



# Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011

Schulz Maike • Wandrey M\* • Hering R • Schulz Mandy • Bätzing-Feigenbaum J

\* Medizinische Fakultät und Fachbereich Geowissenschaften, Universität Hamburg

## Abstract

### Hintergrund / Ziel:

Seltene Erkrankungen (SE) werden immer häufiger, gelten aber gleichzeitig nach wie vor als Waisenkinder der Medizin. Auf den ersten Blick ein Widerspruch, auf den zweiten ein leicht zu erklärendes Paradoxon: Von einer einzelnen SE sind zwar bundes- oder gar europaweit oft nur wenige Patienten betroffen, bedingt durch den veränderten Wissensstand und die Zunahme molekularbiologischer Analysemethoden nimmt jedoch die Zahl der bekannten SE und damit auch die Anzahl der mit einer solchen Erkrankung diagnostizierten Patienten insgesamt zu.

Allein in Deutschland leiden mehr als vier Millionen Menschen an einer der bis zu 8000 bekannten SE. Dennoch ist die allgemeine Datenlage sowohl zur Prävalenz als auch zum (ambulanten) Versorgungsgeschehen bei diesen Erkrankungen, die sich durch eine Prävalenz von bis zu 50 Betroffenen je 100.000 Einwohner auszeichnen, bislang teilweise unzureichend. Prävalenzen bestimmter Erkrankungen werden zwar in rund 119 Registern in Deutschland erfasst und auch Orphanet bietet mit gewissen Einschränkungen eine breite Basis mit Prävalenzinformationen, dennoch ist das allgemeine Geschehen auch in Deutschland bislang nicht umfassend genug abgebildet. Sekundärdaten stellen eine interessante Datengrundlage dar, um diese vorliegenden Informationsdefizite zu reduzieren. Allerdings generiert die Nutzung der ambulanten Abrechnungsdaten auch spezifische methodische Herausforderungen: Einerseits gibt es pro Erkrankung nur wenige oder sehr wenige Patienten und andererseits muss ein Algorithmus gefunden werden, der die Reduktion der Zahl der Erkrankungsentitäten auf ein auswertbares Maß erlaubt.

### Methodik:

Die Auswahl der Erkrankungen erfolgte sowohl anhand des Orphanet-Berichts vom Mai 2014 zur Prävalenz seltener Erkrankungen als auch unter Berücksichtigung der Daten des Neugeborenen-Screenings. Eingeschlossen wurden SE, deren Prävalenz über drei je 100.000 liegt, die über eine eindeutige ICD-10-Kodierung verfügen und nicht aus dem Indikationsgebiet der Infektions- und Tumorkrankheiten stammen. Insgesamt konnten auf diese Weise 88 Entitäten von SE identifiziert werden. Die betroffenen Patienten wurden auf Basis der ambulanten Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011 ermittelt, wobei sie das M2Q-Kriterium erfüllen mussten.

Zur Ermittlung der Prävalenz wurden die Daten gepoolt, d. h. im Durchschnitt der Jahre 2008 bis 2011, analysiert. Ohne diese Vorgehensweise wäre eine stabile Prävalenzschätzung nicht möglich gewesen, da aufgrund der teilweise geringen Patientenzahlen je Krankheitsentität schon minimale jährliche

Korrespondierende Autorin: Maike Schulz  
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland  
Herbert-Lewin-Platz 3 - 10623 Berlin - Tel. (030) 4005-2458 - E-Mail: mschulz@zi.de





Veränderungen der Betroffenenzahl zu deutlichen Prävalenzverschiebungen führen können. Als Bezugsgröße zur Prävalenzbestimmung wurde die in Deutschland wohnhafte, in der GKV versicherte Bevölkerung laut KM6-Statistik genutzt.

#### **Ergebnisse:**

Im Untersuchungszeitraum wurden im Jahresdurchschnitt 573.520 betroffenen Patienten identifiziert. Daraus resultiert eine gepoolte administrative Gesamtprävalenz von knapp 1 % (etwa 824 betroffene Patienten pro 100.000 Einwohner). Diese Gesamtzahl ist jedoch aufgrund des betrachteten Ausschnitts der SE für sich allein betrachtet nicht aussagekräftig. Interessant ist daher vielmehr die differenzierte Betrachtungsweise der einzelnen Entitäten. Hierbei tritt eine große Spannweite der Ergebnisse zu Tage. Die gepoolte administrative Prävalenz variiert zwischen 0,01 Patienten je 100.000 Einwohner ( $n=7,75$ ) bei der Kraniorhachischisis und 112,6 Patienten je 100.000 Einwohner ( $n=78.371,5$ ) bei der Menière-Krankheit. Zur Abschätzung der Ergebnisqualität wurde ein Abgleich mit den Daten des Neugeborenen Screenings vorgenommen. Bei drei der vier betrachteten Krankheitsentitäten lag die Abweichung der auf Basis der Abrechnungsdaten ermittelten Prävalenzen bei maximal 1,4 Betroffenen je 100.000 Einwohner bei einer minimalen Abweichung 0,1/100.000. Nur bei der Phenylketonurie (PKU) ist die Differenz mit 2,2/100.000 etwas höher. Dieser Befund ist jedoch teilweise auf die Besonderheit der Abgrenzungsproblematik zur Hyperphenylalaninämie (HPA) zurückzuführen. Die Ergebnisse sind somit als weitgehend valide anzusehen. Auch die regionale Verteilung der Prävalenz wurde berücksichtigt. Sie variiert z. B. für die als akut gekennzeichnete Sarkoidose zwischen 32/100.000 in Hessen und 69/100.000 in Mecklenburg-Vorpommern.

#### **Schlussfolgerung:**

Die Untersuchung ist die erste umfassende Analyse von Prävalenzen seltener Erkrankungen anhand von Routinedaten und leistet somit einen wichtigen Beitrag zum weiteren Verständnis von und Wissen über SE. Trotz verschiedener methodischer Herausforderungen ist es gelungen, zuverlässige Schätzungen der administrativen Prävalenz zu erreichen. Perspektivisch kann und soll diese Arbeit die Grundlage für weitere Analysen zur Versorgungssituation von Menschen mit bestimmten SE auf der Basis vertragsärztlicher Routinedaten sein. Dadurch können Potenziale zur Verbesserung der Versorgung der betroffenen Patienten aufgezeigt und das gewonnene Wissen in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen werden.

#### **Schlagworte („Keywords“):**

Seltene Erkrankungen, Prävalenz, Sarkoidose, Neugeborenen Screening, ambulante Abrechnungsdaten, regionale Variation

#### **Zitierweise:**

Schulz Maïke, Wandrey M, Hering R, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/13. Berlin, 2015. Link: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=63>

## Hintergrund

Wann eine Erkrankung als selten gilt, ist international nicht völlig übereinstimmend definiert. Während sich europaweit eine Prävalenz von bis zu 50 Fällen pro 100.000 Einwohner etabliert hat [23], wird in den USA eine Erkrankung mit bis zu 70 Fällen je 100.000 als „selten“ definiert [6]. Auch die publizierten Angaben zur Gesamtzahl seltener Erkrankungen (SE) schwanken zwischen etwa 6.000 und 8.000 Entitäten [21, 25, 28].

Die Kommission der Europäischen Gemeinschaft (EU-Kommission) schätzt die Prävalenz Seltener Erkrankungen (SE) auf 27 bis 36 Millionen Betroffene innerhalb der EU-27 (ohne Kroatien), was 6 bis 8 % der Gesamtbevölkerung in der Europäischen Union (EU) entspricht [18]. Auf Deutschland bezogen bedeutet dies, dass bundesweit etwa vier Millionen Menschen an einer diagnostizierten SE erkrankt sind [34]. Bemerkenswert ist, dass die Mehrzahl der betroffenen Patienten an Krankheiten mit einer Prävalenzen von  $\leq 1$  pro 100.000 Einwohner leidet. Der durchschnittliche Zeitraum bis zur Diagnose nach dem Auftreten der ersten erkrankungsspezifischen Symptome beträgt bei SE sieben Jahre [34].

Diese Gesamtsituation erklärt das grundlegende, die SE begleitende Paradoxon. Von einer einzelnen SE können zwar bundes- oder gar europaweit oft nur wenige Patienten betroffen sein, bedingt durch den veränderten Wissensstand und die Zunahme molekularbiologischer Analysemethoden hat jedoch die Zahl der bekannten SE und damit auch die Anzahl der Patienten mit einer diagnostizierten SE in den vergangenen Jahren insgesamt zugenommen. Gleichzeitig gelten SE aber noch immer als „Waisenkinder“ der Medizin. Durch das bessere Verständnis der Erkrankungen und das Wissen um die Leiden der Betroffenen rücken SE seit einigen Jahren zunehmend in das Bewusstsein von Öffentlichkeit, Medien und (gesundheits-)politischen Akteuren. 2010 haben das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE e. V.) das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenern Erkrankungen (NAMSE) gegründet, das in 2013 einen nationalen Aktionsplan veröffentlicht hat [21]. Doch nicht nur in Deutschland sondern

EU-weit gewinnen die SE an Aufmerksamkeit. Bis Ende 2013 hatten bereits 16 EU-Staaten eigene länderspezifische Strategien zum Umgang mit SE erarbeitet [31].

Gesicherte Prävalenzangaben liegen aufgrund der großen Zahl von Krankheitsentitäten und der methodisch unterschiedlich erhobenen Daten nur partiell vor [34], wobei bereits die Datenerfassung zur Prävalenzermittlung eine große Herausforderung darstellt. In Deutschland geschieht dies momentan mit Hilfe von mindestens 119 verschiedenen Registern zu verschiedenen SE. Die einzige den Autoren derzeit bekannte, verfügbare umfassende Quelle bietet eine Publikation von Orphanet zur Prävalenz seltener Krankheiten. Doch auch bei der Interpretation der Daten dieser Publikation sind bestimmte Limitationen, wie z. B. fehlende Studienkohärenz und Vergleichbarkeit aufgrund divergenter Methodenwahl, sowie die Nichtberücksichtigung von Studienregionen und den jeweiligen Ethnien der Studienteilnehmer zu beachten [23].

In der verzögerten und teils unzulänglichen Diagnostik von SE sieht die EU-Kommission auch das aktuell größte Problem für die betroffenen Patienten [18]. Bearbeitet werden kann dieses Problem jedoch nur über umfassende transnationale Kooperationen, da es aufgrund der geringen Fallzahlen vieler SE nicht möglich ist, jeder Erkrankung im nationalen Rahmen in dem infrastrukturell notwendigen Ausmaß Rechnung zu tragen. So können aktuell zum Beispiel 28 % (n= 871) der genetisch bedingten SE innerhalb der EU nur in einem einzigen Laboratorium nachgewiesen werden [31]. Auch bezüglich der Behandlung von SE gibt es durch die European Networks of Reference for Rare Diseases erste Ansätze für länderübergreifende therapeutische Verbesserungen und Entwicklungen [31]. Die Rare Diseases Task Force Working Group der EU hat in 2006 ihren zweiten Bericht vorgelegt, in dem das bisherige Konzept der Referenzzentren und deren Aufgaben dargestellt wurde [27].

Seltene angeborene, endokrine und metabolische Krankheiten spielen eine besondere Rolle im Kindesalter, insbesondere dann, wenn durch eine frühzeitige Entdeckung mittels adäquater Therapie ein irreversibler Schaden vom Kind abgewendet werden kann. Diese frühzeitige Entdeckung bestimmter Erkrankungen, die vor der

klinischen Manifestation der Erkrankung liegen muss, wird in Deutschland durch das Neugeborenen-Screening, welches in der BRD 1971 und in der DDR bereits 1969 flächendeckend eingeführt wurde, gewährleistet. Zu Beginn wurde ausschließlich auf die Phenylketonurie (Guthrie-Test) und ab den 1980er Jahren auch auf die angeborene Hypothyreose gescreent [37]. Aktuell untersucht dieses Screening-Programm gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zwölf verschiedene Krankheitsbilder sowie einige besondere Unterformen dieser Erkrankungen [4]. Die darin eingeschlossenen Krankheiten sind sehr selten, weisen aber sehr schwere Verläufe auf und lassen sich verhältnismäßig gut behandeln [19]. Trotz der Seltenheit der gescreenten Krankheitsbilder (Prävalenz 0,15 bis 31,24 pro 100.000 Untersuchungen) ergab sich beim Neugeborenen-Screening 2011 eine Gesamtprävalenz von 77,1 Fällen pro 100.000 Untersuchungen [10].

Von besonderer Relevanz für die Betroffenen von SE ist der Zugang zu geeigneter und spezialisierter fachärztlicher Versorgung sowie ggf. die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachgruppen bei der Patientenversorgung. Der Effekt von regional verfügbaren, spezifischen Versorgungskapazitäten auf die Diagnose und Behandlung seltener Erkrankungen konnte in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden. So konnte Blankart zeigen, dass bei Magenkrebs, der mit einer Prävalenz von 49,2 Fällen pro 100.000 ebenfalls zu den SE gezählt wird, in ländlichen Regionen die Zeitdauer bis zur Diagnosestellung insbesondere mit einer höheren Gastroenterologendichte negativ korrelierte, d. h. je mehr Gastroenterologen regional verfügbar waren, desto eher wurde die Diagnose gestellt [1]. Roll wies einen negativ linearen Zusammenhang zwischen Ärztedichte und der zügigen Diagnose der SE Marfan-Syndrom nach. Dieser Zusammenhang war in Bezug auf Kardiologen bzw. Angiologen hoch signifikant [32]. Dennoch ist auch die Rolle von Hausärzten für die Versorgung von Patienten mit SE nicht zu unterschätzen. Aktuell ist die Bedeutung der hausärztlichen Versorgung für Patienten mit SE, von einzelnen Erkrankungen abgesehen, allerdings noch weitgehend unbekannt.

