähnlichen Niveau wie monogene Erkrankungen auf. PRS scheinen eine andere Untergruppe von Personen mit Risiko für KHK zu erfassen als jene, die durch monogene Sequenzierung identifiziert wurden und weisen nur eine sehr geringe Korrelation mit herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren auf.⁶ Wenn man bedenkt, dass etwa 15 % der ersten Herzinfarkte sich nicht im Kontext herkömmlicher wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktoren ereignen⁷, könnte es dann sein, dass PRS dazu beitragen können, eine bedeutende Untergruppe dieser Personen so frühzeitig zu erfassen, dass mittels Intervention das Risiko eines Herzinfarkts gesenkt werden könnte? Angesichts der Tatsache, dass bei etwa 2 % der Patienten mit frühem Herzinfarkt eine monogene Mutation festgestellt wird, gegenüber 17 % der Patienten mit einem PRS in den obersten 5 %, erscheint das Interventionspotential signifikant. Risikoquotienten für KHK in den obersten 20 % des PRS sind etwa

² Vgl. Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education

³ Vgl. Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016

⁴ Vgl. Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)

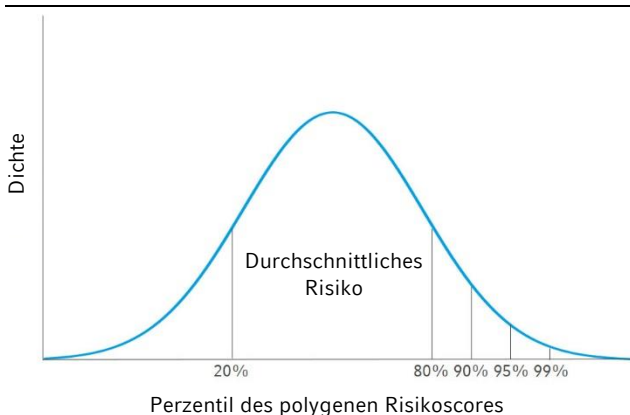
⁵ Vgl. Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

⁶ Vgl. Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)

⁷ Vgl. Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." JAMA vol. 306,19 (2011)

viermal höher als in den untersten 20 %, und dieses Muster lässt sich bei zahlreichen Erkrankungen beobachten, was auf ein großes Potential für Änderungen bei Screening- und Behandlungsprotokollen hinweist.⁸

Abb. 1: Klinische Auswirkungen eines hohen polygenen Risikoscores für koronare Herzkrankheit⁹



PRS - KHK	Referenzgruppe	Odds Ratio	95 % KI
Top 20 %	Verbleibende 80 %	2,55	2,43-2,67
Top 10 %	Verbleibende 90 %	2,89	2,74-3,05
Top 5 %	Verbleibende 95 %	3,34	3,12-3,58
Top 1 %	Verbleibende 99 %	4,83	4,25-5,46
Top 0,5 %	Verbleibende 99,5 %	5,17	4,34-6,12

Andere Ergebnisse fallen jedoch unterschiedlich aus. Die Autoren einer im JAMA Journal veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2020¹⁰ fanden, dass der gleiche polygene Risikoscore, der in der Studie von Khera et al.¹¹ verwendet wurde, die Risikostratifikation für koronare Herzkrankheit bei weißen Populationen mittleren Alters im Vergleich zu herkömmlichen klinischen Risikoscores nicht verbesserte, was darauf hinweist, dass der klinische Nutzwert von PRS mit steigendem Alter der Menschen abnimmt.

⁸ Vgl. Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. bioRxiv 250712

⁹ Vgl. Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics vol. 50,9 (2018)

¹⁰ Vgl. Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. JAMA (2020)

¹¹ Vgl. Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. Vol 139 (2019)

Polygene Risikoscores und Psychiatrie

Angesichts der polygenen Architektur psychiatrischer Störungen scheint die Bewertung des polygenen Risikos geeignet zu sein, grundlegende Erkenntnisse zu gewinnen und unser Verständnis und sogar die Klassifikation psychiatrischer Störungen zu ändern.¹² Das Aufkommen polygener Risikoscores hat im Bereich der Psychiatrie erhebliches Interesse hervorgerufen, im Wesentlichen aufgrund des Fehlens verlässlicher Biomarker auf diesem Gebiet. Außer der Familienanamnese gibt es aktuell keine klinischen oder laborgestützten Vorhersagemöglichkeiten zur Risikowahrscheinlichkeit psychiatrischer Störungen bei gesunden Populationen.

