

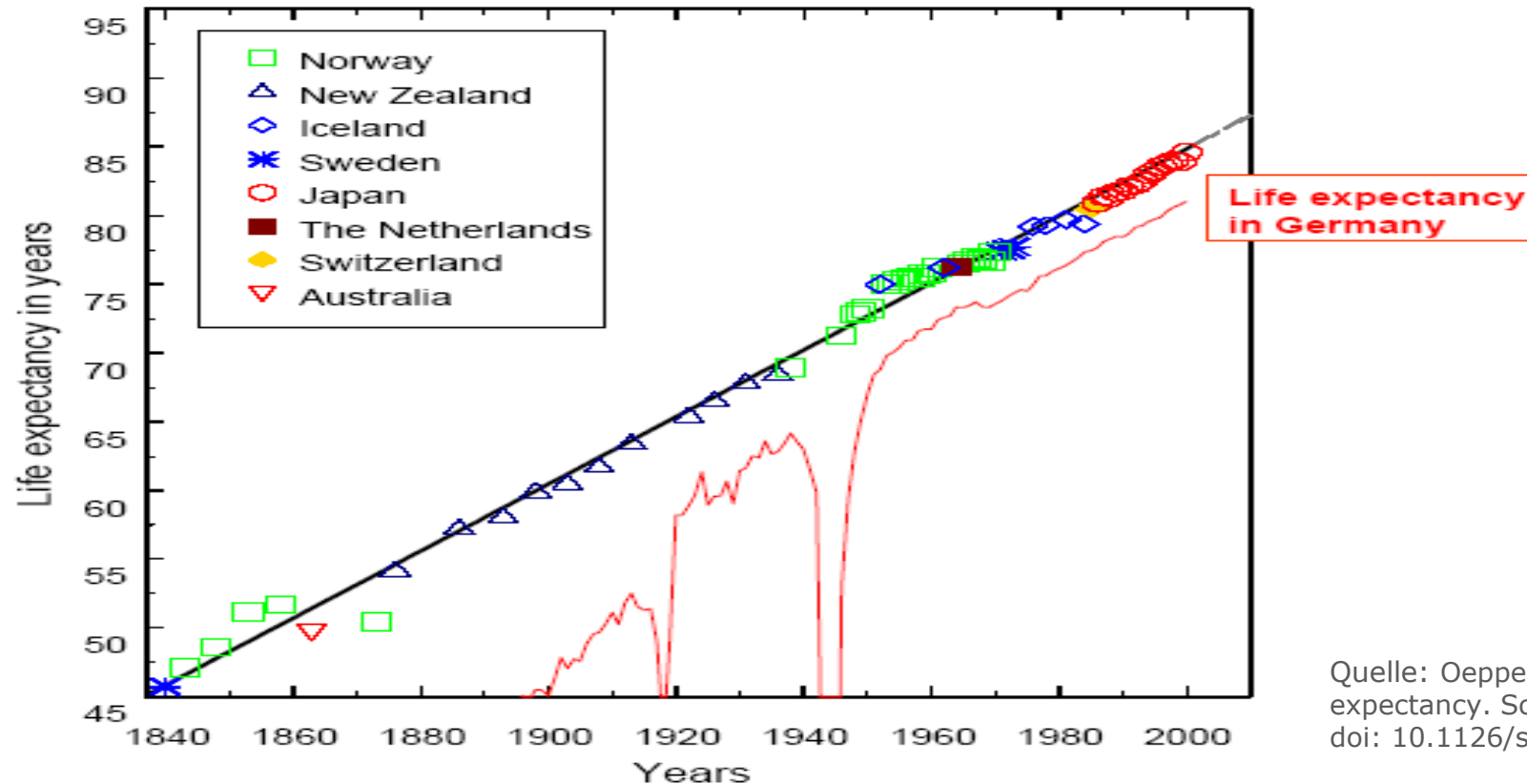
Die Zukunft der Lebenserwartung

Wissen wir eigentlich, wie wenig wir wissen?

- Jochen Ruß
- April 2023



Ein bekanntes Bild zum Einstieg

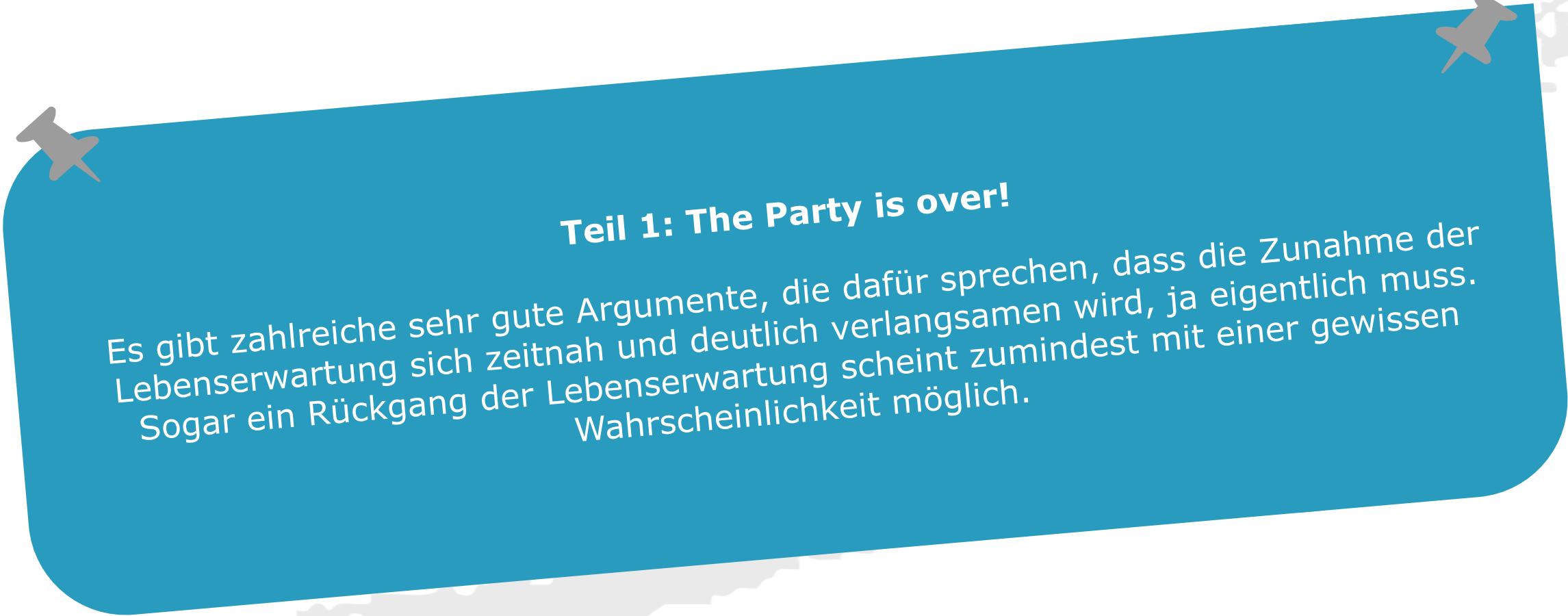


Quelle: Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. Science. 2002 May 10;296(5570):1029-31. doi: 10.1126/science.1069675. PMID: 12004104.



Die sogenannte Rekord-Lebenserwartung (Lebenserwartung im jeweils „gesündesten“ Land der Welt) steigt seit Langem linear. Geschwindigkeit: ca. 2,5 Jahre pro Jahrzehnt

Wird das immer so weitergehen?

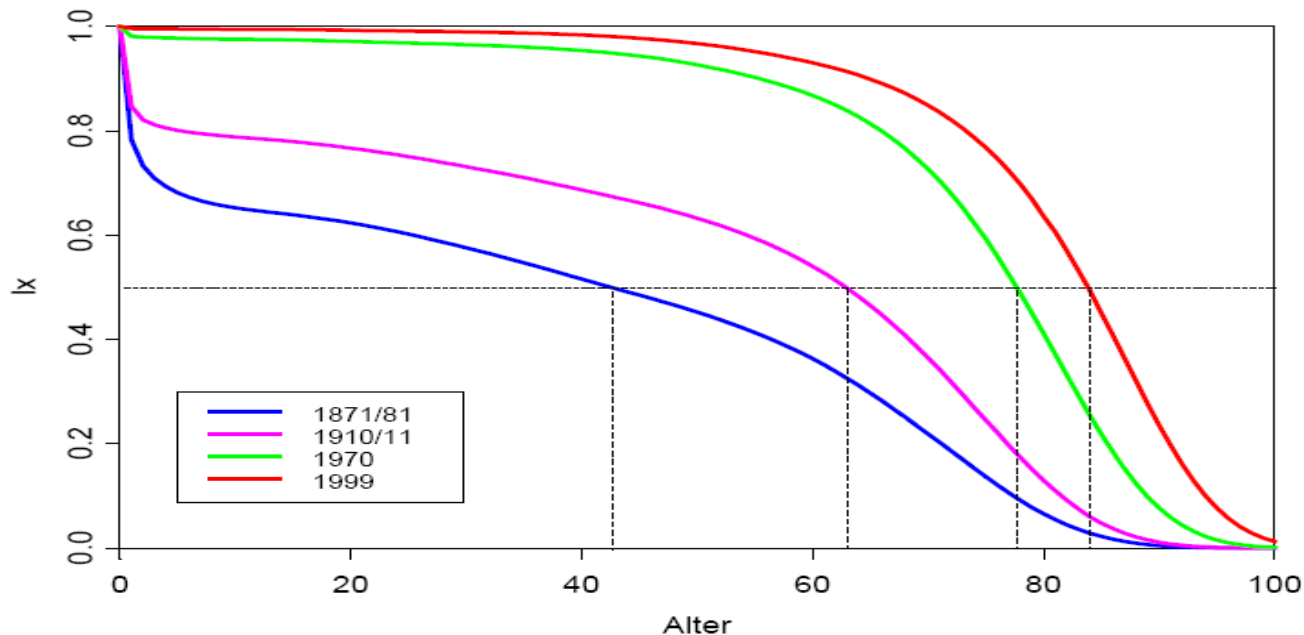


Teil 1: The Party is over!

Es gibt zahlreiche sehr gute Argumente, die dafür sprechen, dass die Zunahme der Lebenserwartung sich zeitnah und deutlich verlangsamen wird, ja eigentlich muss. Sogar ein Rückgang der Lebenserwartung scheint zumindest mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit möglich.

Argumente für eine Trendumkehr

Argument 1: Es gab nie einen „Mechanismus“, der die Lebenserwartung gleichmäßig erhöht hat. Unterschiedlichste Dinge, die die „qx-Kurve“ zu unterschiedlichen Zeiten auf unterschiedliche Art beeinflusst haben, haben in der Vergangenheit zufällig zu einer linearen Zunahme der LE (die ja eine aggregierte Kenngröße dieser Kurve ist) geführt.

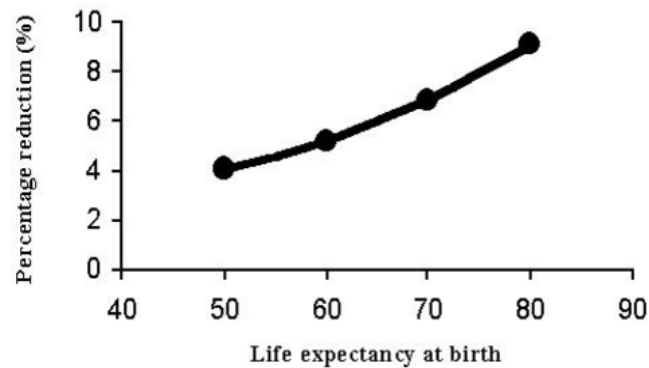


Wenn der lineare Trend sich nur zufällig durch Überlagerung unterschiedlichster, voneinander unabhängiger Effekte ergeben hat, spricht wenig dafür, dass er sich fortsetzt.