Mit dieser Studie soll erstmals in Deutschland die Prävalenz von SE anhand von Routinedaten aus der vertragsärztlichen ambulanten Versorgung in einem größeren Umfang untersucht werden. Der Untersuchungszeitraum ist 2008 bis 2011. Darüber hinaus sollen in einem zweiten Berichtsteil zu einem späteren Zeitpunkt regionale Verteilungsmuster im Rahmen der Versorgung von SE erfasst und dargestellt werden.

## Methoden

### Datengrundlagen

#### 1. Ambulante vertragsärztliche Abrechnungsdaten

Die Auswertungen basieren auf den ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2008 bis 2011. In dieser Datengrundlage erfasst ist jede in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherte Person mit mindestens einem Arztkontakt im vertragsärztlichen, ambulanten Versorgungssektor in Deutschland im entsprechenden Abrechnungszeitraum. Die ambulanten Abrechnungsdaten (VDX-Daten) enthalten Angaben

- zum Arzt bzw. zu der Praxis, wie pseudonymisierte lebenslange Arztnummer (LANR), pseudonymisierte Betriebsstättennummer (BSNR), Facharztgruppe und KV-Bereich;
- zum Patienten, wie pseudonymisierte Versichertennummer, Institutskennzeichen der Krankenversicherungskarte (KVK-IK), Geburtsdatum, Geschlecht, KV-Bereich des Wohnorts, auch Kreis und Kreistyp;
- zu den Diagnosen als ICD-10-Kodierungen (arzt- und patientenbezogen pro Quartal);
- zu den Gebührenordnungspositionen abgerechneter Leistungen (arzt- und patientenbezogener Leistungsbedarf pro Quartal).

Ein Rückschluss auf einzelne Leistungserbringer (Ärzte) oder Patienten ist aufgrund der Pseudonymisierung ausgeschlossen.

## 2. Daten des bundesweiten Neugeborenencreenings

In Deutschland werden faktisch alle neugeborenen Kinder im Rahmen einer Reihenuntersuchung (Neugeborenencreening) auf zwölf behandelbare endokrine und metabolische Erkrankungen untersucht. Die dort dokumentierten Ergebnisse werden seit 2004 regelmäßig von der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) veröffentlicht [z. B. 8-11]. Aufgrund der ausgesprochen breiten Datenbasis (Vollerhebung) liegen in den Berichten äußerst valide Aussagen zu den Geburtsinzidenzen der getesteten Krankheiten vor.

Die Daten der DGNS von vier aufgrund eindeutiger ICD-10-Codes in die Untersuchung eingeschlossener Erkrankungsentitäten aus dem Bereich Neugeborenencreening (Gesamtübersicht aller Entitäten in Tabelle 1) sind in Tabelle A-2 (im Anhang) zusammengefasst. Sie sollen u. a. auch dafür genutzt werden, eine Abschätzung der allgemeinen Validität der Untersuchungsergebnisse zu ermöglichen. Dazu werden Ergebnisse des Neugeborenencreenings aus den Jahren 2008 bis 2011 eingeschlossen, wobei ausschließlich die gepoolte Patientenzahl des Untersuchungszeitraumes zur Analyse herangezogen wird.

Bei den im Neugeborenencreening untersuchten Erkrankungen handelt es sich um schwerwiegende, aber dennoch gut behandelbare Störungen. Es wird somit von der Annahme ausgegangen, dass alle nach der Geburt auffällig getesteten Kinder im Verlauf auch von ambulant tätigen Pädiatern entsprechend versorgt werden und damit ebenfalls in die analysierten Abrechnungsdaten (VDX) eingehen. Die auf Basis der beiden Datenbestände VDX und Neugeborenencreening ermittelten Prävalenzen sollten daher grundsätzlich vergleichbar sein. Identische Werte sind hingegen nicht zu erwarten, da in den Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V nur GKV-Versicherte, die Leistungen bei Vertragsärzten erhalten, erfasst sind. Der Anteil der Versicherten in der Privaten Krankenversicherung (PKV) schwankt regional stark und liegt bundesweit bei über 10 % der Einwohner. Gesicherte Daten zur Anzahl der in der PKV versicherten Kinder liegen hingegen nicht vor [36]. Manche Erkrankungen werden jedoch vollständig oder überwiegend in spezialisierten, oft universitären Zentren

behandelt und finden daher keinen Niederschlag in den vertragsärztlichen Abrechnungsdaten. Diesen Abweichungen wird dahingehend Rechnung getragen, dass für die Prävalenzberechnung der Erkrankungen aus dem Neugeborenencreening die entsprechende Basispopulation gewählt wurde (siehe auch Geburtsprävalenz). Hier wurde die Annahme zu Grunde gelegt, dass in universitären Zentren behandelte Kinder wegen anderer Erkrankungen oder Vorsorgeuntersuchungen auch ambulant tätige Ärzte aufsuchen und diese in den Abrechnungsdaten ebenfalls die im Neugeborenencreening ermittelten Diagnosen kodieren.

### Der Analysegegenstand – Erkrankungsentitäten und Untersuchungspopulation

Die umfassende Datengrundlage bietet verschiedene Auswertungsmöglichkeiten. Da es sich weder bei den SE noch bei den davon betroffenen Patienten um eine homogene Gruppe handelt, ist eine sehr genaue Definition der Erkrankungsentitäten und der Untersuchungspopulation notwendig. Daran anschließend kann die Analyse unter der gebotenen Berücksichtigung der krankheitsspezifischen Bedingungen so allgemein wie möglich und so differenziert wie nötig erfolgen.

#### 1. Auswahl der Erkrankungsentitäten (Einschluss- und Ausschlusskriterien)

Zum Zeitpunkt der Analyseplanung in Mitte 2014 konnte je nach Quelle von mehr als 7.000 SE ausgegangen werden. Um die Durchführbarkeit der Analyse zu gewährleisten, musste eine begründet reduzierte Anzahl von Diagnosen ausgewählt werden. Grundlage für diese Auswahl bildete der Orphanet-Bericht vom Mai 2014 zur Prävalenz seltener Erkrankungen in deutscher Sprache [23]. Dieser umfasst etwa 650 Erkrankungsentitäten. In einem ersten Schritt wurden Erkrankungsentitäten mit einer in diesem Bericht angegebenen Prävalenz von weniger als drei Fällen pro 100.000 Einwohner ausgeschlossen. Bei niedrigeren Prävalenzen ist einerseits kaum noch zu erwarten, dass diese SE im ambulanten Bereich in relevanter Zahl auftreten, und andererseits ist auch eine eindeutige ICD-10-Kodierung [13] bei den entsprechenden Entitäten weit überwiegend nicht verfügbar. Die eindeutige Kodierung ist jedoch eine grundlegende, methodisch begründete Voraussetzung für den Einschluss in

die Untersuchung. Insgesamt wurden auf diesem Wege 255 Krankheitsbilder identifiziert, die sich grundsätzlich zum Einschluss in die Analyse eignen (siehe Abbildung 1).

Innerhalb dieser 255 Erkrankungsentitäten fanden sich auch Infektions- und Tumorerkrankungen. Infektionskrankheiten stellen aufgrund ihres meist akuten und oft auch selbst limitierenden Erkrankungsverlaufs sowie der verfügbaren spezifischen Therapieoptionen z. B. durch Antibiotika ebenso wie die Tumorerkrankungen, deren Diagnose und Behandlung im hoch spezialisierten Fachgebiet Onkologie angesiedelt sind, Erkrankungsgruppen dar, die aus fachspezifisch-methodischen Gründen daher nicht im Rahmen der anderen SE untersucht werden sollten. Hier erscheint die Untersuchung der ambulanten Versorgungssituation im Rahmen infektions-epidemiologischer bzw. onkologisch-epidemiologischer Studien sinnvoller. Daher wurden im nächsten Schritt alle Infektionserkrankungen (n=11) und alle Tumorerkrankungen (n=33) ausgeschlossen (siehe Abbildung 1).

Danach wurde für die verbliebenen Krankheitsbilder (N=211) die Klassifikation nach ICD 10 recherchiert [13]. Es fanden sich im Rahmen dieses Abgleichs mehrere Krankheitsbilder (n=125), bei denen keine eindeutige ICD-10-Kodierung möglich war. Beispielsweise wird die Adipositas durch Melanokortin-4 Rezeptor-Mangel durch den ICD-Code E66.8 beschrieben, welcher auch sämtliche „Erkrankungsformen von sonstiger Adipositas“ umfasst. Teilweise mussten auch Erkrankungen ausgeschlossen werden, die zunächst eindeutig zuordenbar erschienen. Hier sind insbesondere die Plagiozephalie (ICD Q67.3) und der persistierende Ductus arteriosus (PDA, ICD Q25.0) hervorzuheben. Bei der Plagiozephalie handelt es sich nur dann um eine SE, wenn es sich um die isolierte synostotische Plagiozephalie (SP) handelt, welche eine nicht-syndromale Kraniosynostose mit prämaturner Fusion einer der beiden Koronarnähte und daraus folgender Schädeldeformität und Gesichtsasymmetrie darstellt [2]. Mit dem ICD-Code Q67.3 wird jedoch auch gleichzeitig die lagebedingte Plagiozephalie kodiert. Letztere ist aber nicht zuletzt aufgrund der Empfehlung, Säuglinge zur Prävention des Plötzlichen Kindstodes vorrangig auf dem Rücken zu lagern, inzwischen selbst bei reif geborenen Babys recht verbreitet [24]. Dies erklärt auch die administrative Prävalenz von

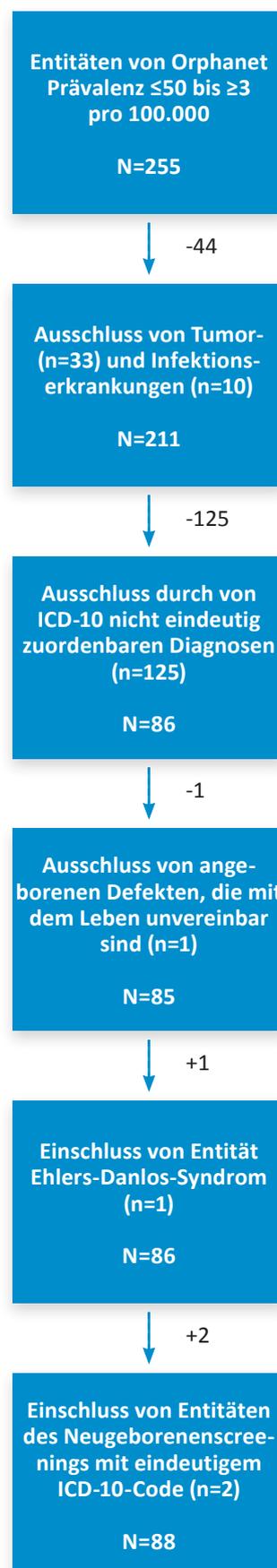


Abbildung 1: Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien von Entitäten Seltener Erkrankungen (SE) im Rahmen der Untersuchungsplanung

rund 944 Erkrankungen je 100.000 Kinder unter einem Jahr; erwartet würden lediglich 10 je 100.000 [23].

Eine vergleichbare Problematik ergibt sich beim persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA). Hier differenziert die ICD nicht zwischen dem seltenen, isolierten PDA beim reif geborenen Kind mit einer von Prävalenz 46 je 100.000 Lebendgeborene [33] und dem häufigeren PDA bei Frühgeborenen mit einer Prävalenz von etwa 70 % bei Frühgeborenen vor der 28. SSW [12]. Zudem besteht zusätzlich die Gefahr, dass auch der verzögerte Ductusverschluss in gleicher Weise kodiert wird. Diese drei Faktoren machen eine massive Überschätzung der Prävalenz des PDA sehr wahrscheinlich, was somit zu einem Ausschluss dieser Krankheitsentität führte. Außerdem wurde die Anenzephalie ausgeschlossen. Für diese Erkrankung liegt zwar eine eindeutige ICD-Kodierung vor, allerdings ist sie mit dem Leben unvereinbar. Daher ist nicht davon auszugehen, dass diese Diagnose in den ambulanten Abrechnungsdaten auftritt. Eine Analyse dieser Entität mit der gegebenen Datenbasis ist nicht möglich.