Die neueste psychiatrische Forschung hat jedoch damit begonnen, den Nutzen von PRS auszuloten und ist auf zwei Bereiche mit Entwicklungspotential gestoßen:

1. Abschätzung des latenten Risikos für verschiedene psychiatrische Störungen bei gesunden Personen: Vorhandene Daten zeigen, dass bei einer normalen Population von College-Studenten ein hoher PRS-Wert für Schizophrenie und Neurotizismus Personen identifizieren kann, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, Angstzustände und Depressionen zu entwickeln.¹³
2. Vorhersage für die Entwicklung der psychischen Gesundheit bei Menschen mit bestehender psychiatrischer Diagnose: Es zeigte sich, dass sowohl die polygenen Risikoscores für bipolare Störung als auch die polygenen Risikoscores für Schizophrenie mögliche Outcome-Entwicklungen bei Substanzabhängigkeit vorhersagen.¹⁴

Polygene Risikoscores und Brustkrebs

Verschiedene Studien^{15, 16} haben gezeigt, dass Frauen mit polygenen Risikoscores für Brustkrebs im obersten 1 % ein Lebenszeitrisiko für die Entwicklung von Brustkrebs haben, das fast gleichauf liegt mit dem Lebenszeitrisiko von Frauen mit monogenen Hochrisiko-Mutationen wie etwa BRCA1 und BRCA2. Diesen Frauen mit hohen polygenen Risikoscores sollten daher die gleichen intensiven

¹² Vgl. Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. Current Opinion in Psychology (2019)

¹³ Vgl. Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. Psychological Medicine 8/2018

¹⁴ Vgl. Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. Addiction Biology Vol 23

¹⁵ Vgl. footnote 2

¹⁶ See Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. The American Journal of Human Genetics (2019)

risikomindernden Strategien angeboten werden, als wären sie Trägerinnen einer BRCA-Hochrisiko-Mutation.

Niedrige polygene Risikoscores für Brustkrebs können auch nützlich sein, um die Untergruppe asymptomatischer Frauen mittleren Alters zu bestimmen, für die ein Mammographie-Screening – und die damit verbundenen Risiken falsch-positiver Diagnosen und unnötiger Behandlungen – möglicherweise nicht erforderlich ist.¹⁷

Polygene Risikoscore als Vorhersageinstrument für Gesamtmortalität

Es sind einige Studien erschienen, die nach mit der Lebenserwartung assoziierten genetischen Varianten gesucht haben.^{18, 19} Wright et al. berichteten von elf Loci (die Positionen eines Gens oder einer Mutation auf einem Chromosom), die signifikant mit der Lebensdauer des Vaters und vier Loci, die signifikant mit der Lebensdauer der Mutter assoziiert sind.²⁰ Es überrascht nicht, dass eine Reihe dieser mit der Lebensdauer assoziierten Loci auch signifikant mit lebensverkürzenden Krankheiten assoziiert sind. Nach ihrer Einschätzung lassen sich lediglich 10 % der Unterschiede bei der beobachteten menschlichen Lebenserwartung auf genetische Varianten zurückführen, was wahrscheinlich nicht so gut für die Entwicklung belastbarer polygener Risikoscores für die Gesamtmortalität ist.

Gibt es einen polygenen Risikoscore, um die Lebenserwartung eines Menschen vorherzusagen?

Anstatt eine Studie polygener Risikoscores für die Gesamtmortalität unter Verwendung mutmaßlicher genetischer Varianten für die Lebenserwartung weiterzuführen, entwickelten die Autoren in einer im September 2020 in *The American Journal of Human Genetics* veröffentlichten faszinierenden Studie einen zusammengesetzten polygenen Risikoscore für die Gesamtmortalität unter Einbeziehung von polygenen Risikoscores für 13 häufige Krankheiten und 12

bekannte Risikofaktoren.²¹ Über diese Krankheiten und Risikofaktoren weiß man, dass sie eine genetische Komponente aufweisen und nachgewiesenermaßen signifikant mit der Mortalität assoziiert sind. Die Analysen wurden mit einem großen Datensatz der UK Biobank durchgeführt. Mortalitätsdaten wurden von Sterbe- und Krebsregistern bezogen, die mit der UK Biobank verbunden sind.