Argumente für eine Trendumkehr

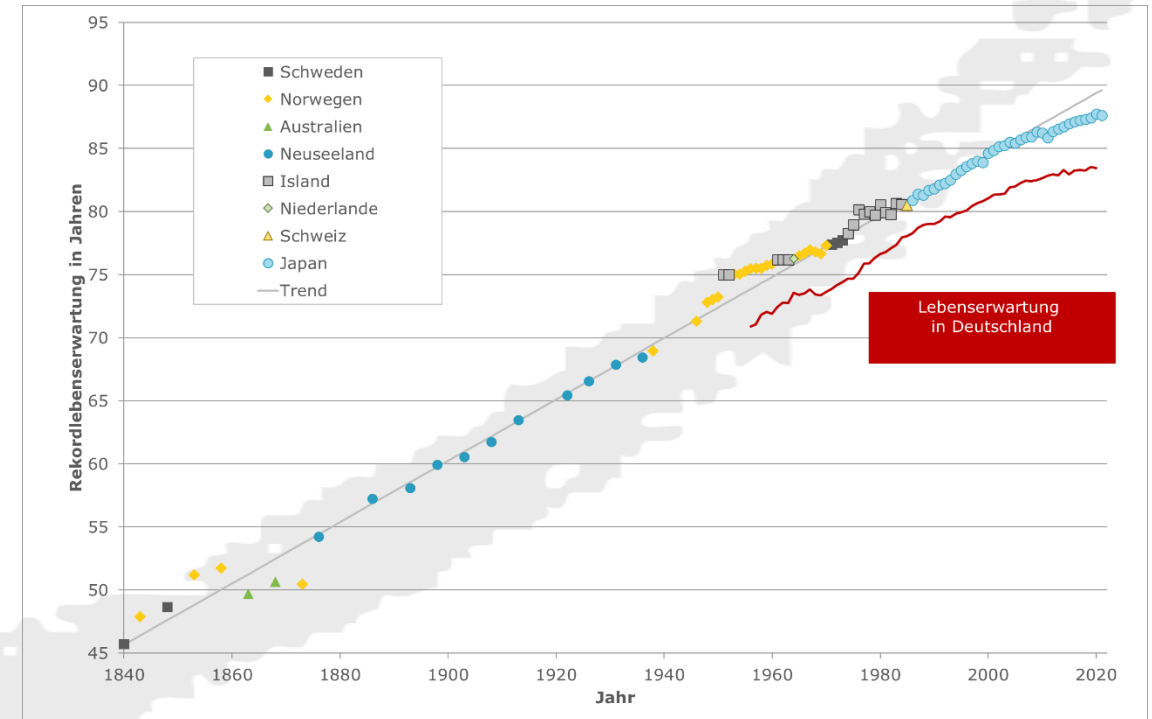
Argument 2: Die relative Reduktion der Sterblichkeit, die nötig ist, um 1 Jahr an zusätzlicher LE zu gewinnen, ist umso größer, je höher die LE bereits ist.

Percentage reduction in death rates at all ages required to raise life expectancy at birth by one year



SOURCE: Olshansky, Carnes and Désesquelles, 2001. Prospects for Human Longevity. *Science*.

Argument 3: Die Verlangsamung des Anstiegs hat bereits begonnen.



Quelle: Bis 1999: Zahlen aus der Grafik von Oeppen und Vaupel (2002) (s.o.); eigene Berechnungen für die Jahre danach

Und in manchen Ländern sinkt die Lebenserwartung bereits.

Argumente für eine Trendumkehr

Argument 4: Zahlreiche weitere Risiken, die potenziell die Sterblichkeit erhöhen könnten.

- Klimawandel
- Umwelt (Mikroplastik, Feinstaub,...)
- Long Covid
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit für zukünftige Pandemien
- Lifestyle
- etc.

Anmerkung:

- Alles, was auf „Verhalten“ zurückzuführen ist, würde „nur“ dazu führen, dass die Heterogenität der Sterblichkeit in der Bevölkerung zunimmt.
 - Rentnersterblichkeit in Portfolios von Versicherern vermutlich weniger betroffen.
- Alles andere könnte im Prinzip die gesamte Bevölkerung treffen.

Aktuelles aktuaries Papier zum Thema Klimawandel

- interessant v.a. deswegen, weil es mögliche Auswirkungen in einer großen Breite auflistet

Climate Change and Mortality Time for Actuaries to Pay attention! By Sam Gutterman

Abstract

The World Health Organization (2018) has pronounced climate change to be the most important health challenge of the century. The purpose of this paper is to raise awareness of the extent of this risk, as it is an increasingly important component of climate change costs.

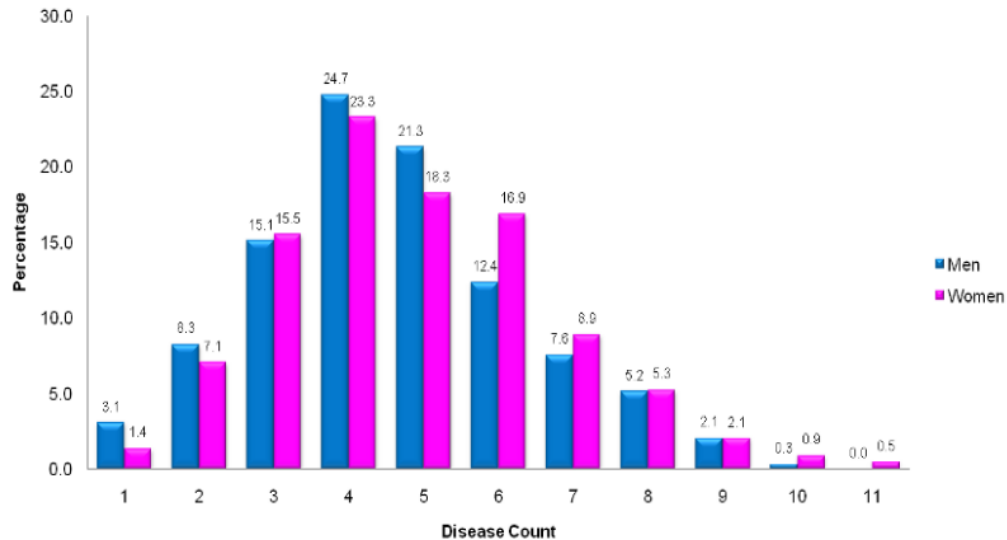
Climate change, as evidenced by climatic factors and their consequences, including temperature, precipitation, humidity, wind, and others, poses substantial threats to human life and health. These threats involve diverse health concerns including communicable and non-communicable diseases, injuries, hazardous exposures, mental health, and, ultimately, death. These include health risks that are immediate (e.g., extreme weather events such as tropical cyclones, heatwaves, floods, and droughts) and more gradual (e.g., rising sea levels, and shifts in rainfall and humidity).

We as a society will confront more record-breaking heat around the world; more frequent floods (as in India, Germany, China, and Australia); more frequent droughts (as in the U.S. West); more severe wildfires (as in Russia, the United States, and Australia) and rising sea levels that will threaten coastal cities (as in Miami) – just to name a few. As actuaries, these will increasingly affect the mortality assessed and applications. In sum, it is an issue that should gain attention and consideration in actuarial practice now and in the future.

Climate change is indeed a health emergency, the biggest health threat threatening humanity (WHO 2021). The intensity of recent climate and weather-related extremes — and the certainty of still worse events to come, is of real concern.

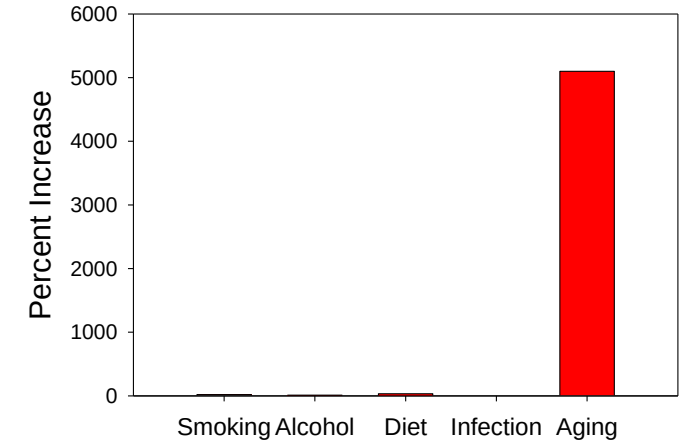
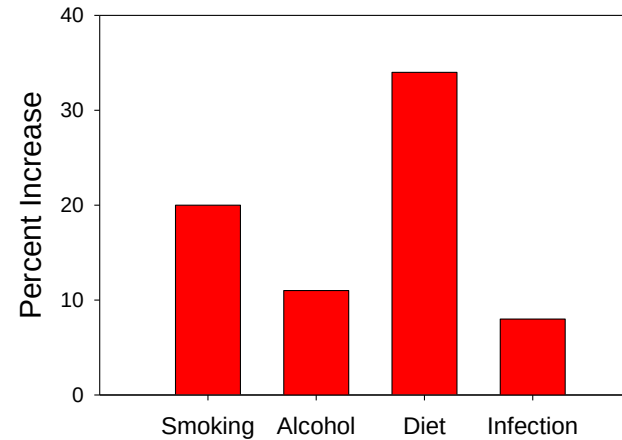
Argumente für eine Trendumkehr

Argument 5: Je höher das Alter, desto weniger bringt „normaler medizinischer Fortschritt“. Denn wenn man bei einem 85-jährigen eine Krankheit heilt, bekommt er bald (oder hat er schon) die nächste (Whack-a-mole-effect).

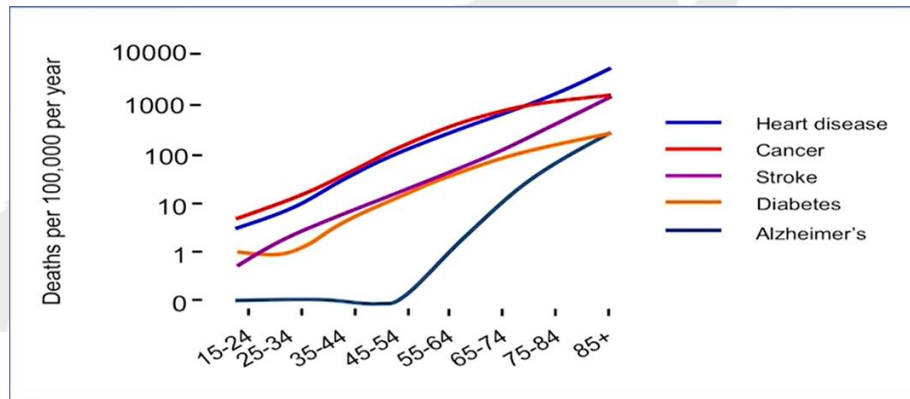


Quelle: Collerton et al (2009) British Medical Journal Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study

Fazit: Solange es nicht gelingt, das Altern per se zu verlangsamen, scheint das Ende der „Longevity-Party“ unausweichlich!



Quelle: S. Jay Olshansky (2016), Vortrag bei der Longevity 12 Conference. Das Chart zeigt Risikofaktoren für Krebs. Im Vortrag finden sich auch Bilder für Herzkrankheiten und Alzheimer.



Quelle: Nir Barzilai: How to die at a very old age. TEDx-Talk: <https://www.youtube.com/watch?v=TsA4SHhUzt4>



Teil 2: The Party hasn't even started!

Es gibt zahlreiche sehr gute Argumente, die dafür sprechen, dass die Zunahme der Lebenserwartung sich zeitnah deutlich beschleunigen wird.

Das Altern verlangsamen zu können, scheint in greifbare Nähe gerückt zu sein.