Wird ein Krankheitsbild durch mehrere ICD-Codes klassifiziert, wurden alle die Erkrankung eindeutig bezeichnenden ICD-10-Codes in die Auswertung eingeschlossen. Diese „multiple“, aber krankheitsentitätsbezogen eindeutige Kodierung trifft für n=18 Erkrankungen zu. Weiterhin wurden drei in der Auflistung im Orphanet-Bericht enthaltene Entitäten des Ehlers-Danlos-Syndroms zusammengeführt und die jeweiligen ICD-Codes als ein Syndromkomplex zusammengefasst. Die beiden in der Liste enthaltenen Krankheitsentitäten Hereditärer Faktor-VIII-Mangel (Hämophilie A mit einer Prävalenzangabe von sieben Patienten pro 100.000 Einwohner) und Hereditärer Faktor-IX-Mangel (Hämophilie B mit Prävalenzangabe von zwei Patienten pro 100.000 Einwohner) wurden für die vorliegende Studie zur Hämophilie (Prävalenzangabe 7,7 Patienten pro 100.000 Einwohner) zusammengefasst [23], da ein prävalenzbedingter Ausschluss der Hämophilie B, auf die etwa 15 % aller Hämophilie-Erkrankungen entfallen [20] bei gleichzeitiger Betrachtung der Hämophilie A als nicht zielführend betrachtet werden musste. Insgesamt wurden basierend auf den dargestellten methodischen Grundlagen aus

dem Orphanet-Bericht [23] 87 SE identifiziert und in die Untersuchung einbezogen (Abbildung 1). Hämophilie A und B werden in Tabelle A-1 (im Anhang) als eine Entität zusammengefasst dargestellt (Ifd. Nr. 4 in Tabelle A-1), sodass sich somit insgesamt 86 Entitäten auf Grundlage des Orphanet-Berichts ergeben.

Im Neugeborenencreening werden in Deutschland aktuell zwölf Erkrankungen, zwei darunter auch in den jeweiligen Unterformen, erfasst [4], die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Bei der Recherche der verfügbaren ICD-10-Kodierungen zeigte sich, dass für vier Erkrankungen eindeutige ICD-10-Codes vorhanden waren [13]. Es handelt sich dabei um die kongenitale Hypothyreose (Ifd. Nr. 4 in Tabelle A-1 im Anhang), das Adrenogenitale Syndrom (AGS; Ifd. Nr. 29 in Tabelle A-1), die Phenylketonurie (PKU; Ifd. Nr. 52 in Tabelle A-1) und die Ahornsirupkrankheit (MSUD; Ifd. Nr. 81 in Tabelle A-1). Die kongenitale Hypothyreose und die PKU entsprachen bereits den im vorigen Abschnitt dargestellten Einschlusskriterien aus der Auflistung im Orphanet-Bericht [23]. Zusätzlich in die Untersuchung eingeschlossen wurden somit noch die beiden Entitäten AGS und MSUD, sodass sich eine Gesamtzahl von n=88 in die Analyse eingeschlossene Entitäten ergab (siehe Abbildung 1 und Tabelle A-1 im Anhang).

Alle eingeschlossenen Erkrankungsentitäten sowie die jeweils verfügbaren, zugehörigen ICD-10-Kodierungen sind in Teil A (Methodenteil; grüner Hintergrund) der Tabelle A-1 im Anhang aufgeführt. Die Tabelle enthält darüber hinaus die von Orphanet angegebenen Erkrankungsprävalenzen, die folgendermaßen bestimmt wurden: „Die angegebenen Prävalenzen sind Mittelwerte der erhobenen Daten, die sich aus den höchsten und niedrigsten ermittelten Werten ergeben. Sollte die Prävalenz nicht bekannt sein, so wird eine Schätzung über die Inzidenz vorgenommen (...). Die Prävalenzbestimmung der jeweiligen seltenen Krankheit ist auch unter Zuhilfenahme der verfügbaren Datenquellen nur eingeschränkt möglich. Die Kohärenz zwischen den dokumentierten Studien ist oftmals gering“ [23], da deren unterschiedliche Methodenwahl nicht ausreichend berücksichtigt werden kann. Bei einigen SE, bei denen keine anderen epidemiologischen Daten verfügbar sind, wird von Orphanet ausschließlich die Geburtsinzidenz angegeben.

Nr. (G-BA)	Erkrankung	ICD10-Codes	ICD-10-Code eindeutig (Einschluss)
1	Hypothyreose	E03.0, E03.1	ja
2	Adrenogenitales Syndrom (AGS)	E25.0	ja
3	Biotinidasemangel	D81.8	nein
4	Galaktosämie (klassisch)	E74.2	nein
5(*)	Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA) sowie weitere Phenyldefekte	E70.0, E70.1	nein
(5a)	Phenylketonurie (PKU)	E70.0	ja
(5b)	Hyperphenylalaninämie (HPA)	E70.1	nein
6	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	E71.0	ja
7	Medium-Chain-Acyl-Coa-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel	E71.3	nein
8	Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Mangel	E71.3	nein
9	(Very-)Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)-Mangel	E71.3	nein
10 a	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase I Defekt (CPTI- Defekt)	E71.3	nein
10 b	Carnitin-Palmitoyl-CoA-Transferase II Defekt (CPTII- Defekt)	E71.3	nein
10 c	Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel	E71.3	nein
11	Glutarazidurie Typ I 6	E72.3	nein
12	Isovalerianazidämie (IVA)	E71.1	nein

**Tabelle 1:** In Deutschland im Rahmen des Neugeborenen Screenings erfassten Krankheiten gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) aus 2011 [4]

(\*) unter der G-BA-Nr. 5 erfasste Hyperphenylalaninämien werden in den Nationalen Screening-Berichten teilweise in PKU und HPA differenziert [DGNS 2011; DGNS 2012; DGNS 2013; DGNS 2014]

## 2. Bildung von Erkrankungsgruppen zur Analyse besonderer Fragestellungen

Um für bestimmte weitergehende Analysen die große Zahl der in die Untersuchung eingeschlossenen SE in überschaubare Einheiten zu reduzieren, wurden die Krankheitsbilder unter epidemiologisch sinnvollen klinischen und pathogenetischen bzw. pathologisch-pathophysiologischen Gesichtspunkten und darüber hinaus orientiert an der ICD-10 Systematik in sieben Kategorien eingeteilt (Tabelle 2). In der Tabelle werden die Krankheitsgruppen kurz beschrieben, jeweils ein Buchstabencode vergeben sowie die Zahl der den Gruppen zugeordneten Krankheitsentitäten angeführt. Die Bildung einer übersichtlichen Zahl von Erkrankungsgruppen ermöglicht eine tiefergehende Analyse der ambulanten Versorgungsstrukturen bei den generell durch extreme Heterogenität geprägten SE. Die Zuordnung aller in die Untersuchung eingeschlossenen 88 SE kann anhand des Buchstabencodes in Tabelle A-1 im Anhang nachverfolgt werden.

Code	Beschreibung der Erkrankungsgruppen I (Orientierung an klein. Kriterien)	Zahl der Krankheiten [n]
A	andere Erkrankungen, die nicht eindeutig den Gruppen C, D, E, I, M und N zugeordnet werden können	26
C	chromosomale Erkrankungen	5
D	Hauterkrankungen	9
E	sichtbare Fehlbildungen und makroskopische Organmalformationen	19
I	entzündliche Erkrankung	14
M	genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen und andere durch Mutationen verursachte Erkrankungen	11
N	im Neugeborenen screening erfasste Erkrankungen	4

**Tabelle 2:** Bildung von Erkrankungsgruppen mit Hilfe von Buchstabencodes zur Durchführung von Auswertungen zur besonderen Versorgungssituation Seltener Erkrankungen (SE) – Klassierung der in die Untersuchung eingeschlossenen Krankheitsentitäten unter epidemiologisch sinnvollen, klinischen und pathogenetischen bzw. pathologisch-pathophysiologischen Aspekten und Angabe der jeweils zugeordneten Entitäten (N=88)

In Tabelle 3 sind die untersuchten SE nach Zugehörigkeit zu den ICD-10-Kapiteln klassifiziert und aufgeführt (sechs Gruppen auf Basis des ICD-10 sowie die beiden zusätzliche Gruppen A und N). In dieser Klassierung entsprechen die Buchstaben außer A und N der jeweiligen ersten Stelle des Codes gemäß ICD-10.

Beide Klassierungen werden zur regionalisierten Auswertung der SE-Prävalenzen nach KV-Bereichen im interaktiven Kartenteil des Versorgungsatlas unter [www.versorgungsatlas.de](http://www.versorgungsatlas.de) genutzt.

Code	Beschreibung der Erkrankungsgruppen II (Orientierung an den ICD-Kapiteln)	Zahl der Krankheiten [n]
(A)*	andere Erkrankungen, die nicht eindeutig den Codes D, E, G, L, M, N und Q zugeordnet werden können	17
D	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	4
E	Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	7
G	Krankheiten des Nervensystems	9
L	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	6
M	Krankheiten des Muskel-Skelettsystems und des Bindegewebes	12
Q	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	29
(N)*	im Neugeborenencreening erfasste Erkrankungen	4

**Tabelle 3:** Bildung von Erkrankungsgruppen mit Hilfe von Buchstabencodes zur Durchführung von Auswertungen zur besonderen Versorgungssituation seltener Erkrankungen (SE) – Klassierung der in die Untersuchung eingeschlossenen Erkrankungsentitäten unter Berücksichtigung der ICD-Kapitel (N=88); außer A und N handelt es sich um die erste Position der ICD-10-Codes

\* A und N entsprechen nicht Buchstaben aus den ICD-10-Kapiteln

### Definition der Untersuchungspopulation (Patienten mit SE)

Das Merkmal „Seltene Erkrankung“ und damit die Zuordnung zur Untersuchungspopulation wird denjenigen Patienten der Studienpopulation zugewiesen, die in den Abrechnungsdaten (VDX-Daten) in mindestens zwei unterschiedlichen Quartalen eines Jahres eine gesicherte ICD-10-Diagnosekodierung für die in der Tabelle A-1 im Anhang aufgeführten 88 in die Untersuchung

eingeschlossenen SE-Entitäten aufweisen (sogenanntes „M2Q-Kriterium“). Das Merkmal „gesichert“ wird durch den ICD-10-Zusatzcode „G“ ausgewiesen. Das „M2Q-Kriterium“ wurde in der Versorgungsforschung bei der Nutzung von Routinedaten bereits vor über 10 Jahren noch vor Einführung des Zusatzinformation „G“ mit der Bedeutung „Diagnose gesichert“ zum ICD-Code angewendet, um die Basis für Prävalenzangaben aus Sekundärdaten der ambulanten Versorgung zu stabilisieren [15]. Dieses Vorgehen folgt somit der gängigen Praxis bei der Analyse administrativer Daten [1, 35] und wurde bereits auch bei anderen Untersuchungen mittels Sekundärdaten zu SE, wie z. B. für das Marfan-Syndrom, beschrieben [32].

### Die Prävalenzberechnung

Die einzelnen SE sind durch teils sehr geringe Patientenzahlen charakterisiert. Daher kann schon die Kodierung zweier weiterer Diagnosefälle in einem Jahr zu deutlichen Veränderungen der Prävalenz führen. Um dieses Problem zu umgehen und eine möglichst stabile Prävalenzschätzung zu erhalten, werden die Daten gepoolt analysiert. Für jede Erkrankungsentität wird die Zahl der betroffenen M2Q-Patienten im Durchschnitt der Jahre 2008 bis 2011 ermittelt (siehe auch Datengrundlage und Untersuchungspopulation). Diese Zahl wird dann durch die Zahl der GKV-Versicherten gemäß KM6-Statistik [5] als Nenner dividiert. Da im Rahmen der Untersuchung nur eine begrenzte Zahl von SE (N=88) betrachtet werden kann, ist es nicht möglich, eine Gesamtprävalenz für SE anzugeben. Sämtliche Angaben beziehen sich auf die ausgewählten Entitäten sowie die gebildeten SE-Erkrankungsgruppen. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Gruppen jeweils nicht vollständig sind, sondern nur die häufigsten und gleichzeitig eindeutig kodierbaren SE umfassen. Die tatsächlichen Prävalenzen dieser Gruppen können aufgrund der zwar seltenen, aber insgesamt großen Zahl von SE bedeutend größer sein.

Anhand der jeweiligen Wohnort-KV der in die Untersuchungspopulation eingeschlossenen Patienten können regionale Prävalenzen für die eingeschlossenen SE auf der Ebene der KV-Bereiche berechnet werden. Für den regionalen Prävalenzvergleich werden die Prävalenzdaten altersstandardisiert.

Ob die Berechnung einer Jahresprävalenz über alle Altersgruppen zielführend ist oder aufgrund der Erkrankungscharakteristika die Bestimmung der Inzidenz im Geburtsjahr oder bezogen auf eine definierte Altersgruppe (z. B. unter 15 Jahre) vorgenommen wird, wird individuell auf Basis methodischer Abwägungen für jede einzelne Entität entschieden.

### Geburtsinzidenzen bzw. Prävalenzen im ersten Lebensjahr

Für die Krankheiten des Neugeborenen Screenings liegen in die Berichterstattung der DGNS Geburtsinzidenzen vor [8-11]. Gleiches gilt für einen Teil der im Orphanet-Bericht geführten Krankheiten [23] (vgl. Tabelle A-1 im Anhang). In den der Analyse zugrunde liegenden Abrechnungsdaten kann eine Geburtsinzidenz im engen Sinne nicht ermittelt werden. Vielmehr handelt es sich um eine Prävalenz im ersten Lebensjahr. Da es sich bei den betroffenen Erkrankungen jedoch um angeborene Störungen handelt, die üblicherweise zeitnah zur Geburt diagnostiziert werden, kann diese Art der Prävalenzapproximation zum Vergleich zu den Angaben des Neugeborenen Screenings und Orphanet herangezogen werden.