Insgesamt wies ihr geschlechtsspezifischer polygener Risikoscore für die Gesamtmortalität bescheidene Vorhersagefähigkeiten auf. An den Extremen der Scoreverteilung mag der PRS nützlicher sein, da er in der Lage ist, diejenigen zu identifizieren, die bezüglich der Gesamtmortalität ein signifikant verringertes oder erhöhtes Risiko tragen. Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den obersten und untersten 5 % des zusammengesetzten PRS wurden auf 4,79 Jahre bei Frauen bzw. 6,75 Jahre bei Männern geschätzt. Im Vergleich dazu fanden Timmers et al. einen Unterschied von 5 Lebensjahren bei den polygenen Risikoscores zwischen dem obersten und untersten Zehntel, sowohl bei Männern als auch bei Frauen.²² Solche Befunde wären natürlich von Interesse für Versicherungsmathematiker und bei der Risikoeinstufung, insbesondere in Märkten, in denen Lebensversicherungen für Vorzugsrisikoklassen angeboten werden.

Fazit

Polygene Risikoscores stecken noch in den Kinderschuhen, werden in verschiedenen Bereichen der Medizin jedoch intensiv erforscht. Insgesamt scheint die Vorhersagefähigkeit dieser Scores für sich ereignende phänotypische Merkmale aktuell jedoch mäßig zu sein, wobei der klinische Nutzen für Personen am oberen bzw. unteren Ende der Scoreverteilung höher ist. Jüngste Studien legen nahe, dass ein PRS bei Vorliegen einer monogenen Mutation die Penetranz der Krankheitsrisikovarianten signifikant verändert. Das führt uns zurück zu einem Kontinuum häufiger genetischer Varianten mit niedrigem Risiko bis seltenen genetischen Varianten mit hohem Risiko, die kumulativ wirken und so das Gesamtrisiko des Einzelnen bestimmen.²³ Polygene Risikoscores für die Gesamtmortalität haben Ergebnisse erbracht, die für Versicherungsmathematiker und bei der Risikoeinstufung interessant wären, auch

¹⁷ Vgl. footnote 2

¹⁸ Vgl. Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

¹⁹ Vgl. Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;

²⁰ Vgl. Fußnote 18

²¹ Vgl. Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* (2020)

²² Vgl. Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

²³ Vgl. Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020).

wenn die Zugriffsmöglichkeiten für die Einbeziehung dieser neuen Genomikinstrumente vermutlich durch gesetzgeberische und regulatorische Beschränkungen, die in einigen Ländern und Regionen gelten, erheblich eingeschränkt sein dürften.

Autoren



Gareth Matthews

Chief Underwriter
Tel. +44 20 3206-1707
gareth.matthews@hannover-re.com



Folgen Sie der Hannover Rück-Gruppe – zu der auch E+S Rück gehört – auf LinkedIn und bleiben Sie über Neuigkeiten aus der Welt der Personen-Rückversicherung auf dem Laufenden.



Nico Van Zyl

VP, Chief Medical Director
Tel. +1 720 279 5050
nico.vanzyl@hramerica.com

Weitere Ausgaben zu diesem Thema

[Gentests - sind sie alle gleich?](#)

[Persönliche Gentests \(PGT\)](#)

hr | equarium

[Auf unserer Onlineplattform hr | equarium finden Sie innovative Lösungen im Zusammenhang mit Genetik](#)

Quellenverzeichnis

- Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81
- Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.
- Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654
- Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192
- Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823
- El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998
- Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>
- Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167-2192.
- Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274-280,
- Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1
- Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>
- Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z
- Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602
- Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34
- Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1-14
- Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101
- Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635
- Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492
- Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40
- Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878
- Dieses Dokument stellt in keiner Weise eine (steuer-)rechtliche oder sonstige professionelle Beratung dar. Obwohl E+S Rückversicherung AG sich bemüht hat, mit diesem Dokument zuverlässige, vollständige und aktuelle Informationen zu liefern, kann das Unternehmen (einschließlich aller verbundenen Unternehmen) für die Richtigkeit, Vollständigkeit und Aktualität der Angaben keine Haftung übernehmen. Auch sind sämtliche Schadensersatzansprüche im Zusammenhang mit Entscheidungen und Handlungen, die aufgrund dieses Dokuments vorgenommen wurden, ausgeschlossen.
- © E+S Rückversicherung AG. Alle Rechte vorbehalten. E+S Rück ist das eingetragene Markenzeichen von E+S Rückversicherung AG