Es folgt eine sehr subjektive (!) Auswahl aktueller Fortschritte auf diesem Gebiet.*

***Anmerkung:** Es gibt zahlreiche weitere Entwicklungen, die einen Einfluss auf die menschliche LE haben könnten, aber eher einzelne Krankheiten betreffen. Auch hier ist unsicher, ob und wann Fortschritte erzielt werden. Wegen des Whack-a-Mole-Effekts ist aber die potenzielle Auswirkung nach oben beschränkt. Daher gehen wir auch diese Aspekte **nicht** ein. **Disclaimer:** Es handelt sich in diesem Kapitel weitestgehend um medizinische Themen. Der Vortragende ist kein Experte auf diesem Gebiet. Es sollten daher keine Entscheidungen auf Basis der folgenden Aussagen getroffen werden, ohne diese nochmals unabhängig zu überprüfen.

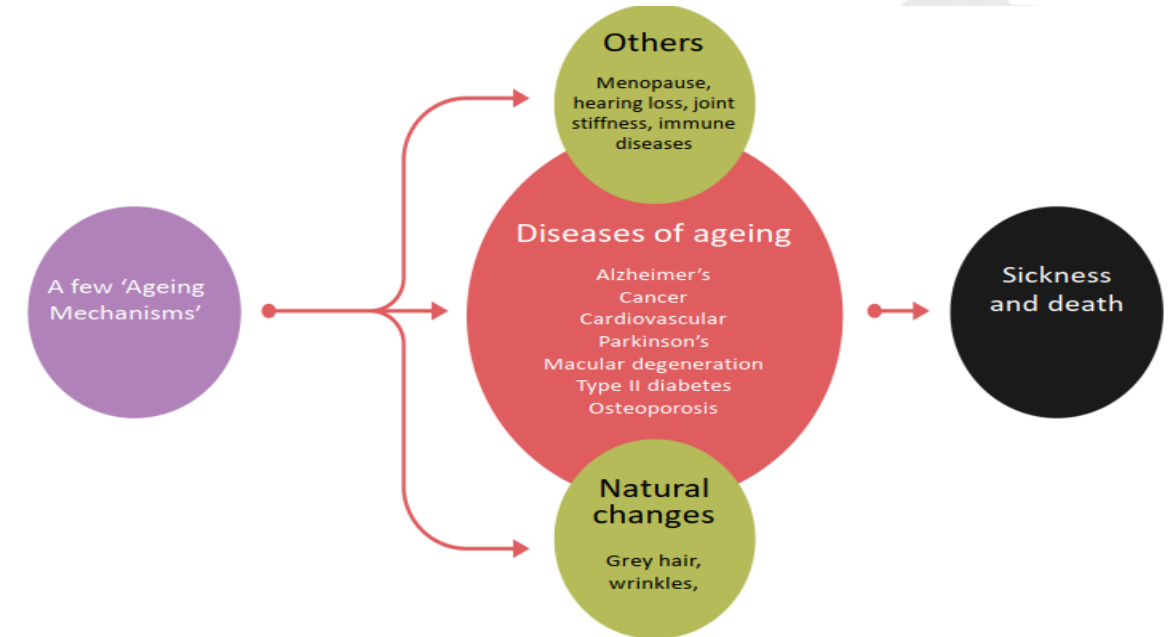
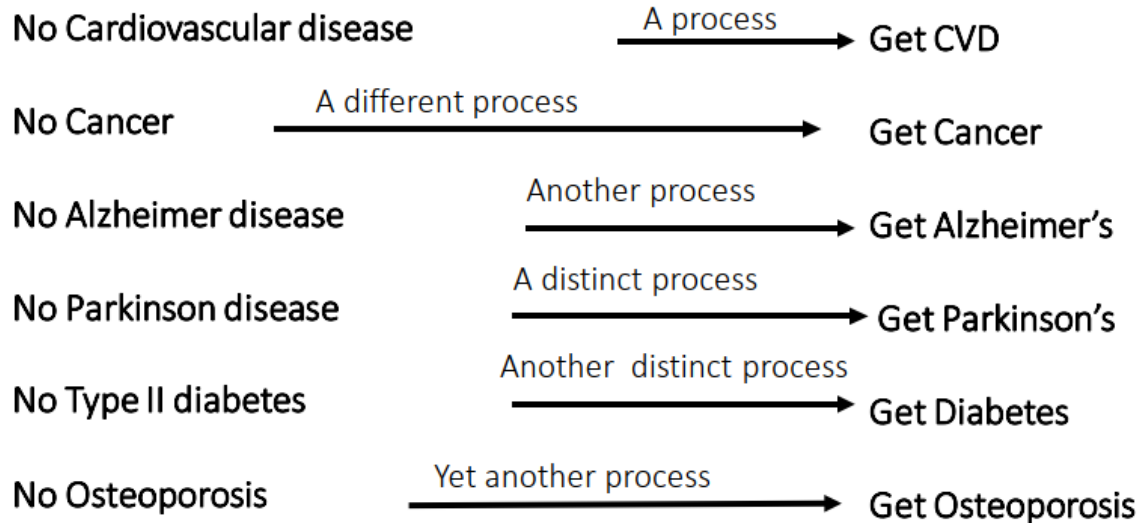
Das Wichtigste vorab: Es ist inzwischen verstanden, was „das Altern“ eigentlich ist.

Das Altern funktioniert nicht so...,

sondern so:

Healthy (and young)

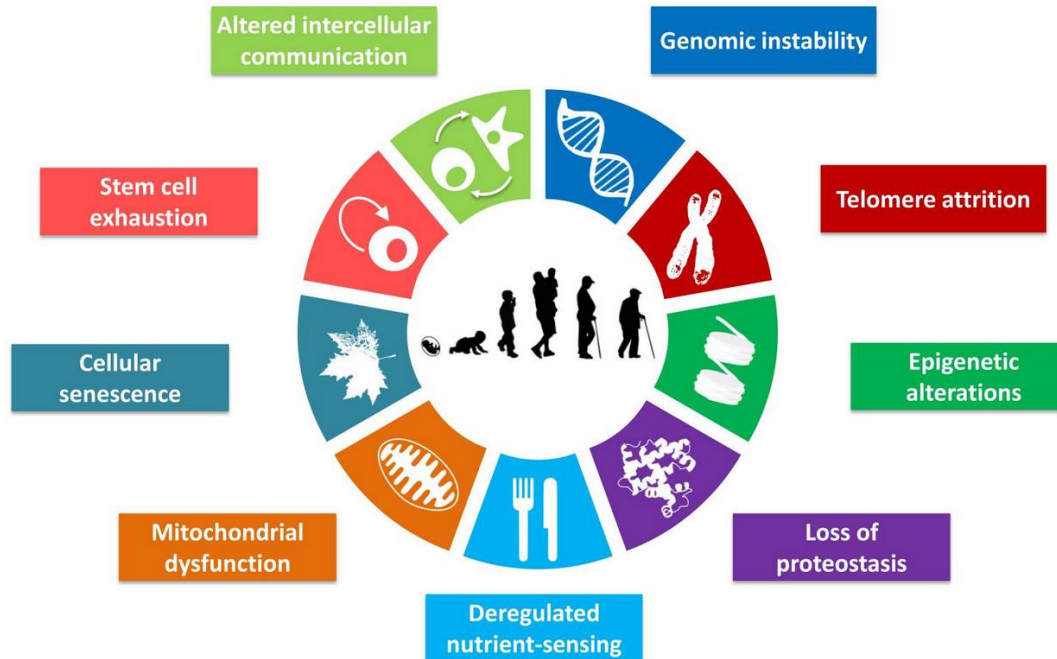
Sick (and old)



Quelle: Biology of Human Senescence, Vortrag von Richard Faragher, Professor of Biogerontology, beim 2023 „Living to 100 Symposium“.

Was sind die Ageing Mechanisms?

Die populärste Darstellung: Hallmarks of Ageing



Ein alternativer Approach – basiert auf „Verschleiß-Prozessen“

The “seven deadly things” & their fixes

Damage type	The maintenance approach
Cell loss, cell atrophy	Replace, using stem cells
Division-obsessed cells	Reinforce, using telomere control
Death-resistant cells	Remove, using suicide genes etc
Mitochondrial mutations	Reinforce, using backup copies
Intracellular waste products	Remove, using foreign enzymes
Extracellular waste products	Remove, using immune system
Extracellular matrix stiffening	Repair, using crosslink-breakers

Existence of any 8th is looking increasingly unlikely

Quelle oben: <https://www.yourheights.com/blog/longevity/how-to-end-ageing-with-aubrey-de-grey/>; Quelle links: López-Otín, Carlos, et al. "The hallmarks of aging." *Cell* 153.6 (2013): 1194-1217.

Konsens unter Experten scheint zu sein: „Mechanisms that cause ageing are known and druggable!“*

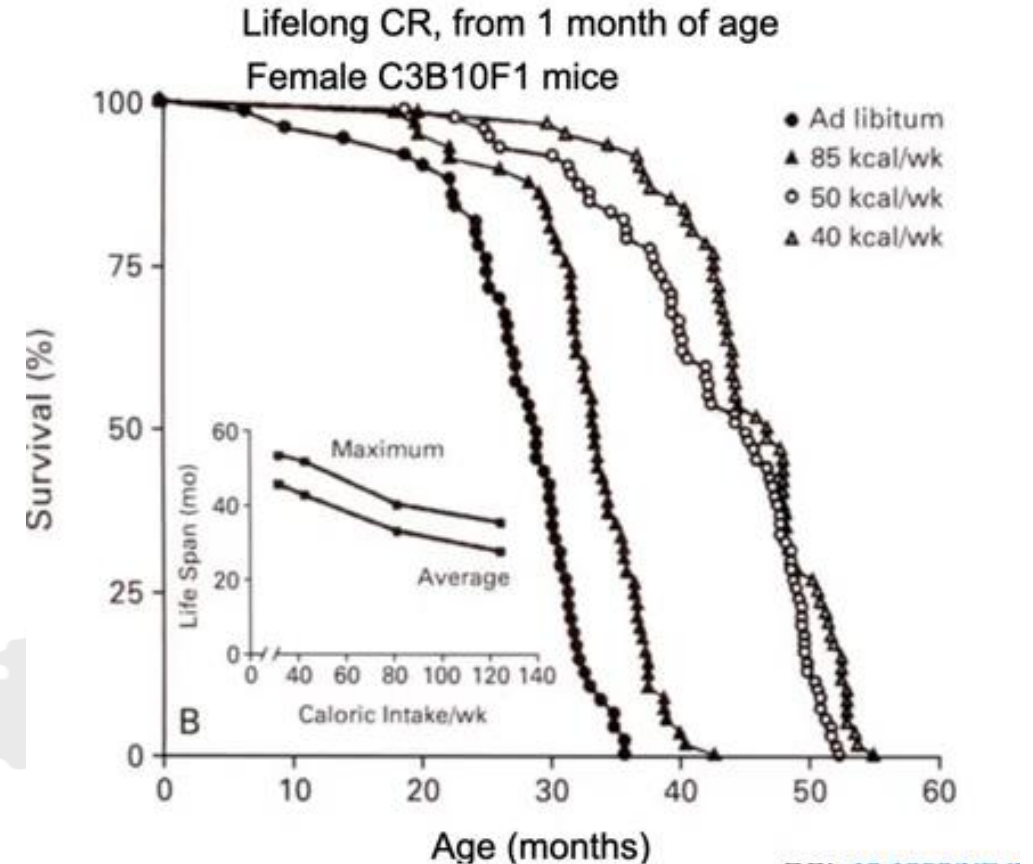
Geroscience is the science that targets the Hallmarks of Ageing.

* Zitat stammt aus dem bereits zitierten Vortrag „Biology of Human Senescence“ von Richard Faragher.