Die Betrachtung von Neugeborenen in Routinedaten ist jedoch nur unter der Berücksichtigung methodischer Einschränkungen möglich. Zu Beginn ihres Lebens haben die Kinder oft noch keine eigene Krankenversichertenkarte. Daher werden ihre Daten mit denen der Mutter verknüpft oder manuell in die Praxisverwaltungssoftware der Arztpraxis aufgenommen. Dieses Vorgehen ist jedoch fehleranfällig (z. B. Tippfehler beim Namen). Bekommt das Kind dann seine eigene Versicherungskarte, wird es mit den „richtigen“ Daten aufgenommen und geht als neue, sprich zusätzliche Entität in die Abrechnungsdaten ein. Daher finden sich mehr Kinder mit einem Alter von 0 Jahren in den Abrechnungsdaten als es Lebendgeburten in diesem Jahrgang gibt. Um eine Prävalenzüber- oder -unterschätzung zu vermeiden, wurden daher strenge Kriterien an die Auswahl der Patientenentitäten für die Prävalenz im ersten Lebensjahr gestellt. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die im Referenzjahr geboren wurden (Alter 0 Jahre) und an der Kinder Vorsorgeuntersuchung U4 teilgenommen haben. Betrachtet werden dazu die Jahre von 2008 bis

2012, anschließend werden die ermittelten Fallzahlen gepoolt. Bezogen werden die diagnostizierten Patienten (Untersuchungspopulation) auf alle GKV-versicherten Lebendgeborenen des entsprechenden Jahres. Als Grundlage für die jährlichen Neugeborenenzahlen werden Daten des Wissenschaftlichen Instituts der PKV [22] und die Teilnahmezahlen an der U4 laut Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V verwendet.

## Ergebnisse

### Prävalenz seltener Erkrankungen (SE) in der ambulanten Versorgung

Die Gesamtfallzahl der untersuchten SE beträgt im Durchschnitt der Jahre 2008 bis 2011 573.519,5 Fälle (Tabelle 4). Entzündlichen Erkrankungen (Gruppe I, Tabelle 4) haben mit 27,3 % den größten Anteil, gefolgt von genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen und anderen durch Mutationen verursachten Erkrankungen (Gruppe M) mit 10,2 %. Sichtbare Fehlbildungen und makroskopische Organmalformationen (Gruppe E) haben einen Anteil von 4,8 %, Hauterkrankungen (Gruppe D) von 7,8 % sowie chromosomale Erkrankungen (Gruppe C) von 1,2 %. Bei einer weiteren Gruppe (A) mit einem Anteil von 41,2 % kann keine eindeutige Zuordnung zu den gewählten Gruppen erfolgen. Die Prävalenz der in die Untersuchung eingeschlossenen SE liegt im Jahresdurchschnitt bei etwa 824 Erkrankten pro 100.000 Einwohner, was knapp 1 % der ambulant behandelten, vertragsärztlich Gesamterkrankungsprävalenz entspricht (Tabelle 4).

Die gepoolten jährlichen Patientenzahlen der 88 in die Untersuchung eingeschlossenen SE-Entitäten bewegen sich zwischen 78.371,5 Fällen bei der Menière-Krankheit (Ifd. Nr. 1 der Tabelle A-1) und 7,75 Fällen bei der Kraniorhachischisis (Ifd. Nr. 88 der Tabelle A-1). Diese Fallzahlen entsprechen im Untersuchungszeitraum 2008 bis 2011 durchschnittlichen Jahresprävalenzen von 112,6 bzw. 0,01 Fällen pro 100.000 Einwohner. Die vollständigen Fallzahlen und Prävalenzdaten für die 88 untersuchten SE sind im Ergebnisteil der Tabelle A-1 im Teil B mit blauem Spaltenhintergrund mit den laufenden Nummern 1 bis 88 zusammengefasst.

Gruppe (*)	Zahl der berücksichtigten Krankheiten	durchschnittliche jährliche Prävalenz 2008-2011 (n pro 100.000 Personen)	durchschnittliche jährliche Fallzahl 2008-2011 [n]	Anteil an der Gesamtfallzahl 2008-2011 [%]
A	26	339,75	236.515,75	41,2 %
C	5	9,89	6.884,00	1,2 %
D	9	64,12	44.637,00	7,8 %
E	19	39,14	27.245,00	4,8 %
I	14	225,23	156.788,75	27,3 %
M	11	84,10	58.547,50	10,2 %
N	4	61,63	42.901,50	7,5 %
gesamt	88	823,86	573.519,50	100,0 %

**Tabelle 4:** Durchschnittliche jährliche Fallzahlen (gerundet) und Prävalenzen von SE in Deutschland nach sieben Erkrankungsklassen (gebildet unter klinischen und pathogenetischen bzw. pathologisch-pathophysiologischen Aspekten, 2008 bis 2011 (VDX-Daten))

(\*) A = andere, in die Gruppen E, N, M, I, D und C nicht eindeutig einzuordnende Erkrankungen; C = chromosomale Erkrankungen; D = Hauterkrankungen; E = sichtbare Fehlbildungen und makroskopische Organmalformationen; I = entzündliche Erkrankungen; M = genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen und andere durch Mutationen verursachte Erkrankungen; N = im Neugeborenen Screening erfasste Erkrankungen

Dabei wird deutlich, dass einige der administrativen Prävalenzen sehr dicht an den von Orphanet veröffentlichten Prävalenzen liegen, andere weisen dagegen deutliche Abweichungen auf. So ergeben sich beispielsweise für die Mastozytose (Ifd. Nr. 20 in Tabelle A-1), das Behçet-Syndrom (Ifd. Nr. 39 in Tabelle A-1) und die Cushing-Krankheit (Ifd. Nr. 47 in Tabelle A-1) maximale Abweichungen von 0,6 betroffenen Patienten je 100.000 Einwohner (Orphanet) bzw. GKV-Versicherte (VDX). Andere Krankheitsentitäten, wie z. B. die Sarkoidose oder die Menière-Krankheit weisen hingegen deutlich höhere Abweichungen auf. Insgesamt wird im Vergleich zu Orphanet auf Basis der Abrechnungsdaten bei 25,6 % der Krankheitsentitäten eine höhere und bei 74,4 % eine niedrigere Prävalenz festgestellt. Die Gründe für die Abweichungen sind vielfältig und werden im Rahmen der Diskussion näher beleuchtet.

Allerdings lassen sich nicht für alle Abweichungen methodisch bedingte Erklärungen identifizieren. So konnten auch nach umfassender Prüfung keine datengetriebenen Auffälligkeiten für die Frühgeborenen-Retinopathie (FR; Ifd. Nr. 21 in Tabelle A-1) und die bronchopulmonale Dysplasie (BPD; Ifd. Nr. 50 in Tabelle A-1) ermittelt werden. Beide Krankheitsentitäten weisen eine hohe Abweichung zu den Daten von Orphanet auf. Unter Berücksichtigung der Prävalenz im ersten Lebensjahr auf Basis der Grundgesamtheit aller GKV-Versicherten mit Teilnahme an der U4-Vorsorgeuntersuchung für Kinder

liegen die Erkrankungsdaten in den ambulanten Abrechnungsdaten sehr deutlich über den von Orphanet berichteten Prävalenzen (bei der FR 99,2/100.000 versus 12,2/100.000; bei der BPD 62,5/100.000 versus 13,0/100.000). Beide Erkrankungen sind hochgradig mit Frühgeburtlichkeit (entspricht dem ICD-10-GM-Code P07) assoziiert. Bei Kontrolle hierfür wurde deutlich, dass im Falle der BPD bei 90,6 % der Patienten mit dieser Diagnose auch eine Frühgeburt verschlüsselt wurde. Bei der FR liegt die Rate mit 85,3 % etwas darunter. Die identifizierte Prävalenz im ersten Lebensjahr liegt somit im Bereich des Möglichen. Eine abschließende Klärung der Differenz ist nicht möglich, allerdings könnten hier die unterschiedlichen Studienregionen der bei Orphanet berücksichtigten Datenerhebungen eine Rolle spielen. Da in vielen Industrienationen inzwischen hohe Überlebensraten bei extremen Frühgeburten erzielt werden, steigt natürlich auch potenziell die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von typischen Komplikationen, wie u. a. der Frühgeborenen-Retinopathie, in der Bevölkerung. In Regionen mit einer geringeren Überlebensrate ergibt sich im Umkehrschluss eine niedrigere Prävalenz dieser Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung.

### Regionaler Vergleich

In Tabelle 5 werden die Häufigkeiten der untersuchten SE in der ambulanten vertragsärztlichen

KV-Bereich	Patienten (*) [n]	Versicherte (GKV) [n]	Prävalenz (**) [n pro 100.000]	alters-standardisierte Prävalenz(**)
Schleswig-Holstein	18.688,50	2.407.739	776,18	774,79
Hamburg	10.718,25	1.419.810	754,91	787,70
Bremen	4.308,25	564.763	762,84	762,13
Niedersachsen	55.604,25	6.827.532	814,41	820,99
Westfalen-Lippe	56.297,75	7.309.574	770,19	782,19
Nordrhein	68.347,50	8.014.782	852,77	858,71
Hessen	42.473,25	5.074.150	837,05	848,58
Rheinland-Pfalz	27.382,00	3.382.048	809,63	809,28
Baden-Württemberg	64.466,25	8.881.060	725,88	743,40
Bayern	82.967,00	10.406.269	797,28	816,35
Berlin	23.188,25	2.768.717	837,51	857,77
Saarland	7.581,25	870.491	870,92	848,17
Mecklenburg-Vorpommern	13.212,00	1.487.757	888,05	840,76
Brandenburg	18.065,50	2.228.091	810,81	768,09
Sachsen-Anhalt	19.257,00	2.169.055	887,81	824,34
Thüringen	16.696,75	2.037.015	819,67	774,11
Sachsen	28.953,50	3.765.209	768,97	715,41
Bundesgebiet	558.207,25	69.614.060	801,86	801,86

**Tabelle 5:** Patientenzahlen und Prävalenzen (roh und altersadjustiert) seltener Erkrankungen (SE) nach KV-Bereichen, auf Jahresbasis gepoolt für den Zeitraum 2008 bis 2011 (VDX-Daten); Versicherte gemäß KM6-Statistik [5]

(\*) 180 Patienten konnten im Jahr 2008 keiner KV zugeordnet werden; diese fließen nur in die bundesweite Berechnung ein.

(\*\*) Prävalenzen von SE-Fällen in der vertragsärztlichen Versorgung pro 100.000 Versicherte und Jahr (gepoolt) im Zeitraum 2008 bis 2011

Die Gesamtzahl der Patienten weicht bei der regionalisierten Betrachtung von der Summe der Patienten ab, die an einer der untersuchten Krankheitsentitäten leiden. Dieser Umstand basiert auf der Tatsache, dass bei einer regionalisierten Betrachtung jeder Patient genau einmal je Region gezählt wird, bei der krankheitsspezifischen Analyse jedoch jeder Patient einmal je Erkrankung gezählt wird. Da einige Patienten jedoch an mehr als einer der untersuchten Entitäten leiden, übersteigt die Summe der Patienten aller Krankheitsentitäten die Summe der Patienten je Region.

Versorgung 2008 bis 2011 nach KV-Bereichen sowie die errechneten administrativen Prävalenzen zusammenfassend dargestellt. Die Aussagekraft dieser Daten ist jedoch aufgrund der extremen Heterogenität der untersuchten SE als sehr eingeschränkt anzusehen.

Als interessant – auch unter regionalisierter Betrachtung – erweist sich mit Blick auf die von Orphanet bereitgestellten Daten und die hier ermittelten Ergebnisse insbesondere die Sarkoidose. Daher soll diese Krankheit in einem Exkurs exemplarisch eingehender betrachtet werden. Zusätzlich werden im Exkurs auch die Erkrankungen des Neugeborenen Screenings näher betrachtet, da sie die beste Referenzfolie für die Einschätzung der Ergebnisqualität dieser Studie bieten.

## Exkurs I & II

### Sarkoidose und Neugeborenen Screening

#### Exkurs I: Sarkoidose

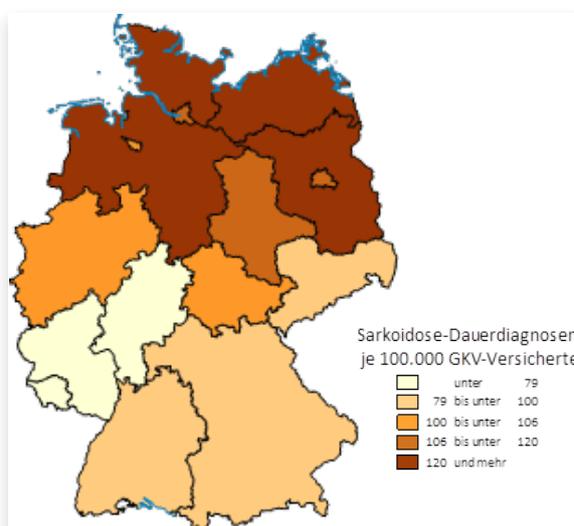
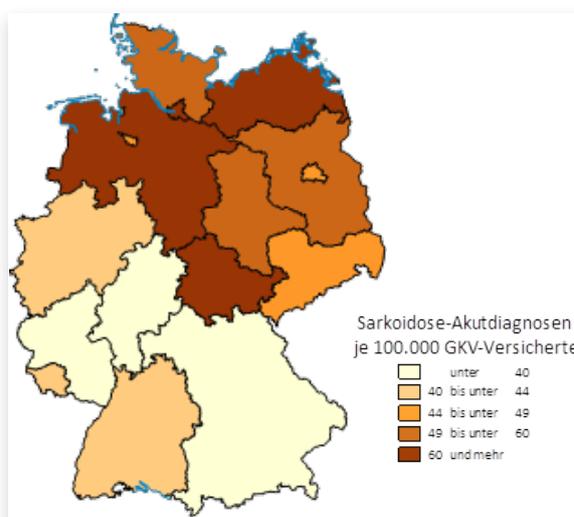
Die Sarkoidose (von Sarkom, griechisch Gewebe; lfd. Nr. 2 in Tabelle A-1), welche früher mit Bezug auf einen ihrer Entdecker auch Morbus Boeck genannt wurde, ist eine Systemerkrankung unklarer Ätiologie. Die Erkrankung ist durch knotenartige Gewebsvermehrungen, sogenannte Granulome, gekennzeichnet und kann prinzipiell alle Organe befallen. In mehr als 90 % der Fälle kommt es jedoch zur pulmonalen Manifestation. Die Angaben zur Häufigkeit der Beteiligung anderer Organe schwanken hingegen beträchtlich [3].

Die Erkrankung tritt mehrheitlich zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf und betrifft häufiger Frauen. Es zeichnet sich zudem ein starkes Nord-Süd-Gefälle mit deutlich erhöhten Fallzahlen in Skandinavien gegenüber Südeuropa ab. Erkrankungswahrscheinlichkeit und -verlauf werden zudem auch durch die ethnische Zugehörigkeit beeinflusst. Hier gibt es eine sichtbare Verschiebung zu einer höheren Prävalenz mit schweren Krankheitsverläufen bei Nicht-Kauasiern in westlichen Industrienationen [14]. Für Deutschland wird in der Literatur von einer Häufigkeit von etwa 50 Patienten je 100.000 Einwohner ausgegangen (darunter Männer 16,5 pro 100.000, Frauen entsprechend häufiger) [3, 26]. Damit ist die Sarkoidose zwar eine SE, gleichzeitig aber die häufigste interstitielle Lungenerkrankung unklarer Genese.

Diese Schätzungen stimmen allerdings nicht mit den in dieser Studie ermittelten administrativen Prävalenzen überein. Unabhängig von der Kennzeichnung als Akut- oder Dauerdiagnosen wurden im Mittel der Jahre 2008 bis 2011 111,2 Fälle je 100.000 GKV-Versicherte ermittelt. Wird zwischen Fällen, die entweder als Akut- oder Dauerdiagnose gekennzeichnet sind, unterschieden, ergibt sich eine Prävalenz von etwa 46,7 respektive 101,5 je 100.000 GKV-Versicherte. Abbildung 2 zeigt die administrativen Prävalenzen in Kartenform auf Bundeslandebene für akute Diagnosen und Dauerdiagnosen, wobei sich auch innerhalb Deutschlands ein deutliches Nord-Süd-Gefälle darstellt. Von einer formalen Kennzeichnung als Akut- oder Dauerdiagnose in der Abrechnungssoftware der behandelnden, niedergelassenen Vertragsärzte kann jedoch nicht sicher auf die klinische Verlaufsform (akut z. B. Löfgren-Syndrom versus chronisch) geschlossen werden, zumal ein Drittel aller Patienten beide Diagnosezusätze aufweist.

Die Prognose nach einer Sarkoidosedиаgnose ist aufgrund des variablen Krankheitsverlaufes, welcher von spontaner Remission mit völliger Symptomfreiheit in ca. zwei Dritteln aller Fälle bis zu chronischen, teils progressiven Verläufen mit Lungenfibrose und daraus resultierender respiratorischer Insuffizienz reicht, schwierig [3]. Zwar werden auch Todesfälle im Zusammenhang mit der Sarkoidose beschrieben, allerdings kann keine Übersterblichkeit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung festgestellt werden [17].

Die Therapie der Sarkoidose erfolgt vorrangig medikamentös, wobei die Wahl des Therapieschemas abhängig von der Verlaufsform ist. Während beim Löfgren-Syndrom aufgrund der hohen Spontanheilungsraten von über 80 % zu erwartet werden kann, erfordern bedrohliche Organmanifestationen eine Kortikosteroidtherapie, die inhalativ bzw. auch systemisch erfolgen kann. Bei etwa 5 % der Patienten ist auch diese Eskalationsstufe unzureichend und es muss auf eine immunsuppressive Kombinationstherapie ausgewichen werden.



**Abbildung 2:** Administrative Sarkoidoseprävalenzen nach Bundesländern für Akutdiagnosen (oben) und Dauerdiagnosen (unten) im Zeitraum 2008 bis 2011 (n / 100.000 GKV-Versicherte; zu berücksichtigen ist hier die unterschiedliche Klassenbildung bei beiden Karten mit insgesamt höherem Niveau in der unteren Karte mit den Dauerdiagnosen)

Um den Zusammenhang zwischen Sarkoidose und den mit ihr assoziierten Diagnosen näher untersuchen zu können, wurden zwei relevante Manifestationspunkte, nämlich Lunge und Auge, näher betrachtet. Zur statistischen Analyse wurde nicht zuletzt aufgrund der geringen Zahl der Untersuchungseinheiten (17 KV-Bereiche) der Kendall-Tau-b-Koeffizient herangezogen [16] und eine einseitige Testung auf Signifikanz durchgeführt.

Eine pulmonale Manifestation der Sarkoidose liegt bei über 90 % der betroffenen Patienten vor. Allerdings sind die Symptome häufig unspezifisch, oft handelt es sich um einen radiologischen Zufallsbefund. Wenn die Patienten aufgrund von Beschwerden vorstellig werden, stehen unproduktiver Husten und Dyspnoe im Vordergrund. Daher besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass Patienten statt der Diagnose Sarkoidose zunächst eine Diagnose aus dem Formenkreis der Krankheiten der tiefen Atemwege erhalten. Das Auftreten von Substitutionsdiagnosen, die unter Umständen im Verlauf noch korrigiert werden, ist somit möglich. Diese Annahme hat sich in der statistischen Analyse partiell bestätigt. Es wurden signifikante, negative Zusammenhänge zwischen akuten Erkrankungen der unteren Atemwege (J20-J22, nur gesicherte Diagnosen, Kennzeichen „G“) und Sarkoidose-Erkrankungen ( $\tau=-0,29$ ) sowie Bronchitiden (J20-21, J40-42, gesicherte Diagnose, M2Q) und als akut gekennzeichneten Sarkoidose-Diagnosen ( $\tau -0,29$ ) gefunden (Signifikanzniveau  $p<0,05$ ). In KV-Bereichen mit niedriger Sarkoidose-Prävalenz kann eine höhere Prävalenz der entsprechenden Korrespondenzdiagnosen beobachtet werden, sodass die Möglichkeit in Betracht gezogen werden sollte, dass regionale Prävalenzschwankungen zumindest teilweise auf Substitutionsdiagnosen zurückzuführen sein könnten.

Anders als bei der unspezifischen pulmonalen Symptomatik ist die okulare Sarkoidose, von der bis zu 80 % der Patienten mit systemischer Sarkoidose betroffen sind [26], häufig die Erstmanifestation dieser Erkrankung, sodass dem Augenarzt eine zentrale Rolle bei der Diagnostik zukommt. Überwiegend werden diese Patienten mit einer bilateralen Uveitis anterior auffällig. Substitutionsdiagnosen sind in diesem Bereich eher nicht zu erwarten. Es kann vielmehr von

einem positiven Zusammenhang zwischen der Diagnose von Uveitiden (H20.0, H20.1, H20.8, H20.9, gesicherte Diagnose) und Sarkoidosen ausgegangen werden. Diese Annahme bestätigt sich im Rahmen einer bivariaten Korrelation eindeutig. Sowohl zwischen als akut gekennzeichneten Sarkoidoseerkrankungen, als auch solchen, die als Dauerdiagnose kodiert sind, lässt sich ein signifikanter Zusammenhang feststellen, wobei dieser bei Dauerdiagnosen ( $\tau=0,56$ ) stärker ausgeprägt ist als bei als akut gekennzeichneten Diagnosen ( $\tau=0,35$ ). Der vorliegende Unterschied wird dabei vermutlich vorrangig durch die Erkrankungsdauer bedingt.

### Exkurs II: Neugeborenencreening

„Das Neugeborenencreening ist eine bevölkerungsmedizinische Präventionsmaßnahme mit dem Ziel der vollständigen und frühzeitigen Erkennung sowie einer qualitätsgesicherten Therapie aller Neugeborenen mit behandelbaren endokrinen und metabolischen Erkrankungen [11]“. Es handelt sich somit faktisch um eine Vollerhebung (siehe auch Tabelle A-2), bei der keine systematischen Verzerrungen durch eine Verweigerung der Teilnahme zu erwarten sind, zumal die Zahl der durchgeführten Screening-Untersuchungen die Zahl der Neugeborenen grundsätzlich sogar übersteigt. Dieser Umstand macht es zur idealen Referenzquelle zur Abschätzung der mittels Routinedaten gewonnenen Prävalenzen der entsprechenden Erkrankungen. Allerdings sind nicht alle im Neugeborenencreening erfassten Erkrankungen mit einer eindeutigen ICD-Kodierung versehen. So wird z. B. der Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)-Mangel, welcher mit einer Prävalenz von 9,2 Erkrankten je 100.000 Einwohner bereits zu einer der häufigeren seltenen Erkrankungen zählt, mit E71.3 (Störung des Fettsäurestoffwechsels) kodiert. Da es sich hier um eine Sammelkategorie handelt, ist eine gezielte Betrachtung mittels Routinedaten nicht möglich. Eindeutig identifizierbar sind jedoch die kongenitale Hypothyreose (lfd. Nr. 4 in Tabelle A-1), das Adrenogenitale Syndrom (AGS; lfd. Nr. 2), die Phenylketonurie (PKU; lfd. Nr. 55) sowie die Ahornsiruperkrankung (MSUD; lfd. Nr. 81).

Für diese vier Erkrankungen konnten die administrativen Geburtsprävalenzen anhand der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten ermittelt

werden. Als betroffener Patient wurde analog zu den anderen betrachteten SE jeder gezählt, der innerhalb eines Jahres in mindestens zwei Quartalen die entsprechende gesicherte Diagnose erhalten hat (M2Q-Kriterium). Die Definition der Bezugsgröße, also der Grundgesamtheit, stellt jedoch eine methodische Herausforderung dar. Für die Bestimmung der administrativen Prävalenzen kann normalerweise auf die KM6-Statistik und damit die Zahl der gesetzlich Krankenversicherten zum 1. Juli eines Jahres Bezug genommen werden. Für die Geburtsprävalenz ist dies leider nicht möglich, da in dieser Statistik bei Kindern nur die Altersgruppe 0 bis 14 Jahre zur Verfügung steht. Auch die offizielle Geburtsstatistik kann nicht genutzt werden, da hier nicht zwischen gesetzlich- und privatversicherten Neugeborenen unterschieden werden kann. Daher wurde sowohl eine Studie der Privaten Krankenversicherer (PKV) [22], die Auskunft über den Anteil der privat krankenversicherten Kinder gibt, zur Bestimmung der Grundgesamtheit ausgewählt als auch auf die Kinder, die an der U4-Vorsorgeuntersuchung teilgenommen haben, zurückgegriffen (siehe auch Methodenteil). Dabei konnten für drei der vier ausgewählten Erkrankungen eine ausgesprochen gute Annäherung an die Prävalenz im NGS erzielt werden,

wobei die maximale Differenz bei 1,4 Betroffenen je 100.000 Geburten liegt. Einzig für PKU findet eine Unterschätzung um 2,2 je 100.000 statt. Die stärkere Unterschätzung der PKU-Prävalenz ist vermutlich auf die teilweise schwierige Abgrenzung von PKU und Hyperphenylalaninämie (HPA) zurückzuführen. So wiesen viele Patienten in den genutzten Abrechnungsdaten sowohl die Diagnose HPA als auch PKU auf. Eine Zusammenfassung beider Gruppen wird der gezielten Betrachtung der Erkrankungen jedoch auch nicht vollumfänglich gerecht. Daher wird im Rahmen des Berichtes ausschließlich die PKU betrachtet. Ob die Unterschiede zusätzlich auf eine divergente Versorgungslage zurückzuführen sind (z. B. vermehrte Behandlung in Ambulanzen, die nicht über die KV abrechnen), muss zunächst ungeklärt bleiben, wird aber in dem geplanten zweiten Teil zur Versorgungssituation von Patienten mit SE zu einem späteren Zeitpunkt untersucht werden.

Deutlich zeigt sich, dass für die Bestimmung der Geburtsprävalenz der Rückgriff auf die Teilnehmer der U4-Vorsorgeuntersuchung zielführend ist. Auf diese Weise kann die Geburtsprävalenz am zuverlässigsten aus Routinedaten ermittelt werden (siehe Tabelle 6).

Erkrankung	Durchschnittliche Patientenzahl (2008-2011)		Prävalenz je 100.000 (VDX)		Prävalenz je 100.000 (NGS) <sup>4</sup>
	Abrechnungsdaten (VDX)	NGS <sup>1</sup>	Prävalenz I <sup>2</sup>	Prävalenz II <sup>3</sup>	
(kongenitale) Hypothyreose	167,5	207,3	29,4	28,4	30,8
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	30,3	40,0	5,3	5,1	6,0
Phenylketonurie (PKU)	41,3	64,0	7,3	7,0	9,5
Ahornsirup-krankheit (MSUD)	4,8	5,0	0,8	0,8	0,7
Summe	243,8	316,3	42,8	41,3	47,1

**Tabelle 6:** Vergleich der Prävalenzen von vier seltenen Erkrankungen, die über das Neugeborenencreening bzw. die vertragsärztlichen Abrechnungsdaten erhoben wurden (2008 bis 2011)

<sup>1</sup> NGS = Neugeborenencreening

<sup>2</sup> Prävalenz I = Patientenzahl aus Abrechnungsdaten und Grundgesamtheit definiert über durchschnittliche Teilnehmerzahl an der U4 zwischen 2008 und 2009 (N=568.874,75)

<sup>3</sup> Prävalenz II = Patientenzahl aus Abrechnungsdaten und Grundgesamtheit gemäß der PKV-Studie (N=590.219,22)

<sup>4</sup> Prävalenz NGS = Patientenzahl aus NGS und Grundgesamtheit mit durchschnittlicher Zahl der Lebendgeborenen im Zeitraum 2008 bis 2011

## Diskussion

Am Beispiel der Erkrankungen des Neugeborenen Screenings konnte gezeigt werden, dass die ambulanten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten eine recht genaue Abbildung der natürlichen Prävalenzen zulassen. Dennoch treten bei einigen Krankheitsentitäten deutliche Diskrepanzen zur bisherigen verfügbaren Referenzquelle Orphanet auf. Hierfür gibt es verschiedene Gründe.

Es werden nur ambulante Daten berücksichtigt. Dies hat zur Folge, dass insbesondere die Prävalenz schwerer, angeborener Fehlbildungen bzw. Erkrankungen, die sich durch eine hohe intrauterine oder perinatale Letalität auszeichnen, deutlich unterschätzt wird. Als Beispiele seien die Trisomie 18 (Edwards-Syndrom; lfd. Nr. 86 in Tabelle A-1) angeführt, deren Prävalenz Orphanet mit 8,6/100.000 angibt, anhand der Abrechnungsdaten aber nur eine Prävalenz von 0,62/100.000 ermittelt werden konnte. Außerdem sei in diesem Zusammenhang noch die Holoprosenzephalie (lfd. Nr. 80 in Tabelle A-1) genannt, bei der sich Prävalenzen von 13,4/100.000 (Orphanet) und 0,97/100.000 in dieser Studie anhand der ambulanten Abrechnungsdaten gegenüberstellen. Diese Unterschiede sind darauf zurückzuführen, dass die betroffenen Kinder zwar diagnostiziert werden, aber nicht mehr die ambulante Versorgung erreichen, bedingt durch Spätabort, Todgeburt oder Versterben dieser Kinder in den ersten Lebenswochen. Zu diskutieren ist möglicherweise eine Verstärkung dieses Effekts, z. B. durch abweichende Kodiergewohnheiten im ambulanten Setting. So ist es beispielsweise denkbar, dass statt der Holoprosenzephalie eine Hirnlagestörung oder Cerebralparese kodiert wird, wobei zu dieser Hypothese jedoch keine belastbaren Daten verfügbar sind.

Die bei Orphanet veröffentlichten Angaben entsprechen nicht unbedingt den für Deutschland vermuteten Prävalenzen. So liegt die von Orphanet z. B. für die Sarkoidose (lfd. Nr. 2 in Tabelle A-1) angegebene Prävalenz bei 15/100.000, während die für Deutschland in der Literatur angenommene Prävalenz bei 50/100.000 liegt [7]. Diese Diskrepanz ist nicht zuletzt auf die geografisch unterschiedliche Verteilung der Erkrankung zurückzuführen. Sie liegt innerhalb der

EU zwischen 3 und 50 je 100.000, in Schweden sogar bei 64/100.000 Einwohner [29]. Je nach Studienregion der von Orphanet zugrunde gelegten Analysen können sich daher deutliche Abweichungen ergeben.

Weitere Probleme ergeben sich, wenn dieselbe Krankheitsentität sowohl in angeborener (meist als SE klassifiziert) als auch erworbener Form (meist häufig vorkommend und nicht als SE klassifiziert) auftreten kann, da in diesen Fällen die Ungenauigkeiten bei der ICD-10-Diagnoseverschlüsselung häufiger sind und es leicht zu Prävalenzüberschätzungen der seltenen Varianten kommen kann. Umgangen werden konnte dieses Problem, welches sich z. B. bei der kongenitalen Hypothyreose durch steigende Erkrankungszahlen ab einem Alter von über 20 Jahren zeigte, in einigen Fällen durch die Bestimmung und Nutzung der Geburtsprävalenz.

## Limitationen der Studie

Für diese Studien gelten die allgemeinen Limitationen im Umgang mit Sekundärdaten. Im Kontext der SE ist unter Umständen die Diagnosekodierung trotz Anwendung des M2Q-Kriteriums ein relevanter Einflussfaktor, der aber nicht zu beeinflussen ist. Bei Abweichungen zu bekannten Quellen (z. B. Orphanet) müsste für jede einzelne Erkrankung geprüft werden, ob sich Ursachen für selbige finden lassen. Dies ist im Rahmen der Analyse aber nicht für alle Krankheitsentitäten möglich, da sich vielfältige methodische Probleme eröffnet haben. Diese konnten zum Teil über die Bestimmung der Geburtsprävalenz, z. B. für die kongenitale Hypothyreose, gelöst werden. Andere mögliche Gründe, wie Kodierungsverschiebungen bei Sklerodermie und Mischkollagenosen, lassen sich zwar beobachten, aber die Größe des tatsächlichen Effektes kann nicht sicher bestimmt werden. Darüber hinaus können mit den Abrechnungsdaten nach § 295 SGB V keine Aussagen über das Geschehen im Krankenhaus getroffen werden. Dies führt systematisch zu einer Unterschätzung der Prävalenz von Erkrankungen mit einer hohen Mortalität bzw. Letalität vor Geburt oder in den ersten Lebenstagen bzw. -wochen, da die betroffenen Kinder die ambulante Versorgung nie erreichen. Gleiches gilt auch für Krankheitsentitäten, die vollständig im Krankenhaus versorgt werden und in Hochschulambulanzen nachbehandelt

werden. Unter Umständen kodiert der später ambulant behandelnde Arzt diese Erkrankung entweder nicht als „gesichert“ sondern z. B. als „Zustand nach Erkrankung“ oder gar überhaupt nicht, da sie für die ambulante Behandlung keine Relevanz mehr hat.

Eine weitere Limitation betrifft die Zahl der untersuchbaren Entitäten. Wie in Abbildung 1 deutlich wird, wurden im Rahmen dieser Analyse weder Tumor- noch Infektionskrankheiten betrachtet. Zudem musste ein großer Anteil potentiell einzuschließender SE ausgeschlossen werden ( $n=125$ ), da sie nicht eindeutig durch einen oder mehrere ICD-Codes verschlüsselt werden können, was eine zuverlässige Analyse der Entitäten unmöglich macht. Zudem ist bei sehr vielen SE die geringe Fallzahl ein großes Problem, da auf diese Weise durch Fallzahleffekte die jährlichen Prävalenzen erheblich schwanken können. Um dieses Problem zu reduzieren, wurde die Analyse auf Entitäten mit einer erwarteten Fallzahl von  $\geq 3$  je 100.000 einbezogen und die Daten gepoolt über einen Zeitraum von vier Jahren analysiert.

### Fazit und Ausblick

Es konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung einiger methodischer Besonderheiten die Bestimmung der administrativen Prävalenzen bestimmter SE anhand von Routinedaten aus der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung möglich ist und für diese Erkrankungen auch verwertbare Ergebnisse erzielt werden können. Als Referenzfolie wurden die Daten des Neugeborenen Screenings herangezogen, wobei in 75 % der Erkrankungen Abweichungen von  $<1,5$  je 100.000 erzielt werden konnten (minimale Abweichung 0,1 je 100.000). Damit ist eine prinzipielle Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu erwarten. Die aufgrund dieser Studie ermöglichte Darstellung der Prävalenzen muss jedoch nur als ein erster Schritt in der umfassenden weiteren Betrachtung der Situation von Patienten mit SE in Deutschland gewertet werden. Perspektivisch sollte der Fokus auf die Versorgungssituation der Betroffenen gelegt werden. Dabei sollten insbesondere Potenziale zur Verbesserung der Situation von Menschen, die an einer der vielen SE leiden, identifiziert werden. Die größte Herausforderung unter methodischen Aspekten wird dabei jedoch weiterhin die Anzahl und

die Heterogenität der SE bleiben. Basierend auf der Entwicklung des aktuellen medizinischen und epidemiologischen Wissens ist in den kommenden Jahren mit deutlichen Fortschritten hinsichtlich der Kodierqualität (z. B. das DIMDI-Projekt zur standardisierten Kodierung seltener Erkrankungen in Deutschland) sowie auch bzgl. der Diagnose- und Behandlungsqualität von SE in Deutschland zu rechnen.

### Literatur

1. Blankart CR. Does healthcare infrastructure have an impact on delay in diagnosis and survival? *Health Policy* 2012; 105(2-3): 128-137. doi:10.1016/j.healthpol.2012.01.006
2. Bonaventure J, Renier D. Plagiozephalie, isolierte. Orphanet. Paris, 2012. Link: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Ing=DE&Expert=35098](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=DE&Expert=35098) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
3. Bösch D, Lüscher TF, Steffel J. Lunge und Atemwege. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 2014
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG). Berlin, 2011
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. KM6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte). Berlin, 2014. Link: [https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gasts&p\\_aid=&p\\_knoten=FID&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=9156::bmg](https://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156::bmg) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
6. Congress United States of America. Public Law 107-280-Nov. 6, 2002. Rare Diseases Act of 2002. Washington DC, USA, 2002. Link: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL107-280.pdf> (letzter Zugriff am 11.11.2015)

7. Costabel U. Sarkoidose. In: Paumgartner G (Hrsg.). Therapie innerer Krankheiten. S. 359-364. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 1999
8. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V. Nationaler Screeningreport Deutschland 2009. Oberschleißheim, 2011. Link: [http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport\\_2009.pdf](http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport_2009.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
9. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V. Nationaler Screeningreport Deutschland 2010. Oberschleißheim, 2012. Link: [http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport\\_2010.pdf](http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport_2010.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
10. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V. Nationaler Screeningreport Deutschland 2011. Oberschleißheim, 2013. Link: [http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport\\_2011.pdf](http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport_2011.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
11. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V. Nationaler Screeningreport Deutschland 2012. Oberschleißheim, 2014. Link: [http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport\\_2012.pdf](http://www.screening-dgns.de/PDF/Screeningreport_2012.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
12. Fanaroff AA, Fanaroff JM, Klaus MH. Klaus & Fanaroff's care of the high-risk neonate, 6th Edition. Elsevier / Saunders. Philadelphia PA, USA, 2013
13. Graubner B, Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Statistik (Hrsg.). ICD-10-GM 2014 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - German Modification Version 2014. Deutscher Ärzte-Verlag. Köln, 2014
14. Gundlach E, Pleyer U. Okulare Sarkoidose. Der Augenspiegel 2013; 59: 32-34
15. Heuer J, Kerek-Bodden H, Bertram B, Graubner B, Brenner G. Verbreitung des Glaukoms unter Augenarztpatienten. Gesundheitswesen 2013; 65(11): 648-652. doi:10.1055/s-2003-44630
16. Howell DC. Statistical Methods for Psychology, 7th Edition. Thomson Wadsworth. Belmont CA, USA, 2010
17. Jousseaume A (Hrsg.). Retinale Gefäßerkrankungen. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 2012
18. Kommission der Europäischen Gemeinschaft. Mitteilungen der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen über seltene Krankheiten - eine Herausforderung für Europa - KOM(2008) 679 endgültig vom 11.11.2008. Brüssel, 2008. Link: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0679:FIN:DE:PDF> (letzter Zugriff am 11.11.2015)
19. Lindner M, Bettendorf M, Hoffmann GF. Fachinformation Neugeborenen-screning. Vorsorgeuntersuchung zur Erkennung angeborener Stoffwechselkrankheiten und Endokrinopathien bei Neugeborenen, 2. Aufl. Heidelberg, 2006. Link: [http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/080929KIN\\_BR\\_SF\\_Neugeborenen-screning\\_klein.pdf](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/medienzentrum/Vorlagen/downloads/Arbeitsproben/080929KIN_BR_SF_Neugeborenen-screning_klein.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
20. Muntean W, Köstenberger M. Hämophilie A und B. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg.). Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. S. 386-392. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 2006
21. Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE). Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen. Handlungsfelder, Empfehlungen und Maßnahmenvorschläge. Bonn, 2013. Link: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/NAMSE/Nationaler\\_Aktionsplan\\_fuer\\_Menschen\\_mit\\_Seltenen\\_Erkrankungen\\_-\\_Handlungsfelder\\_\\_Empfehlungen\\_und\\_Massnahmenvorschlaege.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/NAMSE/Nationaler_Aktionsplan_fuer_Menschen_mit_Seltenen_Erkrankungen_-_Handlungsfelder__Empfehlungen_und_Massnahmenvorschlaege.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)

22. Niehaus F. Geburten- und Kinderzahl im PKV-GKV-Vergleich. Eine Analyse der Entwicklung von 2000 bis 2010. WIP-Diskussionspapier. Köln, 2012. Link: [http://www.wip-pkv.de/uploads/tx\\_nppresscenter/Vergleich\\_Kinderzahlen\\_GKV\\_PKV.pdf](http://www.wip-pkv.de/uploads/tx_nppresscenter/Vergleich_Kinderzahlen_GKV_PKV.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)
23. Orphanet. Prävalenz seltener Krankheiten: Bibliographische Angaben. Aufgelistet nach absteigender Prävalenz oder Anzahl veröffentlichter Fälle. Orphanet Berichtsreihe. Mai 2014, Nummer 2. Paris, 2014
24. Paditz E. Prävention des Plötzlichen Säuglingstodes in Deutschland. Wien Klin Wochenschr 2003; 115(24): 874-880. doi:10.1007/BF03040409
25. Paßmann M. Editorial - Sogar Ärzte zucken mit den Achseln. In: Eine Sonderveröffentlichung des Reflex Verlages zum Thema Seltene Krankheiten; Ausgabe 2012/12. S. 3-4. Reflex Verlag GmbH. Berlin, 2012. Link: <http://www.reflex-media.net/ausgaben/2012-12-seltene-krankheiten/> (letzter Zugriff am 11.11.2015)
26. Pleyer U, Winterhalter S. Sarkoidose. In: Jousen AM (Hrsg.). Retinale Gefäßerkrankungen. S. 370-378. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 2012
27. Rare Diseases Task Force Working Group. Centres of Reference for rare diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and recommendations of the Rare Diseases Task Force. Brüssel, 2006
28. Rauch A. Eine neue Ära der Gendiagnostik - nicht nur für seltene Erkrankungen. Schweiz Med Forum 2015; 15(1-2): 24-26
29. Reinhardt D, Hartl D. Sarkoidose. In: Reinhardt D, Nicolai T, Zimmer K (Hrsg.). Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. S. 521-523. Springer-Verlag. Berlin und Heidelberg, 2014
30. Robert Koch-Institut (RKI), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Erkennen – Bewerten – Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Berlin, 2008
31. Rodwell C, Aymé S (Hrsg.). 2014 Report on the State of the Art of Rare Disease Activities in Europe. Part 1: Overview of rare disease activities in Europe. Europäische Kommission. Brüssel, 2014. Link: <http://www.eucerd.eu/upload/file/Reports/2014ReportStateofArtRDActivities.pdf> (letzter Zugriff am 11.11.2015)
32. Roll K. The influence of regional health care structures on delay in diagnosis of rare diseases: the case of Marfan Syndrome. Health Policy 2012; 105(2-3): 119-127. doi:10.1016/j.healthpol.2012.02.003
33. Schwedler G, Lindinger A, Lange P, Sax U, Olchvary J, Peters B, Bauer U, Hense H. Frequency and spectrum of congenital heart defects among live births in Germany. Clin Res Cardiol 2011; 100(12): 1111-1117. doi:10.1007/s00392-011-0355-7
34. Spielberg P. Seltene Erkrankungen: „Das bisher Erreichte ist nur ein Tropfen auf den heißen Stein“. Dtsch Arztebl 2011; 108(49): 2643-2646. Link: <http://www.aerzteblatt.de/pdf/108/49/a2643.pdf> (letzter Zugriff am 11.11.2015)
35. Stargardt T, Schreyögg J. A framework to evaluate the effects of small area variations in healthcare infrastructure on diagnostics and patient outcomes of rare diseases based on administrative data. Health Policy 2012; 105(2-3): 110-118. doi:10.1016/j.healthpol.2012.01.011
36. Sundmacher L, Ozegowski, Susanne. Bedarfsplanung - Ziehen Privatpatienten Ärzte an? Gesundheit und Gesellschaft 2013; 16(12): 31-35
37. Zabransky S. Zur Geschichte des Neugeborenenenscreening auf metabolische und endokrine Störungen in Deutschland. In: Proceedingband 2012, 10. interdisziplinärer SGA-Workshop 29.-30.6.2012. S. 54-81. Jakobsberg, Boppard, 2012. Link: [http://www.sga-syndrom.de/3a-Publikationen/Zur%20Geschichte%20des%20Neugeborenenenscreening%20auf%20metabolische%20und%20endokrine%20Stoerungen%20\[S.Zabransky\]%202012.pdf](http://www.sga-syndrom.de/3a-Publikationen/Zur%20Geschichte%20des%20Neugeborenenenscreening%20auf%20metabolische%20und%20endokrine%20Stoerungen%20[S.Zabransky]%202012.pdf) (letzter Zugriff am 11.11.2015)

## Anhang

lfd. Nr.	Orphanet Nr.	Erkrankung	ICD-Code(s)	Gruppe(*)	Orphanet: Angabe der Prävalenz	durchschnittl. jährliche Prävalenz 2008-2011	durchschnittl. jährl. Inzidenz bei Geburt 2008-2011 <sup>§</sup>	Präval. 2008	Präval. 2009	Präval. 2010	Präval. 2011	gepoolte jährliche Patientenzahl 2008-2011 [n]
1	45360	Ménière-Krankheit	H81.0	A	42,5	112,58		110,34	110,25	111,85	117,93	78.371,50
2	797	Sarkoidose	D86.0; D86.1; D86.2; D86.3; D86.8; D86.9	I	15,0	111,13		103,40	108,03	113,11	120,05	77.361,25
3	729	Polycythämia vera	D45	A	30,0	56,09		57,02	55,49	55,62	56,22	39.045,00
4	442	Hypothyreose, kongenitale	E03.0; E03.1	M (N)	29,0	53,08	29,44	47,84	50,86	53,91	59,75	36.948,00
5	52688	Myelodysplastische Syndrome	D46	A	5,0	39,12		34,53	36,71	41,37	43,94	27.234,75
6	2764	Osteochondritis dissecans	M93.2	M	35,0	32,42		30,66	31,81	33,05	34,17	22.568,50
7	3318	Essentielle Thrombozythämie	D47.3	A	24,0	26,12		21,94	23,55	25,60	33,35	18.166,50
8	801	Sklerodermie	M34.0; M34.9; M34.8	D	42,0 (****)	25,97		24,33	25,16	26,55	27,85	18.078,50
9	903	Von-Willebrand-Syndrom	D68.0	M	12,5	23,23		19,14	21,86	24,62	27,35	16.171,50
10	589	Myasthenia gravis	G70.0	I	20,0	21,06		19,49	20,37	21,44	22,86	14.645,75
11	186	Zirrhose, biliäre primäre	K74.3	I	13,5	17,48		15,47	16,46	17,82	20,19	12.167,25
12	448	Hämophilie (Hereditärer Faktor-VIII- und IV-Mangel)	D66, D67	A	7,7	15,92		14,59	15,51	16,41	17,18	11.080,50
13	809	Mischkollagenose	M35.1	I	3,8	15,02		13,49	14,01	15,51	17,09	10.456,50
14	2103	Guillain-Barré-Syndrom	G61.0	I	3,45	12,64		11,67	12,28	12,81	13,82	8.801,25
15	102	Multiple Systematrophie	G90.3	A	3,7	10,80		11,09	10,69	10,80	10,62	7.519,00
16	700	Alopecia totalis	L63.0	D	10,5	10,76		10,65	10,93	10,74	10,71	7.487,50
17	586	Zystische Fibrose	E84.0; E84.1; E84.80; E84.87; E84.88; E84.9	A	12,6	9,43		9,30	9,37	9,40	9,67	6.568,00
18	900	Granulomatose mit Polyangiitis	M31.1	I	10,0	8,99		8,68	8,89	9,27	9,11	6.255,75
19	90290	CREST-Syndrom	M34.1	I	8,0	8,60		7,57	8,25	8,88	9,69	5.984,75
20	98292	Mastozytose	Q82.2	A	9,0	8,51		7,73	8,15	8,80	9,38	5.924,75
21	90050	Frühgeborenen-Retinopathie	H35.1	A	12,2(**)	8,26	99,19	8,48	8,15	8,21	8,21	5.751,75
22	881	Turner-Syndrom	Q96.0; Q96.1; Q96.2; Q96.3; Q96.4; Q96.5; Q96.6; Q96.7; Q96.8; Q96.9	C	20,0	8,13		7,90	8,11	8,18	8,33	5.658,50
23	1656	Dermatitis herpetiformis	L13.0	D	27,0	8,10		7,89	8,14	8,26	8,09	5.633,75

lfd. Nr.	Orphanet Nr.	Erkrankung	ICD-Code(s)	Gruppe(*)	Orphanet: Angabe der Prävalenz	durchschnittl. jährliche Prävalenz 2008-2011	durchschnittl. jährl. Inzidenz bei Geburt 2008-2011 <sup>§</sup>	Präval. 2008	Präval. 2009	Präval. 2010	Präval. 2011	gepoolte jährliche Patientenzahl 2008-2011 [n]
24	399	Huntington-Krankheit	G10	M	7,0	8,09		7,81	7,92	8,10	8,54	5.632,75
25	774	Hereditäre hämorrhagische Teleangi-ektasie	I78.0	A	16,0	7,72		7,38	7,69	7,72	8,11	5.376,25
26	2901	Neuralgische Amyotrophie	G54.5	I	3,3	6,74		6,40	6,68	6,80	7,05	4.686,25
27	36258	Buerger-Krankheit	I73.1	A	16,0	6,65		6,45	6,55	6,72	6,89	4.630,25
28	3303	Fallot-Tetralogie	Q21.3	E	29,3(**)	6,24	27,64	5,95	6,22	6,25	6,54	4.344,25
29	181412	Adrenogenitales Syndrom (AGS)	E25.0	N	k. A.	6,00	5,32	5,44	5,90	6,20	6,47	4.176,50
30	1572	Immundefektsyndrom, variables	D83.0; D83.1; D83.2; D83.8; D83.9	A	4,0	5,97		5,52	5,92	5,64	6,81	4.156,75
31	558	Marfan-Syndrom	Q87.4	M	20,0	5,79		5,24	5,54	5,98	6,38	4.026,00
32	732	Polymyositis	M33.2	I	7,1	5,71		5,23	5,48	5,82	6,30	3.972,25
33	70475	Radiogene Proktitis	K62.7	A	35,0	5,33		4,76	5,17	5,52	5,89	3.713,00
34	2415	Lymphatische Fehlbildung	D18.10; D18.11; D18.12; D18.13; D18.18; D18.19	E	12,5	5,02		4,92	5,02	5,06	5,09	3.495,50
35	232	Drepanozytose	D57.0, D57.1, D57.2	M		4,92		4,13	4,42	4,83	6,26	3.418,75
36	221	Dermatomyositis	M33.0; M33.1	D	6,0	4,75		4,25	4,57	4,99	5,21	3.310,00
37	701	Alopecia universalis	L63.1	D		4,68		4,71	4,73	4,66	4,59	3.253,75
38	94093	Malignes neuroleptisches Syndrom	G21.0	A	15,0	4,66		4,89	4,54	4,57	4,65	3.244,25
39	117	Behçet-Syndrom	M35.2	I	4,0	4,57		4,08	4,37	4,72	5,10	3.178,25
40	85408	Polyarthritis, Rheumafaktor-(RF)-negative	M08.3	I	8,0	4,31		3,43	3,94	4,57	5,30	2.997,25
41	216675	Transposition der großen Arterien	Q20.3	E	32,5	3,89	23,29	3,70	3,90	3,88	4,06	2.705,25
42	535	Lupus erythematoses, kutaner	L93.1	D	50,0	3,76		3,55	3,72	3,86	3,93	2.620,25
43	704	Pemphigus vulgaris	L10.0	D	18,0	3,75		3,59	3,67	3,84	3,91	2.613,00
44	767	Polyarteritis nodosa	M30.0	I	3,1	3,55		3,27	3,47	3,65	3,82	2.473,50
45	666	Osteogenesis imperfecta	Q78.0	A	7,0	3,47		3,41	3,46	3,52	3,49	2.414,75
46	388	Hirschsprung-Krankheit	Q43.1	E	12,1(**)	3,43	15,82	3,16	3,36	3,49	3,71	2.387,75
47	96253	Cushing-Krankheit	E24.0	A	4,0	3,40		3,26	3,35	3,48	3,50	2.366,75
48	805	Tuberöse Sklerose	Q85.1	E	8,8	3,40		3,29	3,36	3,40	3,55	2.366,50
49	905	Wilson-Krankheit	E83.0	M	6,0	3,28		3,09	3,13	3,29	3,60	2.282,00

lfd. Nr.	Orphanet Nr.	Erkrankung	ICD-Code(s)	Gruppe(*)	Orphanet: Angabe der Prävalenz	durchschnittl. jährliche Prävalenz 2008-2011	durchschnittl. jährl. Inzidenz bei Geburt 2008-2011 <sup>§</sup>	Präval. 2008	Präval. 2009	Präval. 2010	Präval. 2011	gepoolte jährliche Patientenzahl 2008-2011 [n]
50	70589	Dysplasie, bronchopulmonale	P27.1	E	13,0	3,26		3,21	3,37	3,37	3,09	2.270,25
51	823	Spina bifida, isolierte	Q05.5; Q05.6; Q05.7; Q05.8	E	18,6(**)	2,90	4,92	2,83	2,84	2,94	2,99	2.018,25
52	85414	Arthritis, idiopathische juvenile systemische	M08.2	I	5,0	2,86		2,53	2,84	2,93	3,15	1.992,25
53	101330	Porphyria cutanea tarda (PCT)	E80.1	M	4,0	2,71		2,74	2,69	2,74	2,68	1.889,75
54	85436	Arthritis, juvenile psoriatische	M09.00; M09.01; M09.02; M09.03; M09.04; M09.05; M09.06; M09.07; M09.08; M09.09	I	4,2	2,61		0,61	0,82	1,09	7,94	1.816,50
55	716	Phenylketonurie (PKU)	E70.0	M (N)	6,0	2,34	7,25	2,36	2,37	2,32	2,29	1.627,00
56	97230	Sonnenurtikaria	L56.3	D	36,0	2,15		2,23	2,19	2,16	2,00	1.495,00
57	89936	Hypophosphatämie, X-chromosomale	E83.30	M	5,0	2,11		1,67	2,03	2,30	2,46	1.472,25
58	53	Osteopetrosis Albers-Schönberg	Q78.2	A	5,0	2,11		2,06	2,16	2,06	2,17	1.470,25
59	683	Progressive supranukleäre Blickparese	G23.1	A	6,0	2,06		1,73	1,97	2,21	2,34	1.434,00
60	97245	Myopathie, kongenitale	G71.2	A	3,8	2,05		1,86	2,02	2,06	2,25	1.424,50
61	(285)	Ehlers-Danlos-Syndrom, alle Typen	Q79.6	A	3,5-12,5 (***)	1,88	1,41	1,71	1,79	1,94	2,09	1.310,50
62	890	Lebervenen-Verschchlusskrankheit	I82.0; K76.5	A	11,0	1,77		1,67	1,70	1,83	1,88	1.232,25
63	685	Hereditäre spastische Paraplegie	G11.4	A	5,0	1,75		1,58	1,66	1,79	1,97	1.218,25
64	2140	Zwerchfellhernie, kongenitale	Q79.0	E	21,2	1,71	5,23	1,67	1,72	1,71	1,73	1.190,00
65	137914	Choanalatresie	Q30.0	E	8,6(**)	1,66	12,44	1,42	1,43	1,94	1,85	1.156,50
66	1880	Ebstein-Malformation	Q22.5	E	3,5(**)	1,57	3,74	1,53	1,55	1,58	1,63	1.094,25
67	429	Hypochondroplasie	Q77.4	A	3,3	1,45		1,35	1,45	1,49	1,50	1.008,00
68	1146	Dysmorphien, digitotalare	Q74.3	E	10,0	1,43		1,43	1,42	1,40	1,46	994,25
69	2248	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	Q23.4	E	15,1(**)	1,40	12,57	1,25	1,36	1,44	1,55	973,50
70	778	Rett-Syndrom	F84.2	A	4,0	1,28		1,18	1,23	1,30	1,41	891,50
71	280062	Kalziphylaxie	E83.50	A	5,0	1,25		1,05	1,24	1,28	1,45	873,25
72	567	Deletion 22q11	D82.1	C	5,6(**)	1,01	4,92	0,87	1,01	1,09	1,08	703,25

lfd. Nr.	Orphanet Nr.	Erkrankung	ICD-Code(s)	Gruppe(*)	Orphanet: Angabe der Prävalenz	durchschnittl. jährliche Prävalenz 2008-2011	durchschnittl. jährl. Inzidenz bei Geburt 2008-2011 <sup>§</sup>	Präval. 2008	Präval. 2009	Präval. 2010	Präval. 2011	gepoolte jährliche Patientenzahl 2008-2011 [n]
73	660	Omphalozele	Q79.2	E	11,7	0,92	6,68	0,87	0,89	0,93	1,00	641,75
74	1209	Trikuspidalatresie	Q22.4	E	5,2(**)	0,87	4,66	0,83	0,87	0,89	0,91	608,50
75	247	Dysplasie, arrhythmogene rechtsventrikuläre	I42.80	M	43,5	0,86		0,65	0,75	0,88	1,17	598,50
76	83463	Mikrotie	Q17.2	E	13,0(**)	0,68	3,47	0,65	0,69	0,70	0,69	475,50
77	85445	Amyloidose, sekundäre	E85.3	M	17,0	0,49		0,43	0,46	0,48	0,58	338,50
78	2440	Spalthand - Spaltfuß	Q71.6; Q72.7	E	5,4(**)	0,48	2,55	0,47	0,48	0,49	0,48	332,75
79	3378	Trisomie 13	Q91.4; Q91.5; Q91.6; Q91.7	C	3,7(**)	0,43	1,05	0,33	0,40	0,45	0,54	299,75
80	2162	Holoprosenzephalie	Q04.2	E	13,4(**)	0,23	0,97	0,22	0,24	0,23	0,25	162,75
81	511	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	E71.0	N	k. A.	0,22	0,83	0,21	0,22	0,21	0,22	150,00
82	288	Elliptozytose, hereditäre	D58.1	M	35,0	0,21		0,22	0,21	0,21	0,21	149,00
83	461	Ichthyose, X-chromosomal-rezessive	Q80.1	D	16,6	0,21	16,6	0,22	0,23	0,21	0,18	145,25
84	3375	Trisomie X	Q97.0	C	42,5	0,19		0,13	0,16	0,22	0,26	134,50
85	46724	Fistel, arteriovenöse zerebrale	Q28.21	A	6,0	0,13		0,11	0,11	0,14	0,16	89,50
86	3380	Trisomie 18	Q91.0; Q91.1; Q91.2	C	8,6(**)	0,13	0,62	0,13	0,14	0,12	0,12	88,00
87	2655	Thanatophore Dysplasie	Q77.1	E	3,5(**)	0,03	0,35	0,03	0,03	0,02	0,03	19,75
88	63260	Kraniorhachischisis	Q00.1	E	5,0	0,01		0,01	0,01	0,01	0,02	7,75

**Tabelle A-1:** Auflistung der in die Untersuchung eingeschlossenen Entitäten seltener Erkrankungen (SE) mit folgenden Angaben zum Methodenteil (A) sowie zum Ergebnisteil (B). Alle Erkrankungen sind zur besseren Auffindbarkeit mit einer laufenden Nummer (lfd. Nr.) versehen; Sortierung der Tabelle nach durchschnittlicher jährlicher Prävalenz 2008 bis 2011 anhand der Auswertung der ambulanten Abrechnungsdaten.

(A) Methodenteil (grüne Schattierung): Orphanet-Nr. und die klinische Bezeichnung der SE; den bzw. die ICD-10-Codes; die Zuordnung zu klinisch definierten Erkrankungsgruppen (\*); die von Orphanet angegebene Prävalenz bzw. Geburtsinzidenz(\*\*) [23]; § = Methodisch ist bei den so gekennzeichneten Entitäten die Geburtsprävalenz der Gesamtprävalenz vorzuziehen.

(\*) Um für bestimmte weitergehende Analysen die große Zahl von SE in übersichtlichere Einheiten zu reduzieren, wurden die Entitäten unter klinischen und pathogenetischen bzw. pathologisch-pathophysiologischen Gesichtspunkten in sieben Erkrankungsgruppen kategorisiert, die mit Buchstaben bezeichnet sind:

A = andere, in die Gruppen E, N, M, I, D und C nicht eindeutig einordbare Erkrankungen; C = chromosomale Erkrankungen; D = Hauterkrankungen; E = sichtbare Fehlbildungen und makroskopische Organmalformationen; I = entzündliche Erkrankungen; M = genetisch bedingte Stoffwechselerkrankungen und andere durch Mutationen verursachte Erkrankungen; N = im Neugeborenen screening erfasste Erkrankungen.

(\*\*) Bei den Angaben von Orphanet handelt es sich grundsätzlich um Mittelwerte verfügbarer Prävalenzuntersuchungen zu SE; bei den mit (\*\*) bezeichneten SE sind Geburtsinzidenzen angegeben, da in der Fachliteratur keine Prävalenzen verfügbar waren [23].

(\*\*\*) Bei dieser Entität waren von Orphanet drei verschiedene Untergruppen mit unterschiedlichen Prävalenzen angegeben (in der Tabelle Angabe der Spanne); diese SE wurde im Rahmen der vorliegenden Untersuchung in einer Entität als „Ehlers-Danlos-Syndrom, alle Typen“ zusammengefasst.

(\*\*\*\*) Die Prävalenzangabe von Orphanet (42,0/100.000) bezieht sich zwar ausschließlich auf systemische Formen der Sklerodermie, beinhaltet jedoch auch das CREST Syndrom, welches im Zuge der Analyse gesondert betrachtet wurde (lfd. Nr. 19 in Tabelle A-1) und daher nicht Bestandteil der ermittelten Sklerodermie-Prävalenz ist. Hierdurch ist die deutliche Abweichung von der Orphanet-Prävalenz zur ermittelten administrativen Prävalenz zu erklären. Lokalisierte Formen wurden aufgrund einer Prävalenz <3/100.000 nicht in die Analyse einbezogen.

(B) Ergebnisteil (blaue Schattierung): durchschnittliche Jahresprävalenz im Zeitraum 2008 bis 2011; durchschnittliche jährliche Geburtsinzidenz im Zeitraum 2008 bis 2011 (Angabe in Fällen pro 100.000 GKV-Geburten mit Teilnahme an der Vorsorgeuntersuchung U4); Jahresprävalenzen für die Jahre 2008, 2009, 2010 und 2011; gepoolte jährliche Patientenzahl im Zeitraum 2008-2011 [n]; die Prävalenzen sind in Fällen pro 100.000 Versicherte nach KM6-Statistik angegeben [BMG 2014].

lfd. Nr.	Jahr Erkrankung	2008				2009				2010				2011				2008-2011			
		Fälle [n]		Prävalenz (*)		Fälle [n]		Prävalenz (*)		Fälle [n]		Prävalenz (*)		Fälle [n]		Prävalenz (*)		kumulierte Fallzahl [n]		mittlere jährl. Prävalenz (*)	
		DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)	DGNS (**)	Studie (VDX)
4	(kongenitale) Hypothyreose	187	107	27,40	18,41	209	157	31,42	27,93	216	180	31,86	31,90	217	226	32,75	39,79	829	670	30,84	29,44
29	Adrenogenitales Syndrom (AGS)	41	15	6,01	2,58	37	30	5,56	5,34	39	38	5,75	6,73	43	38	6,49	6,69	160	121	5,95	5,32
55	Phenylketonurie (PKU)	65	52	9,52	6,73	60	37	9,02	4,80	73	54	10,77	7,62	58	22	8,75	5,63	256	165	9,52	7,25
81	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	5	4	0,73	0,69	5	4	0,75	0,71	6	4	0,89	0,71	4	7	0,60	1,23	20	19	0,74	0,83
	<b>Summe</b>	<b>298</b>	<b>178</b>	<b>43,66</b>	<b>28,05</b>	<b>311</b>	<b>228</b>	<b>46,76</b>	<b>38,78</b>	<b>334</b>	<b>276</b>	<b>49,27</b>	<b>46,96</b>	<b>322</b>	<b>393</b>	<b>48,59</b>	<b>53,34</b>	<b>1.265</b>	<b>975</b>	<b>47,06</b>	<b>42,85</b>

**Tabelle A-2:** Fallzahlen und Prävalenzen gemäß Screening-Untersuchungen bei Neugeborenen sowie entsprechende Ergebnisse anhand der VDX-Daten (aktuelle Studie) für die Jahre 2008 bis 2011 sowie kumuliert bzw. als Jahresmittelwert für den Zeitraum 2008 bis 2011 für vier in die Untersuchung eingeschlossene Erkrankungsentitäten (lfd. Nr. zum besseren Vergleich wie in Tabelle A-1).

(\*) Prävalenzen angegeben in Fällen pro 100.000 Geburten jährlich (Angaben als mittlere jährliche Prävalenzen für die Jahre 2008 bis 2011 sowie als mittlere jährliche Prävalenz für den Gesamtzeitraum).

(\*\*) DGNS: Die Daten wurden freundlicherweise von der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening (DGNS) zur Verfügung gestellt und unterscheiden sich durch retrospektive Korrekturen partiell geringfügig von den in den Berichten [8-11] veröffentlichten Angaben.