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Caloric Restriction (CR):

- Vereinfacht gesagt: nur so viel essen, dass man geradeso überlebt.
- Dies verlängert die Lebenserwartung bei vielen Spezies – bei manchen sehr stark.
 - vermutlich auch bei Menschen positive Wirkung
 - aber wer will sich das dauerhaft antun?
 - daher auch kaum Langzeitstudien mit Menschen
 - aber mit Mäusen (siehe Grafik)

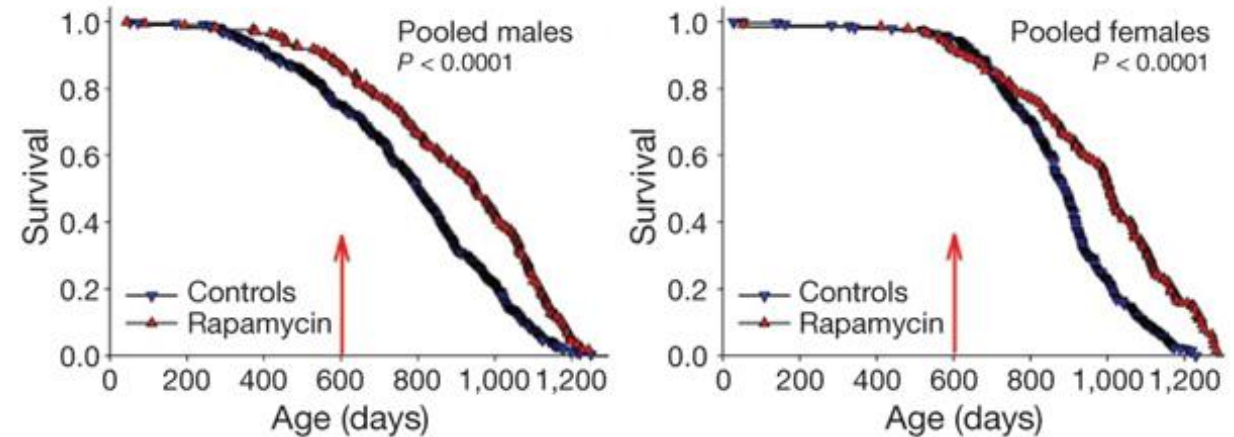


Quelle: Weindruch R, Sohal RS. Caloric intake and aging. N Engl J Med. 1997 Oct 2;337(14):986-94. doi: 10.1056/NEJM199710023371407. PMID: 9309105; PMCID: PMC2851235.

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Rapamycin:

- Inhibitor des Proteins mTOR; zahlreiche Wirkungen im Körper, u.a.
 - Verlangsamung Zellwachstum, Verbesserung der Autophagy („Aufräumen“ von beschädigten Zellen/Zellkomponenten), Immunsuppressivum
- Bereits für verschiedene Zwecke zugelassen (z.B. Lymphangi leiomyomatose, Immununterdrückung nach Organtransplantationen)
- Stark (!) vereinfacht: Rapamycin täuscht dem Körper CR vor
 - Hoffnung: Verlangsamung des Alterns wie CR aber ohne dessen Nachteile
 - Zunahme LE in Mäusen geringer als bei echter CR (aber in manchen Studien fast so hoch)



Quelle Grafik: Harrison, D., Strong, R., Sharp, Z. et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460, 392–395 (2009).
<https://doi.org/10.1038/nature08221>

Quelle Aussage in Fazitbox: Juricic, P., Lu, YX., Leech, T. et al. Long-lasting geroprotection from brief rapamycin treatment in early adulthood by persistently increased intestinal autophagy. *Nat Aging* 2, 824–836 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s43587-022-00278-w>



Auswirkung auf das menschliche Altern wird aktuell erforscht.

Bereits zugelassenes Medikament → „Safety“ grundsätzlich bereits getestet. Aber: Dauerhafte Einnahme mit Nebenwirkungen. Aktuelle Studien: Immer mal wieder kurzzeitige Einnahme hat bei Mäusen ähnliche Wirkung wie dauerhafte Einnahme.

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Telomerase (Enzym, das Telomere verlängert):

- Telomere verkürzen sich bei jeder Zellteilung
 - Wenn sie zu kurz sind, können sich die Zellen nicht mehr teilen (sie sterben ab oder werden zu „senescent cells“, s.u.)
- Telomerase wirkt dem entgegen
- signifikante Erfolge in Bezug auf Lebensdauer bei Mäusen
- Bei Menschen wirkt es prinzipiell auch, aber der Preis ist eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Krebs.
 - Dass sich manche Zellen nur beschränkt oft teilen können, ist ein wirksamer Mechanismus zum Schutz gegen Krebs.



Quelle: Vortrag: Novel Approach to Extending Human Healthspan - Insights from a Natural Experiment - Dr Douglas Vaughan bei der 2022 Fasano Longevity Conference;
<https://www.youtube.com/watch?v=ghOuNSHiOVU>



Nach anfänglicher Euphorie wurde es um dieses Thema wieder deutlich ruhiger.

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Senolytics (Medikamente zur Elimination von senescent cells):

- Im Laufe des Lebens werden senescent cells immer mehr. Das Immunsystem wird immer schlechter und schafft es nicht mehr, diese „aufzuräumen“.
- Ansammlung dieser Zellen trägt substantiell zum Altern bei.
- Herausforderungen:
 - Wie schafft man es, dass Medikamente nur senescent cells (und nicht auch normale Zellen) angreifen
 - Senescent cells haben auch einen Nutzen
- Derzeit große Fortschritte, nur zwei Beispiele
 - In senescent cells kommt „senescence-associated beta-galactosidase“ vor. Dies „frisst“ eine spezielle Art von Zucker. Werden die Senolytics in diese Zucker „verpackt“, so erreichen sie nur die senescent cells.
 - Ansätze, senescent cells wieder in „normale“ Zellen zurückzuverwandeln

Clearance of p16^{Ink4a}-positive senescent cells delays ageing-associated disorders

Darren J. Baker^{1,2,3}, Tobias Wijshake^{1,4}, Tamar Tchkonja³, Nathan K. LeBrasseur^{3,5}, Bennett G. Childs¹, Bart van de Sluis⁴, James L. Kirkland³ & Jan M. van Deursen^{1,2,3}

More than 60 ongoing human trials

ClinicalTrials.gov Search Results 07/07/2022				
Title	Status	Study Results	Conditions	Interventions
1 Senolytic Agents & Osteoarthritis	Not yet recruiting	No Results Available	•Osteoarthritis	-Drug: Quercetin Cap/Tab, Fisetin Cap/Tab -Drug: Quercetin Cap/Tab, Fisetin Cap/Tab, Supernutrition capsules -Other: Placebo
2 Senolytic Agent Improves the Benefit of Platelet-Rich Plasma and Lifestyle	Recruiting	No Results Available	•Femoroacetabular Impingement	-Drug: Fisetin -Drug: Placebo
3 Use of Senolytic and Anti-Fibrotic Agents to Improve the Remission Effect of Bone Marrow Stem Cells in Osteoarthritis	Recruiting	No Results Available	•Osteoarthritis, Knee	-Drug: Fisetin -Drug: Lisinatin -Drug: Placebo - Lisinatin -Drug: Placebo Fisetin
4 Senolytic Therapy to Modulate Progression of Alzheimer's Disease	Active, not recruiting	No Results Available	•Alzheimer Disease	-Drug: Dasatinib + Quercetin
5 Senolytic Drugs Attenuate Osteoarthritis-Related Articular Surface Degeneration: A Clinical Trial	Active, not recruiting	No Results Available	•Osteoarthritis, Knee	-Dietary Supplement: Fisetin -Drug: Placebo oral capsule
6 Senolytic Therapy to Modulate the Progression of Alzheimer's Disease: A Phase 2 Clinical Trial	Recruiting	No Results Available	•Alzheimer Disease, Early Onset •Mild Cognitive Impairment	-Drug: Dasatinib + Quercetin -Other: Placebo Capsules
7 An Open-Label Intervention Trial to Reduce Senescence and Improve Frailty in Adult Survivors of Childhood Cancer	Recruiting	No Results Available	•Frailty •Childhood Cancer	-Drug: Dasatinib plus Quercetin -Drug: Fisetin
8 Senescence in Chronic Kidney Disease	Enrolling by invitation	No Results Available	•Chronic Kidney Disease	-Drug: Group 2: Dasatinib -Drug: Group 2: Quercetin
9 Cellular Senescence and COVID-19 Lung Infection: Symptomatic Targeted Senescence to Reduce Osteoarthritis Pain and cartilage breakdown (SCPS)	Recruiting	No Results Available	•SARS-CoV2 Infection •Osteoarthritis, Knee	-Drug: High-dose/short-duration Fisetin -Drug: Low-dose/sustained-duration Fisetin -Other: Oral placebo capsule
10 Targeting Cellular Senescence With Senolytics to Improve Skeletal Health in Older Humans	Recruiting	No Results Available	•Healthy	-Drug: Quercetin -Drug: Fisetin
12 COVID-19: COVID-19 Phase Study of Fisetin to Alleviate Inflammation and Decrease Complications	Enrolling by invitation	No Results Available	•Covid19 •Coronavirus Infection	-Drug: Fisetin
13 COVID-19: Phase in COVID-19 (SARS-CoV-2) of Fisetin in Older Adults in Nursing Homes	Enrolling by invitation	No Results Available	•Covid19 •SARS-CoV Infection	-Drug: Fisetin -Drug: Placebo
14 COVID-19: Phase in SARS-CoV-2 of Fisetin to Alleviate Inflammation and Infection	Enrolling by invitation	No Results Available	•Covid19	-Drug: Fisetin

Rule of thumb: About 90% of trials fail. But this is now a numbers game...

Old mouse with senescent cells removed
Old mouse

Distance travelled at time of exhaustion
0% 100%

+175%

Running time to exhaustion
0% 100%

+100%

Quelle: Biology of Human Senescence, Vortrag von Richard Faragher, Professor of Biogerontology, bei der „Living to 100 conference“, Januar 2023.

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Heterochronic Parabiosis und Variationen davon (bloody science):

- Der alten Maus geht es rasch besser, der jungen schlechter
- anscheinend mehr Schädliches im alten Blut als Nützliches im jungen
 - Noch nicht vollständig verstanden, was genau man aus dem alten Blut „rausfiltern müsste“.
 - Kandidaten werden gerade getestet
- Aktuelle Forschung: Es scheint schon zu nützen, wenn man alten Mäusen junges Blutplasma zuführt oder altes Blutplasma herausfiltert und durch Kochsalzlösung ersetzt.
- Ganz aktuell: Gabe von Knochenmarkzellen von jungen Mäusen an alte Mäuse.

Heterochronic Parabiosis



Young Plasma Injection



Quelle Grafik: <https://www.jax.org/news-and-insights/2014/may/searching-for-the-secret-ingredients-of-the-fountain-of-youth>

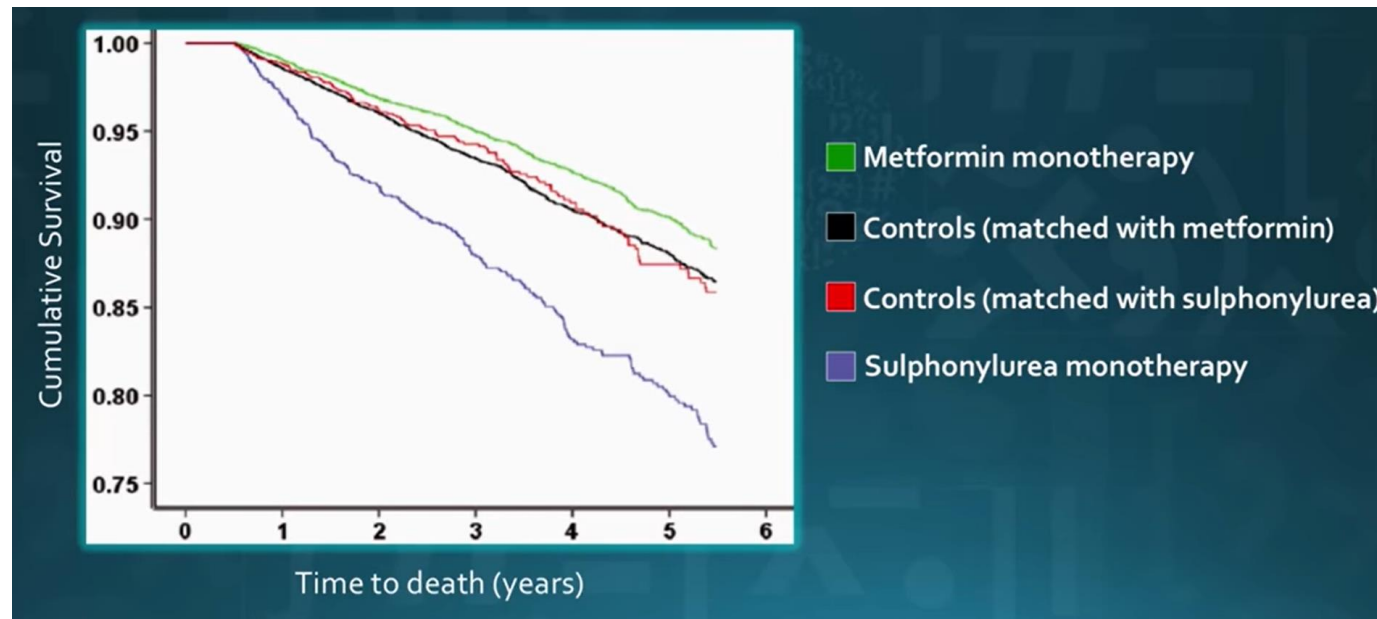
Einstieg ins Thema:
<https://www.3sat.de/wissen/wissenschaftsdoku/uralt-und-blut-jung-100.html>;

Für weitere Details: Interview "Longevity update with Dr. Aubrey de Grey" ab ca. Minute 46 und Publikationen der dort genannten Forscher. <https://www.youtube.com/watch?v=KEdRTzI2DgY>

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

Metformin:

- Standard Diabetesmedikament. Diabetiker, die das bekommen, „altern langsamer“ (höhere LE als Nicht-Diabetiker!)



Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: A systematic review and meta-analysis

Jared M. Campbell^{a,b,*}, Susan M. Bellman^a, Matthew D. Stephenson^a, Karolina Lisy^c

Metformin as a Tool to Target Aging

Nir Barzilai,^{1,*} Jill P. Crandall,¹ Stephen B. Kritchevsky,² and Mark A. Espeland²

¹Institute for Aging Research, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY 10461, USA

²Wake Forest Older Americans Independence Center and the Sticht Center on Aging, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC 27157, USA

*Correspondence: nir.barzilai@einstein.yu.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.011>

Aging has been targeted by genetic and dietary manipulation and by drugs in order to increase lifespan and health span in numerous models. Metformin, which has demonstrated protective effects against several age-related diseases in humans, will be tested in the TAME (Targeting Aging with Metformin) trial, as the initial step in the development of increasingly effective next-generation drugs.

Quelle: Can We Grow Older Without Getting Sicker? TEDMed Talk von Nir Barzilai, MD, AFAR Scientific Director and PI of the TAME Trial.
<https://youtu.be/MGKB9AdPmwc>



Metformin derzeit vermutlich aussichtsreichster Kandidat für erste medizinisch fundierte Therapie gegen „das Altern“, vgl. **TAME-Studie**. Metformin wurde nicht gewählt, weil es den größten Nutzen versprach, sondern weil es das geringste Risiko aufweist (safety bereits getestet).

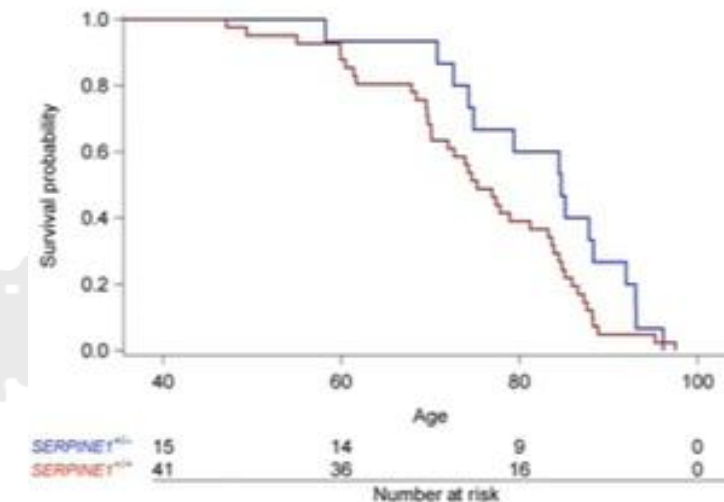
Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

PAI-1 = Protein, das das Auflösen von Blutgerinnseln verzögert (plasminogen activator inhibitor-1; aka SERPINE1)

- Erkenntnisse aus einer Amish-Community aus Indiana
 - Frau mit merkwürdiger Krankheit
 - keine Bluterin, sondern: Nach Verletzung stoppt das Blut normal, nach 1-2 Tagen beginnt es wieder.
 - Grund: Anomalie in einem Gen, das PAI-1-level steuert – sie hat zu wenig PAI-1.
- Douglas Vaughan wurde neugierig, weil er zu verwandten Proteinen geforscht hat und wusste, dass reduzierte PAI-I level in Tieren die Lebenserwartung erhöhen.
 - weil die Amish relativ isoliert leben: wenig Gen-variation
 - Ein Mitglied das Ende 19.Jh in die Community eintrat, brachte diese Gen-Anomalie mit.
 - Er hatte 17 Kindern und 142 Enkel. Heute haben ca. 15% der 20.000 Mitglieder diese Gen-Anomalie und die reduzierten PAI-1 level (die wenigsten in Verbindung mit der o.g. Krankheit)

- Erkenntnisse aus Vergleich von Community Mitgliedern mit und ohne Gen-Anomalie:

- Die mit Gen-Anomalie (also mit den niedrigeren PAI-1-leveln)
 - Haben längere Telomere
 - Kein einziger hat Diabetes (die Vergleichsgruppe hingegen analog zu Gesamtbevölkerung)
 - Haben höhere Ix; (aber: kleiner Stichprobenumfang!)



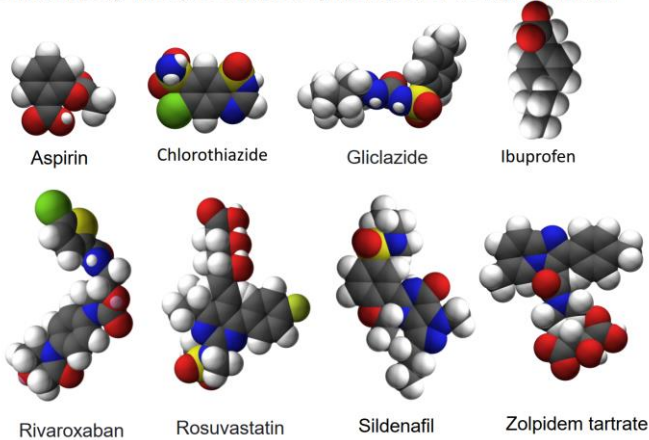
Quelle: Vortrag: Novel Approach to Extending Human Healthspan - Insights from a Natural Experiment - Dr Douglas Vaughan bei der 2022 Fasano Longevity Conference
<https://www.youtube.com/watch?v=ghOuNSHiOVU>

- Es gibt bereits Phase 3 Tests zu Pillen, die PAI-1 level senken. (TM5614)

Aktuell diskutierte Ansätze zur Beeinflussung des Alterungsprozesses

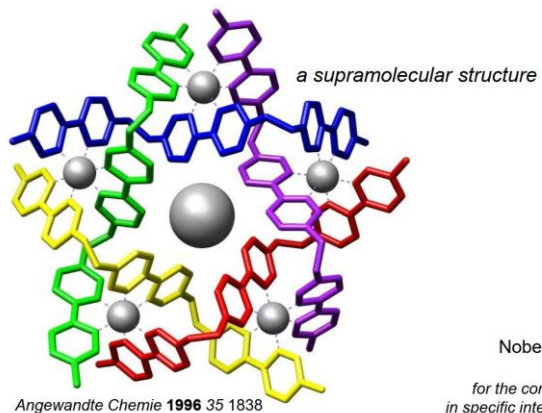
Dancing molecules (Supramoleküle aktivieren Prozesse im Körper, indem Sie eine Vielzahl von Signalen schicken
→ mögliche Therapien in der regenerativen Medizin)

Common Drug Therapies Function by the Action of a Single Molecule



Supramolecular Chemistry

chemistry "beyond" the molecule begins in the 1990s



Jean-Marie Lehn
Nobel Prize in Chemistry 1987

for the concept that molecules can engage
in specific interactions as a result of their structure

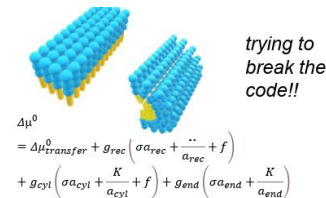
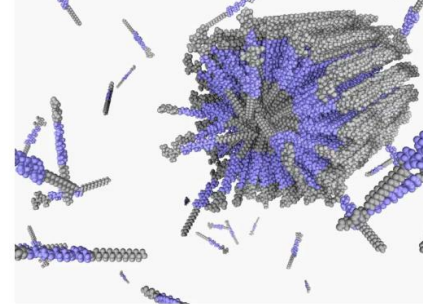
could there be supramolecular therapies?

the therapy has many molecules, could be very potent and solve complex problems!!

Anwendungsbeispiele:

- BMP-2 („knochenmorphogenetisches Protein“) wird zur Regeneration von Knochen und Knorpeln eingesetzt; in den notwendigen Dosen massive Nebenwirkungen möglich. In Kombination mit Signalen von Supramolekülen kann die Dosis stark reduziert werden.
- Spezielle Supramoleküle (dancing molecules); „Tanzbewegungen“ erhöhen Wahrscheinlichkeit, dass das Signal den Rezeptor erreicht. Können verletztes Rückenmark „reparieren“.

Molekül, das so designt wurde, dass es sich selbst zu einer Faser zusammensetzt und dabei Signale sendet.



Science **2001** 294 1684
Science **2004** 303 1352
Science **2008** 319 1812
Science **2010** 327 555
Science **2012** 335 813
Nature Materials **2016** 15 469
JACS **2017** 139 8915
Science **2018** 362 808

Intense Supramolecular Motion Within Bioactive Nanofibers
Enhances Tissue Repair and Function

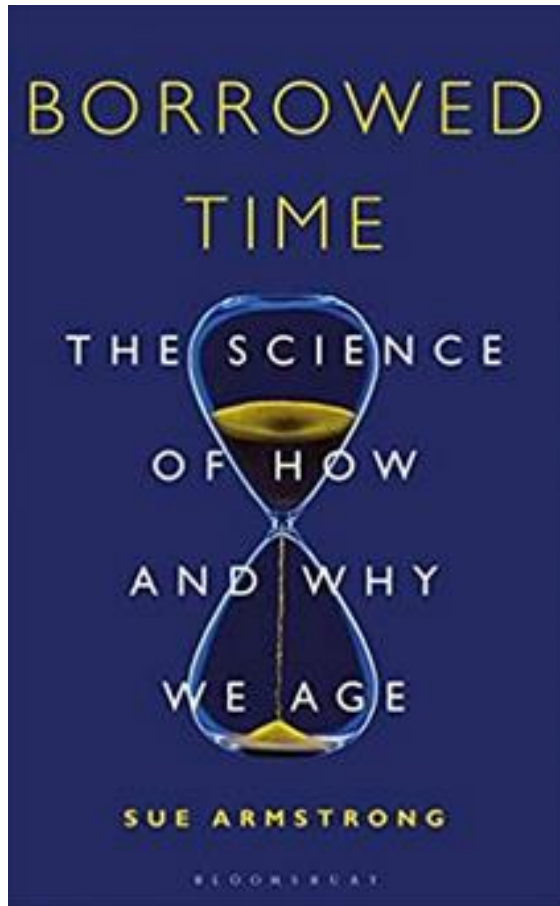


Differences in Motion of Molecules Occurring on the Scale of Micro- or Milli-Seconds
Lead to Differences in Movement Speed of Organisms that Are 200 Million Times Larger than the Molecules

Quelle: Vortrag "Use of Dancing Molecules to Reverse Paralysis After Spinal Cord Injuries",
Dr Samuel Stupp bei der 2022 Fasano Longevity Conference
<https://youtu.be/mG7M2VzZaX0>

Lust auf mehr?

Ein guter Einstieg ins Thema:

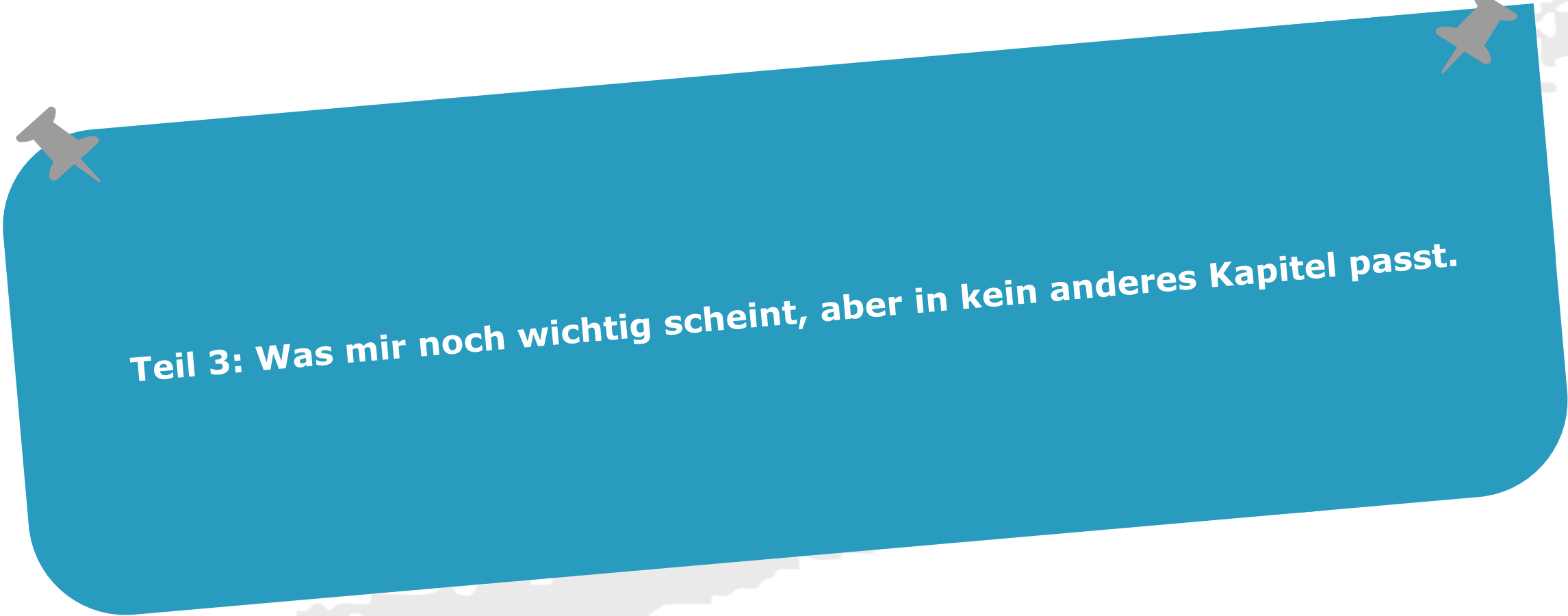


Die (nach meiner subjektiven Meinung) für Aktuare relevanteste Tagung hierzu:



Immer wieder mit Top-Referenten zu aktuellster Forschung zu diesem Thema:





Teil 3: Was mir noch wichtig scheint, aber in kein anderes Kapitel passt.

In manchen Ländern wird dem Thema mehr Aufmerksamkeit geschenkt als hierzulande.

z.B. Kongressanhörung zum Thema in den USA



- **The Fountain of Youth? The Quest for Aging Therapies**
- The Subcommittee on Investigations and Oversight is holding a hearing to discuss the state of geroscience, the study of aging and age-related diseases, and leading research efforts to develop therapeutic interventions that target aging and age-related diseases.
- <https://www.youtube.com/watch?v=Sm5K7WqgsDQ>

Zukünftige Entwicklungen könnten deutlich schneller geschehen als bisher.

Epigenetic Clock

- DNA-methylation misst das „wahre Alter des Körpers“
 - Epigenetic Clock
- Pionier dieser Forschung: Steve Horvath
 - Benötigt DNA-methylation an (nur) ca. 1.000 Genen
 - Berechnet hieraus mit einem Regressionsmodell das sogenannte Grim Age
 - „funktioniert“ zur Vorhersage der individuellen LE bei Menschen und 120 anderen Säugetieren

bereits online verfügbar



www.aging-us.com

AGING 2019, Vol. 11, No. 2

Research Paper

DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan

Ake T. Lu¹, Austin Quach¹, James G. Wilson², Alex P. Reiner³, Abraham Aviv⁴, Kenneth Raj⁵, Lifang Hou⁶, Andrea A. Baccarelli⁷, Yun Li⁸, James D. Stewart⁹, Eric A. Whitel^{9,10}, Themistocles L. Assimes^{11,12}, Luigi Ferrucci¹³, Steve Horvath^{1,14}



Hoffnung (stark vereinfacht): Zukünftig muss man bei klinischen Studien nicht mehr jahrelang warten, wie eine Behandlung die Sterblichkeit verändert, sondern man kann zeitnah messen, wie sich das Grim-Age (oder eine andere epigenetic clock) verändert.

Aber auch: Asymmetrische Information und resultierende adverse Selektion bei Verrentung?

Einfacher Einstieg ins Thema: Doku in der ARD-Mediathek:

- **Für immer jung: Machen Forscher einen Menschheitstraum wahr?**
- „Der Wissenschaftler Steve Horvath hat eine bahnbrechende Entdeckung gemacht: Die sogenannte "Horvathsche Lebensuhr", die in jeder Körperzelle tickt. Ein Algorithmus, der das biologische Alter mit atemberaubender Genauigkeit anzeigt. Und nicht nur das: Läuft die Uhr langsamer, lebe man länger, hat Horvath herausgefunden. Könnte man die Uhr verstellen?“
- <https://www1.wdr.de/mediathek/video/sendungen/die-story/video-fuer-immer-jung-machen-forscher-einen-menschheitstraum-wahr-100.html>

Der optimistischste Akteur in diesem Spiel



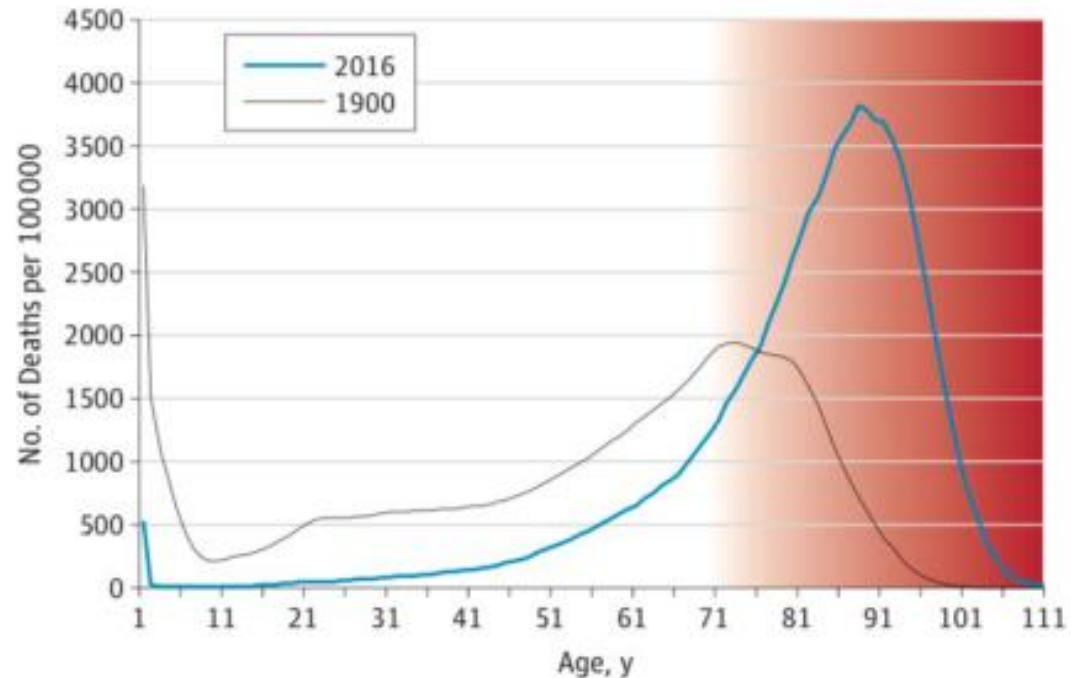
THE FIRST PERSON TO LIVE TO 150 IS ALIVE TODAY.
Let's get ready for a longer retirement.

 **Prudential**
Bring Your Challenges

- Von ihm stammen die genannten 7 Verschleißprozesse.
- vermutlich „überoptimistisch“ in der Darstellung seiner Thesen
 - z.B. Longevity escape velocity
 - z.B. LE 1000
 - z.B. „Erster Mensch, der 200 Jahre alt wird, lebt schon“
- Aber: grundsätzlich ernst zu nehmende Forschung
 - SENSE
 - LEV Foundation
 - Untersucht derzeit unterschiedliche Kombinationen aus Rapamycin, Senolytics, Telomerase und Varianten von Heterochronic Parabiosis
- Am Rande: Er ist auch Hobbymathematiker und hat einen wichtigen Beitrag zum Hadwiger-Nelson Problem geleistet...

Warum derzeit alle über healthspan reden

Figure. Age Distribution of Life Table Deaths for Women in the United States, per 100 000 People, 1900 and 2016

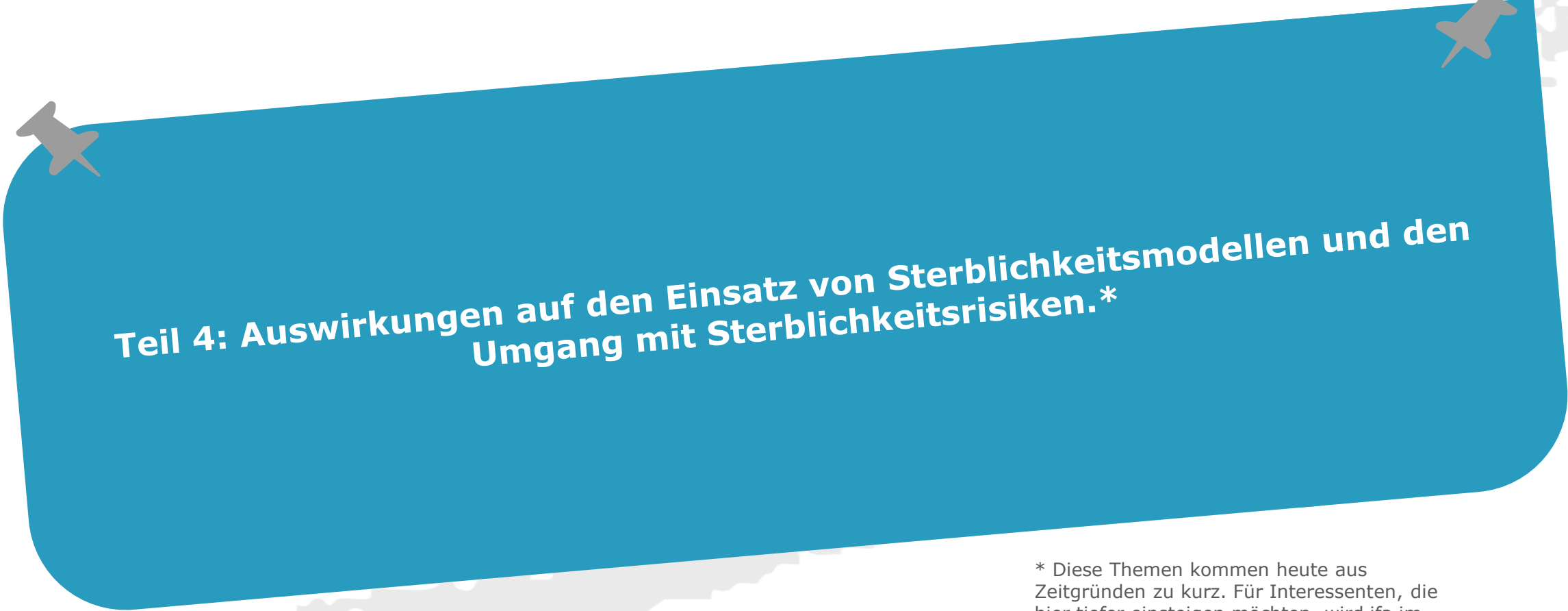


The red zone represents a period in life when the risk of frailty and disability begins to increase rapidly. The goal of aging science is to delay and compress the red zone, which may extend healthy life. Sources: 1900 data from Bell and Miller¹; 2016 data from Human Mortality Database.²

■ Narrativ:

- Vergangenheit: Überleben in die „red zone“ geschoben
- Zukunft: Die „red zone“ nach hinten schieben
- Behauptung (meiner Meinung nach nicht korrekt):
 - Das bringt (fast) nur healthspan und kaum lifespan.

Quelle: Impulsvortrag von S. Jay Olshansky zur Paneldiskussion „Futurism – Medical Knowledge of Aging“ beim 2023 „living to 100“-Symposium



Teil 4: Auswirkungen auf den Einsatz von Sterblichkeitsmodellen und den Umgang mit Sterblichkeitsrisiken.*

* Diese Themen kommen heute aus Zeitgründen zu kurz. Für Interessenten, die hier tiefer einsteigen möchten, wird ifa im Herbst eine Vertiefung anbieten.

Vorbemerkung: MMM → VMMM

Natürliche Kaskade zum Umgang mit Risiken

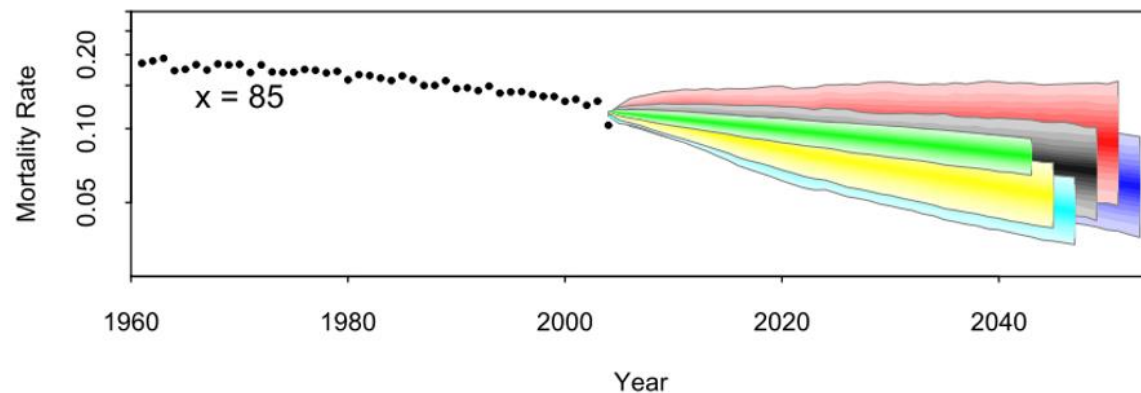
- Verstehen
- Modellieren
- Messen
- Managen

Dass man die Grundstruktur von Risiken verstanden hat, wird oft stillschweigend vorausgesetzt.

- Dieser Schritt ist hier aber besonders relevant.
 - Wenn es Aspekte gibt, die die zukünftige Unsicherheit erhöhen, die aus vergangenen Daten aber nicht beobachtbar sind, ist unter Umständen eine Kalibrierung der „Streuungsparameter“ eines Modells an historische Daten nicht zielführend.
 - Wenn die Fakten klar dafür sprechen, dass die Unsicherheit über lange Zeiträume (viel) höher ist als über kurze Zeiträume, sollte man (zumindest zur Modellierung langfristiger Risiken) nur Modelle verwenden, die diese Eigenschaft aufweisen.
 - etc.

Ausgewählte Aspekte zu quantitativen Modellen

Beispiel 1: Unterschiedliche Sterblichkeitsmodelle an Daten kalibriert. Dann den „aktuellen Trend aller im Modell relevanten Parameter“ mit demselben Prozess (Random Walk mit Drift) stochastisch in die Zukunft projiziert. Grafik: resultierendes q_{85} .

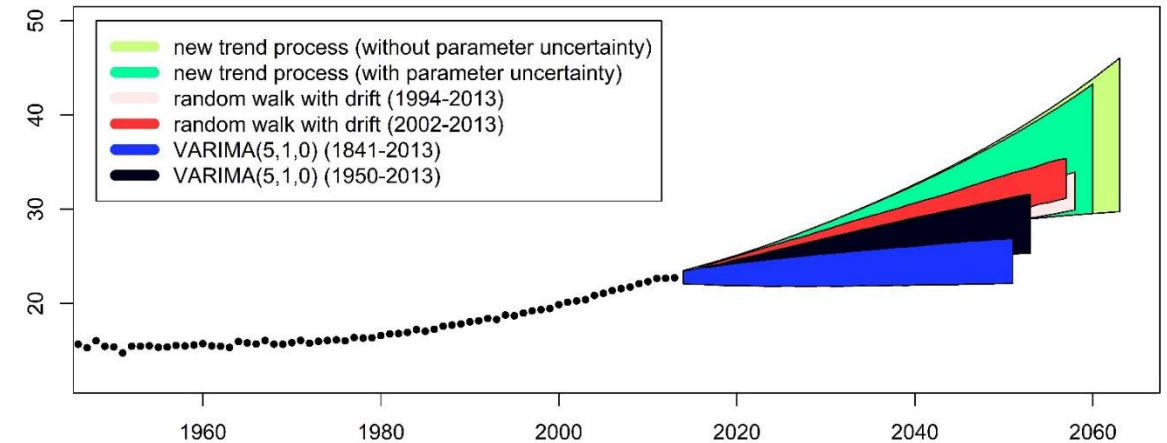


Mit grundsätzlich plausiblen Sterblichkeitsmodellen lassen sich die unterschiedlichsten Zukunftsszenarien „belegen“. Dies ist ein weiteres Indiz für die große Unsicherheit.

Quelle oben: Cairns, A. J., Blake, D., Dowd, K., Coughlan, G. D., Epstein, D., Khalaf-Allah, M., 2011. Mortality Density Forecasts: An Analysis of Six Stochastic Mortality Models. Insurance: Mathematics and Economics, 48: 355–367.

Quelle rechts: Matthias Börger, Johannes Schupp: Modeling trend processes in parametric mortality models. Insurance: Mathematics and Economics, Volume 78, 2018, Pages 369–380,

Beispiel 2: Ein Sterblichkeitsmodell an Daten kalibriert. Dann „die im Modell relevanten Parameter“ mit verschiedenen Prozessen stochastisch in die Zukunft projiziert. Grafik: resultierendes e_{60} .

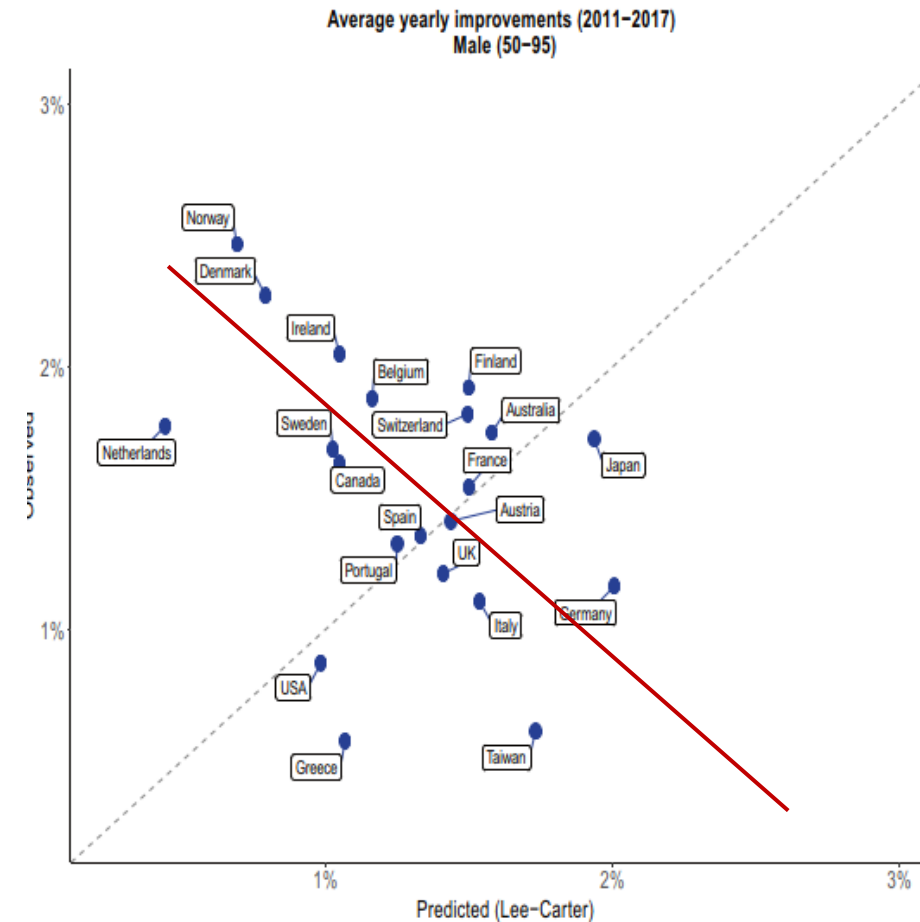
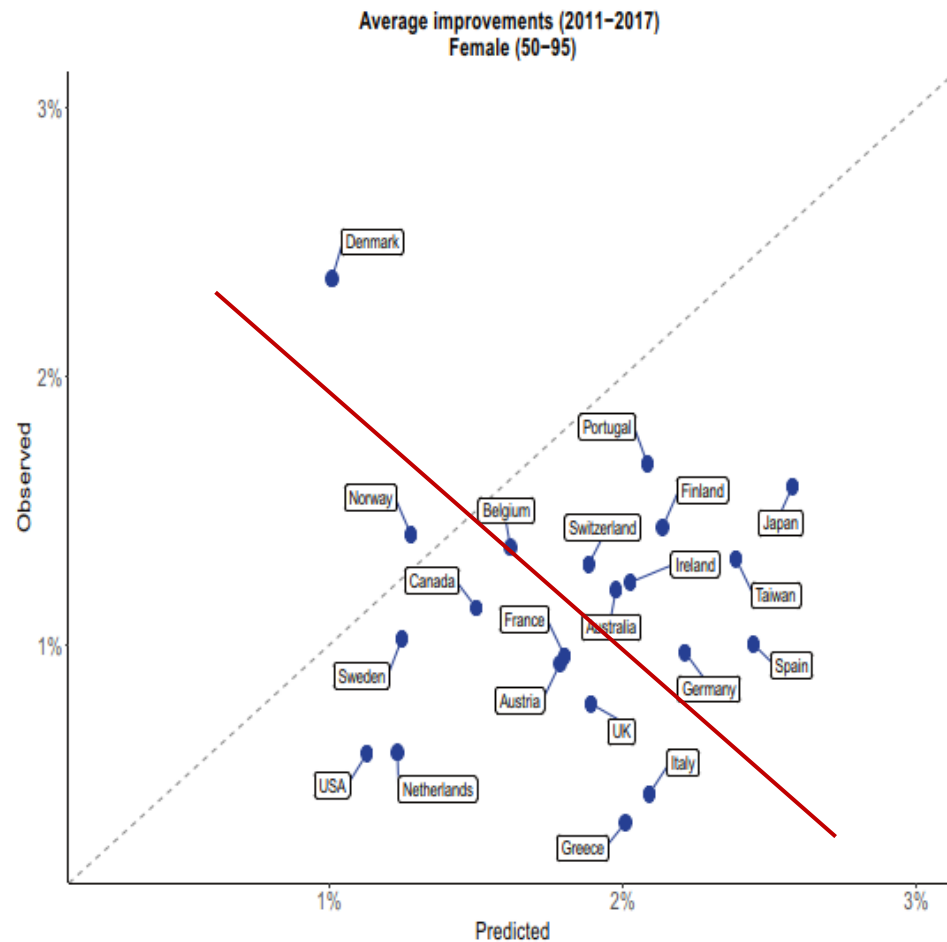


(Nur) Prozesse, die zukünftige Trendänderungen zulassen, erfüllen die Anforderung, dass das Risiko für lange Zeiträume höher ist.

- Schätzung für Wahrscheinlichkeit und Intensität von Trendänderungen erforderlich.

Ausgewählte Aspekte zu quantitativen Modellen

Modell kann in manchen Fällen als Konterindikator dienen...



Quelle: Viani B. Djeundje,
Steven Haberman,
Madhavi Bajekal and
Joseph Lu: The slowdown
in mortality improvement
rates 2011-2017:
a multi-country analysis.
European Actuarial Journal
<https://doi.org/10.1007/s13385-022-00318-0>

Und was bedeutet den Umgang mit Risiken aus Altersvorsorgeprodukten

Grundsätzliche Bemerkungen

Das Langlebigkeitsrisiko eines Individuums kann man in 3 Komponenten zerlegen.

- Übliche Rentenversicherungen sichern alle 3 Komponenten ab.

Langlebigkeitsrisiko

Systematisch:
Schlüsselfrage: verstehen,
modellieren, messen und managen
wir das schon ausreichend???

Unsystematisch:
„Gutartiges“
Risiko -
verschwindet im
großen Bestand!

Die Lebenserwartung
könnte zwischen jetzt
und Rentenbeginn
stärker steigen als
heute erwartet.

Die Lebenserwartung
könnte während der
Rentenauszahlphase
stärker steigen als
heute erwartet.

Das Individuum lebt
zufällig länger als ein
Durchschnittsmensch.

Wie wir das „rote Risiko“ bisher managen:

- Vorsichtige Kalkulation in Verbindung mit Überschussbeteiligung
 - Sehr sinnvoll. Die Frage, ob es angesichts der geschilderten Unsicherheit ausreichend ist, muss dennoch regelmäßig gestellt werden.

Mögliche weitere Ansätze:

- Keine lebenslangen Renten anbieten
 - m.E. keine Option!
- Produktdesign mit weniger systematischem Risiko beim Versicherer
 - Schwächere Garantien beim Rentenübergang
 - Elemente von Tontinen bzw. der Rentenphase der reinen Beitragszusage
- Absicherung von Langlebigkeitsrisiken über geeignete Transaktionen (vgl. folgende Folie)

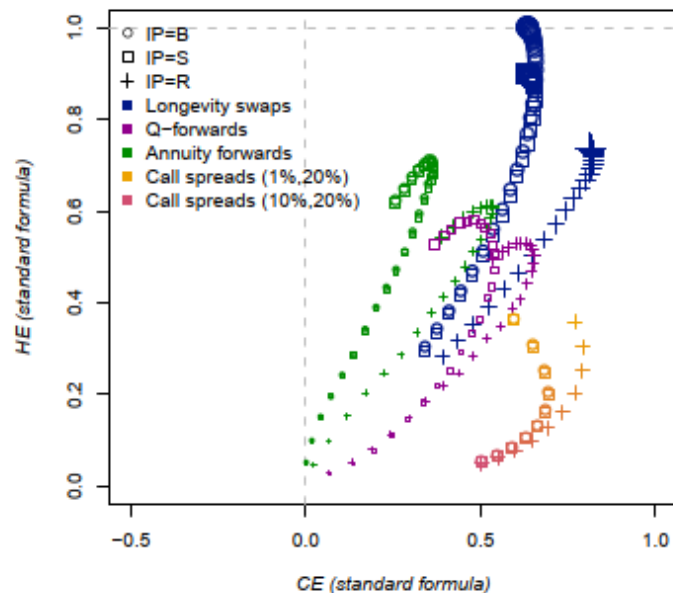
Und was bedeutet den Umgang mit Risiken aus Altersvorsorgeprodukten

Absicherung von Langlebkeitsrisiken über geeignete Transaktionen

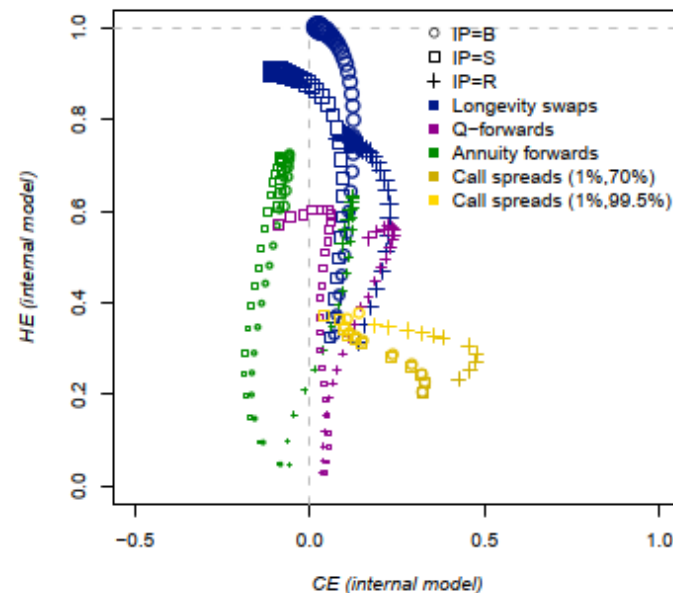
Es gibt zahlreiche verschiedene Absicherungsinstrumente (Sterblichkeitsderivate), die sich in ihrer Wirkung stark unterscheiden.

Wenn man sich mit diesem Thema auseinandersetzt, sind unbedingt die beiden Fragen, die jeder Schwabe intuitiv stellt, sinnvoll zu analysieren:

- Was bringt's? (Risikoreduktion)
- Was kostet's? (Nicht nur Preis des Absicherungsinstruments, sondern auch (aus heutiger Sicht stochastische) Ersparnis der Kapitalkosten)
- Wenn man glaubt, dass auch „der Markt“ die Unsicherheit unterschätzt: „Preis < Wert“

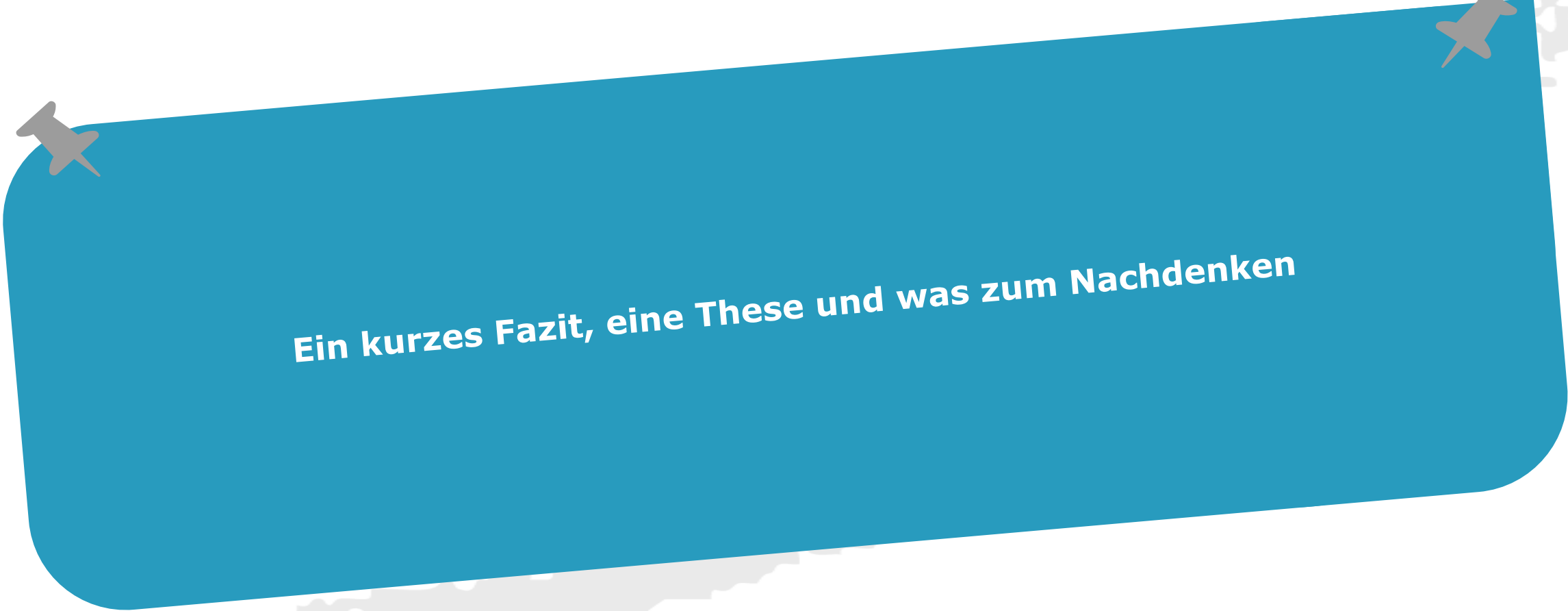


(a) Standard formula



(b) Internal model

Quelle: Börger, M., Freimann, A., and Ruß, J. (2021). A combined analysis of hedge effectiveness and capital efficiency in longevity hedging. Insurance: Mathematics and Economics, 99:309–326.



Ein kurzes Fazit, eine These und was zum Nachdenken

Ein kurzes Fazit, eine These und was zum Nachdenken

Fazit: In Bezug auf die zukünftige Entwicklung der Lebenserwartung sind Veränderungen in beide Richtungen möglich.

- Es kann heute niemand seriös sagen, ob und wann „etwas passiert“, und wie groß die Auswirkung sein wird.
- Die Wahrscheinlichkeit, dass während der Laufzeit einer typischen heute abgeschlossenen aufgeschobenen Rentenversicherung „etwas passiert“, ist aber auf jeden Fall deutlich > 0 (und deutlich < 1)

■ **Das ist Unsicherheit!**

These: Wir (die Branche / die aktuarielle Community) müssen diesem Thema in Zukunft mehr Aufmerksamkeit schenken als in der Vergangenheit.

- Aktuelle Entwicklungen müssen verfolgt werden.
- Die Frage, ob das Ausmaß der Unsicherheit angemessen berücksichtigt wird, sollte regelmäßig gestellt werden.

Ein paar Fragen, die zum Nachdenken über meine These anregen:

- Wie viele Menschen in Ihrem Unternehmen kennen sich mit Aktienderivaten aus?
- Und mit Zinsderivaten?
- Und mit Sterblichkeitsderivaten?
- In den knapp 8 **Wochen**, seit die Probleme der Silicon Valley Bank publik wurden und sich die Ereignisse bei der Credit Suisse zuspitzten: In wie vielen Meetings in Ihrem Haus wurde über eine potenzielle Auswirkung auf die Assets gesprochen?
- In den mehr als 9 **Jahren**, seit publik wurde, dass es Metformin potenziell den Alterungsprozess von Menschen verlangsamen könnte: In wie vielen Meetings in Ihrem Haus wurde über eine potenzielle Auswirkung hiervon (und von den anderen heute angesprochenen Themen) auf die Liabilities gesprochen?

Prof. Dr. Jochen Ruß

Geschäftsführer

+49 (731) 20 644-233

j.russ@ifa-ulm.de



Falls Sie mir auf LinkedIn folgen möchten: