



Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie

Jakob Holstiege • Annika Steffen • Benjamin Goffrier • Jörg Bätzing

DOI: 10.20364/VA-17.09

Abstract

Hintergrund:

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Für Deutschland wurde die Diagnoseprävalenz in der ambulanten und stationären Versorgung im Jahr 2010 auf 0,29 % beziffert. Bis dato liegen keine aktuelleren Prävalenzdaten vor. Schätzungen für die Anzahl jährlicher Neuerkrankungen in den deutschen Regionen fehlen. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Analyse der aktuellen Entwicklung der MS-Prävalenz in Deutschland über die Jahre 2009 bis 2015 und die Schätzung der kumulativen Inzidenz für das Jahr 2015. Dabei lag ein Schwerpunkt auf der Untersuchung regionaler Unterschiede der MS-Erkrankungslast.

Methodik:

Die jährliche Diagnoseprävalenz der MS wurde auf Basis deutschlandweiter krankenkassenübergreifender Daten der vertragsärztlichen Versorgung als der Versichertenanteil bestimmt, der in mindestens einem Quartal des jeweiligen Berichtsjahres eine und innerhalb eines Zeitraums von drei Folgequartalen mindestens eine weitere gesicherte MS-Diagnose (ICD-10-GM: G35.-) aufwies. Die kumulative Inzidenz wurde für das Jahr 2015 geschätzt. Versicherte galten als neu erkrankt, insofern sie nach einem MS-diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraum (2009 - 2014) erstmalig in 2015 die Falldefinition erfüllten.

Ergebnisse/Schlussfolgerung:

Die alters- und geschlechtsstandardisierte MS-Diagnoseprävalenz in Deutschland stieg im Studienverlauf kontinuierlich von gerundet 0,25 % (2009) auf 0,32 % (2015) an (+29 %). Frauen waren in allen Jahren nahezu 2,5-mal häufiger betroffen als Männer. Die höchste Prävalenz fand sich für beide Geschlechter und in allen Jahren in der Altersgruppe der 45- bis 54-Jährigen. Die geschätzte kumulative Inzidenz bezifferte sich auf 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte und übertraf damit deutlich Werte aus einzelnen regionalen deutschen Studien. Prävalenz und Inzidenz waren räumlich sehr heterogen verteilt, mit einer relativ hohen Erkrankungslast in Nordwestdeutschland und einem deutlichen West-Ost-Gefälle. Die stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz über die sieben Beobachtungsjahre unterstreicht eine kontinuierlich wachsende Bedeutung der MS im ambulanten Versorgungssetting in Deutschland. Die hier beobachtete regional variierende MS-Erkrankungslast sollte als Anlass für epidemiologische Primärstudien zu räumlich heterogen verteilten MS-Risikofaktoren genommen werden.

Korrespondierender Autor: Jakob Holstiege
Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland
Salzufer 8 - 10587 Berlin - Tel. (030) 4005-2467 - E-Mail: jholstiege@zi.de



Abstract (English)

Epidemiology of multiple sclerosis – a population-based, Germany-wide study**Background:**

Multiple sclerosis (MS) is the most common autoimmune disease of the central nervous system. For Germany, the diagnostic prevalence in outpatient and inpatient care was 0.29 % for the year 2010. To date, no more-recent prevalence data is available, and there remains a lack of estimates as to the number of new cases arising each year in the German regions. The aim of this study was to analyse the current trend in MS prevalence in Germany over the years 2009 to 2015 and to estimate the cumulative incidence for the year 2015 with a particular focus on studying regional differences in MS disease burden.

Methodology:

Using Germany-wide claims data of outpatient care, the annual diagnostic prevalence of MS was defined as the proportion of insured persons who received a reliable diagnosis of MS (ICD-10-GM: G35.-) in at least one quarter of the reporting year in question and at least one further such diagnosis within the subsequent three quarters. The cumulative incidence was estimated for the year 2015. Insured persons were considered to be incident cases of the disease if they first met the case definition in 2015 after an MS diagnosis-free pre-observation period (2009–2014).

Results/Conclusion:

The age- and gender-standardised diagnostic prevalence of MS in Germany rose steadily over the course of the study from rounded 0.25 % in 2009 to 0.32 % in 2015 (+29 %). In all years, women were affected nearly 2.5 times as often as men. For both genders and in all years, the highest prevalence was found in the 45–54 age group. The estimated cumulative incidence was put at 18 new cases per 100,000 insured persons and therefore significantly exceeded estimates in former studies from individual German regions. The spatial distribution of prevalence and incidence was highly heterogeneous, with a high burden of disease in north-west Germany and a clear west–east gradient. Steady increases in diagnostic prevalence over seven years of observation underline the continuously growing importance of multiple sclerosis in the outpatient care setting in Germany. The regional variations in MS disease burden observed here should be taken as grounds for primary epidemiological studies into MS risk factors with a heterogeneous spatial distribution.

Schlüsselwörter (“Keywords“)

Autoimmunerkrankung, Diagnoseprävalenz, Inzidenz, MS, Multiple Sklerose, Neurologie, Prävalenz

Zitierweise

Holstiege J, Steffen A, Goffrier B, Bätzing J. Epidemiologie der Multiplen Sklerose – eine populationsbasierte deutschlandweite Studie. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/09. Berlin 2017. DOI: 10.20364/VA-17.09. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=86>

Hintergrund

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. Im Rahmen eines chronisch-entzündlichen Prozesses kommt es zu einer fortschreitenden Schädigung der Myelinhüllen der Nerven und damit zu einer Hemmung der neuronalen Signalübertragung. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Entzündungsherde kann ein breites Spektrum an neurologischen, häufig fortschreitenden Defiziten auftreten, einschließlich Sensibilitätsstörungen und Taubheitsgefühlen, Störungen der Bewegungskoordination und der Sehfähigkeit, neurokognitiver Einschränkungen sowie gesteigerter psychischer und somatischer Ermüdbarkeit (sogenanntes Fatigue-Syndrom) (1, 2). Aufgrund einer häufigen Erstmanifestation im frühen Erwachsenenalter und einem im Erkrankungsverlauf zunehmenden Erwerbsminderungsrisiko kommt der MS eine herausragende sozialmedizinische Bedeutung zu (3).

Da die Multiple Sklerose nicht heilbar ist, zielt die medizinische Versorgung auf die Sicherstellung einer größtmöglichen Lebensqualität und Selbstständigkeit der Betroffenen im Alltag ab. Neben Maßnahmen der physikalischen Medizin spielt hierbei die medikamentöse Behandlung eine zentrale Rolle. In den letzten zwei Jahrzehnten konnte das Spektrum an pharmakologischen Behandlungsoptionen der MS deutlich verbreitert werden (4). Viele der eingesetzten Wirkstoffe fallen allerdings in das Segment hochpreisiger Medikamente. Insgesamt fünf MS-Präparate befanden sich in der Gruppe der 25 Arzneimittel mit den höchsten Gesamtnettokosten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Jahr 2016 (5). Aufgrund hoher Ausgaben für die medizinische Versorgung findet die MS auch im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs der GKV Berücksichtigung (6). Die jährlichen MS-spezifischen gesellschaftlichen Gesamtkosten pro Patient in Deutschland werden in Abhängigkeit des Behinderungsgrades der Betroffenen aktuell auf 28.000 bis 63.000 Euro geschätzt (7). Dabei kumulieren sich die direkten medizinischen Versorgungskosten auf einen Anteil von bis zu 67 %. Mit ansteigendem Behinderungsgrad nimmt der Umfang indirekter Kosten durch erkrankungsbedingte Arbeitsausfälle, Frühberentungen und formelle als auch informelle Pflege stark zu (7).

In der Forschung zur Krankheitsätiologie konnte bisher kein umfassendes Bild der Ursachen für die Krankheitsentstehung, die unterschiedlichen Verlaufsformen und die ausgeprägten Unterschiede in der populationsbezogenen Erkrankungslast im internationalen Vergleich gefunden werden (2). Studien weisen auf ein komplexes Zusammenspiel zwischen prädisponierenden genetischen Eigenschaften, Lebensstilfaktoren und spezifischen Umwelteinflüssen in der Krankheitsätiologie hin (2, 8).

Im Allgemeinen sind Frauen deutlich häufiger von der MS betroffen als Männer (9). Das gilt insbesondere für die zahlenmäßig dominierende Verlaufsform der schubförmig-remittierenden MS, der sich 80 % der neu auftretenden Erkrankungsfälle zuordnen lassen (4). Auf Basis von deutschlandweiten Abrechnungsdaten der ambulanten und stationären Versorgung wurde die Diagnoseprävalenz der MS im Jahr 2010 auf 289 Fälle pro 100.000 Versicherte beziffert (10) und überstieg damit deutlich die bis dahin angenommene Erkrankungslast. Auch zeigte sich eine etwa um 25 % höhere Prävalenz in den alten im Vergleich zu den neuen Bundesländern. Gleichgerichtete Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland konnten in allen Alters- und Geschlechtsgruppen beobachtet werden (10). Für Bayern weist zudem eine Studie basierend auf vertragsärztlichen Abrechnungsdaten auf eine stetige Zunahme der MS-Prävalenz in den Jahren 2005 bis 2009 hin (11). Allerdings fehlen bis dato aktuelle deutschlandweite Daten zur MS-Prävalenz und ihrer zeitlichen Entwicklung seit dem Jahr 2010. Zahlen zur jährlichen Neuerkrankungshäufigkeit in den deutschen Regionen fehlen weitgehend. Aktuelle Zahlen zur MS-Morbidität und ihrer Veränderung im Zeitverlauf, auch unter Berücksichtigung regionaler Variationen, können eine wichtige Grundlage für die informierte Ausgestaltung der kostenintensiven medizinischen Versorgung der Betroffenen spielen.

Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung der Diagnoseprävalenz der MS, ihrer räumlichen Verteilung in Deutschland und der zeitlichen Veränderungen für die Jahre 2009 bis 2015 auf Basis deutschlandweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten. Darüber hinaus wurde die kumulative Inzidenz der MS für das Jahr 2015 in Deutschland und in den Zuständigkeitsbereichen

der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV-Bereiche) geschätzt und räumliche Unterschiede der Neuerkrankungshäufigkeit unter besonderer Beachtung eines möglichen West-Ost-Gefälles untersucht.

Methodik

Grundlage für die vorliegende Studie waren bundesweite pseudonymisierte, krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß § 295 SGB V der Jahre 2009 bis 2016 (VDX-Daten) (14). Bei diesem Datenkörper handelt es sich um eine Vollerfassung administrativer Daten über die vertragsärztliche medizinische Versorgung aller gesetzlich krankenversicherten Patienten, die im Untersuchungszeitraum vertragsärztliche Leistungen in Anspruch genommen haben. Neben soziodemografischen Merkmalen wie dem Alter, dem Geschlecht und dem Wohnort der Patienten umfassen diese Daten unter anderem sowohl Angaben zu den abgerechneten ärztlichen Leistungen und Diagnosen als auch über arztbezogene Merkmale wie die Fachgruppe und den Praxisstandort (15).

Prävalenzschätzung

Die Identifizierung von MS-Patienten erfolgte auf Basis der gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10-GM-Code: G35.-) codierten ärztlichen Abrechnungsdiagnosen. Da in Voranalysen ein hoher Anteil an Patienten mit der Diagnoseziffer G35.9 – Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet – gefunden wurde (2016: 55 %), erfolgte keine weitere Differenzierung nach den Erkrankungstypen oder Verlaufsformen. Die Diagnoseprävalenz wurde für die Berichtsjahre 2009 bis 2015 als prozentualer Anteil der MS-Betroffenen an der Gesamtpopulation der GKV-Versicherten (KM6-Statistik) (16) bestimmt. Versicherte, die im jeweiligen Berichtsjahr vertragsärztliche Leistungen in Anspruch genommen hatten, wurden als MS-Patienten gezählt, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten:

1. eine gesicherte MS-Diagnose in mindestens einem Quartal des jeweiligen Berichtsjahres
2. mindestens eine weitere gesicherte MS-Diagnose in einem Zeitraum von drei Quartalen nach demjenigen Quartal, in dem erstmalig die MS-Diagnose im Berichtsjahr gestellt wurde

Inzidenzschätzung

Als Kennzahl für die Wahrscheinlichkeit von MS-Neuerkrankungen auf Populationsebene wurde die kumulative Inzidenz für das Jahr 2015 geschätzt. Als neu erkrankte MS-Patienten galten solche Patienten, die im Studienzeitraum (2009–2016) erstmalig im Jahr 2015 eine gesicherte MS-Diagnose aufwiesen, die im Verlauf von drei Folgequartalen mindestens einmalig durch eine weitere gesicherte MS-Diagnose bestätigt wurde. Die kumulative Inzidenz für das Jahr 2015 wurde als die Anzahl neu erkrankter Personen in Bezug auf 100.000 GKV-Versicherte unter Risiko berechnet. Dafür erfolgte eine KV-, alters- und geschlechtsspezifische Reduktion des KM6-Nenners um die Anzahl der Patienten mit Leistungsanspruchnahme im Jahr 2015, die bereits vor 2015 mindestens einmalig eine gesicherte MS-Diagnose aufwiesen.

Neben der bundesweiten Betrachtung erfolgte die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen für die 17 KV-Bereiche in Deutschland. Patienten wurden entsprechend des Wohnortes, der bei letzter Abrechnung ambulanter medizinischer Leistungen im jeweiligen Kalenderjahr erfasst wurde, den jeweiligen KV-Bereichen zugeordnet. Um Vergleiche der MS-Morbidität sowohl zwischen den Kalenderjahren als auch in der Gegenüberstellung der KV-Regionen zu ermöglichen, wurden rohe sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Prävalenzwerte bestimmt. Ebenso erfolgte eine alters- und geschlechtsstandardisierte Berechnung der kumulativen Inzidenz für das Jahr 2015 auf Ebene der KV-Bereiche. Als Standardbevölkerung wurde die GKV-Versichertenpopulation des Jahres 2009 herangezogen.

Bei der Analyse räumlicher Unterschiede bezüglich der Erkrankungslast lag ein besonderes Augenmerk auf der Quantifizierung erwarteter Ost-West-Unterschiede bezüglich der MS-Morbidität. Zu diesem Zweck erfolgte die Bestimmung alters- und geschlechtsgruppenspezifischer relativer Risiken (RR) für MS-Neuerkrankungen als Quotient aus der kumulativen Inzidenz in West- und der in Ostdeutschland. Außerdem wurde ein möglicher Einfluss des Wohnortes im Hinblick auf einen bestimmten Breitengrad auf die kumulative Inzidenz untersucht. Die KV-Bereiche wurden daher in Abhängigkeit ihrer geografischen Lage und unter Berücksichtigung der regionalen Verteilung der KV-Bereichs-spezifischen

Bevölkerungsdichte den nachfolgenden vier Gruppen zugeordnet.

- „Norden“: Schleswig-Holstein, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern
- „Nördliche Mitte“: Niedersachsen, Bremen, Westfalen-Lippe, Sachsen-Anhalt, Brandenburg, Berlin
- „Südliche Mitte“: Nordrhein, Hessen, Sachsen, Thüringen
- „Süden“: Saarland, Rheinland-Pfalz, Baden-Württemberg, Bayern

Das RR für MS-Neuerkrankungen in der Gruppe „Norden“ wurde jeweils im Verhältnis zu den drei anderen oben definierten geografischen Räumen bestimmt.

Ergebnisse

Sowohl die rohe als auch die alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz im Jahr 2015 bezifferte sich auf 0,32 %, was einer Betroffenenzahl von insgesamt 223.748 Personen in der GKV-Versichertenpopulation entsprach.

Im Verlauf der Berichtsjahre 2009 bis 2015 konnte eine stetige Zunahme der Diagnoseprävalenz beobachtet werden (Tab. 1). Insgesamt erhöhte sich der Betroffenenanteil von 2009 bis 2015 bei beiden Geschlechtern zusammengenommen um 29 %. Im Mittel entsprach das einer jährlichen absoluten Zunahme von etwa 8.600 Erkrankungsfällen. Die rohen und standardisierten Schätzungen auf Bundesebene wichen lediglich in den Jahren 2011 und 2012 marginal voneinander ab (Tab. 1). Frauen zeigten in allen Jahren des Untersuchungszeitraums eine gegenüber Männern um den Faktor 2,3–2,4 erhöhte Diagnoseprävalenz (2015: 0,44 % vs. 0,19 %, Tab. 1).

Im Jahr 2009 wurde der unspezifische ICD-Code G35.9 – Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet – mit einem Anteil von 60,5 % und mit deutlichem Abstand als häufigster MS-spezifischer endstelliger Code (G35.-) in der deutschlandweiten kassenärztlichen Abrechnung erfasst. Dieser Anteil reduzierte sich kleinschrittig von Jahr zu Jahr im Verlauf des Studienzeitraums (2016: 54,8 %). Gleichzeitig nahm der Anteil der Ziffern, die sich einer schubförmigen Verlaufsform zuordnen ließen, sukzessive und um insgesamt 7%-Punkte zu. Im Jahr 2016 fielen 27,9 % der vergebenen Codes in diese Gruppe (G35.1-), gefolgt von primär (G35.2-: 6,3 %) und sekundär

Tabelle 1: Bundesweite rohe sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz der Multiplen Sklerose pro Kalenderjahr im Zeitraum 2009–2015 (Quellen: KM6-Statistik (14) und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt							
N	69.719.142	69.473.638	69.311.329	69.398.840	69.521.912	69.954.566	70.347.435
MS-Erkrankte	172.497	180.986	189.210	197.827	206.703	215.714	223.748
Prävalenz, roh (%)	0,247	0,261	0,273	0,285	0,297	0,308	0,318
Prävalenz, stand. (%)	0,247	0,260	0,272	0,284	0,297	0,308	0,318
Männer							
N	32.771.699	32.677.126	32.626.447	32.723.662	32.836.432	33.140.246	33.422.898
MS-Erkrankte	47.240	49.531	51.980	54.422	57.082	59.573	61.987
Prävalenz, roh (%)	0,144	0,152	0,159	0,166	0,174	0,180	0,185
Frauen							
N	36.947.443	36.796.512	36.684.882	36.675.178	36.685.480	36.814.320	36.924.537
MS-Erkrankte	125.257	131.455	137.230	143.405	149.621	156.141	161.851
Prävalenz, roh (%)	0,339	0,357	0,374	0,391	0,408	0,424	0,438

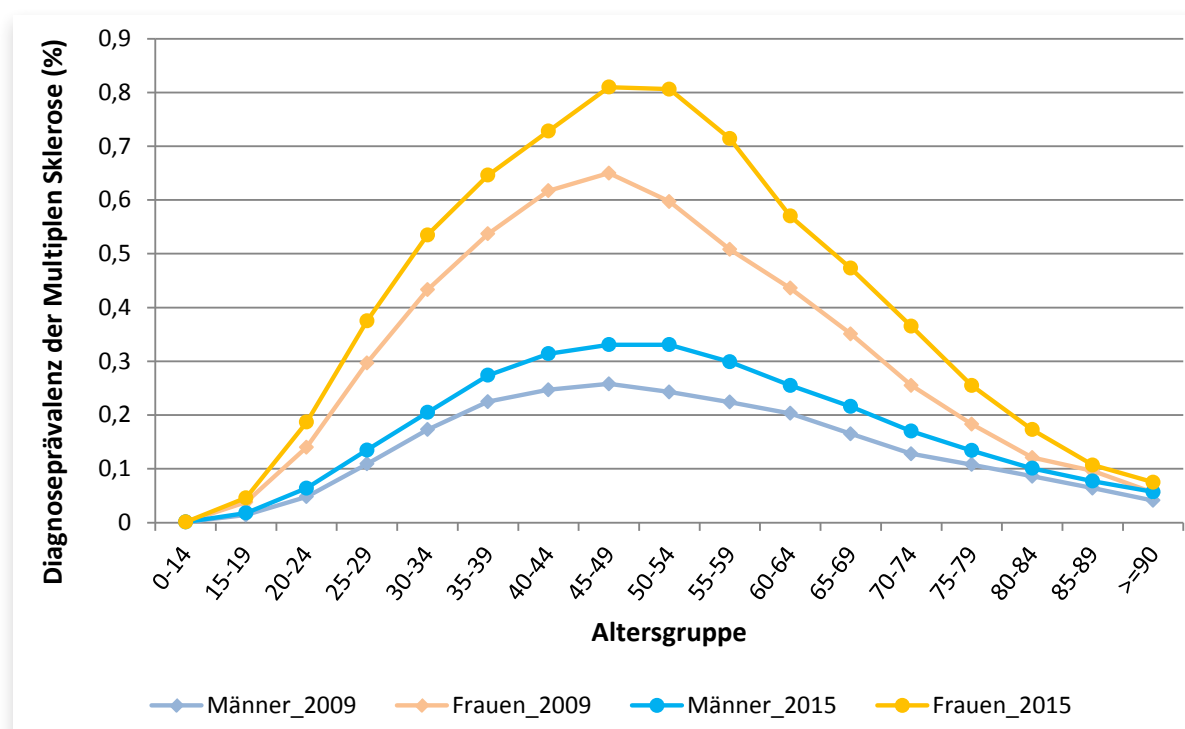


Abbildung 1: Diagnoseprävalenz der Multiplen Sklerose nach 5-Jahres-Altersgruppen und Geschlecht im Vergleich der Jahre 2009 und 2015 (Quellen: KM6-Statistik (14) und bundesweite krankenkassenübergreifende, vertragsärztliche Abrechnungsdaten, sogenannte VDX-Daten)

(G35.3-: 6,2 %) chronischen Verläufen und der Erstmanifestationen einer MS (G35.0: 4,8 %).

Abbildung 1 verdeutlicht die Zunahme der Diagnoseprävalenz zwischen 2009 und 2015 in allen Alters- und Geschlechtsgruppen. Demnach ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine MS-spezifische alterstypische Erkrankungslast zu beobachten, ablesbar an dem graduellen Anstieg der Prävalenz mit einem Maximum zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr. Danach erfolgt ein stetiger Rückgang der Prävalenz. Während sich im Jahr 2009 in der Altersgruppe 45–49 Jahre für beide Geschlechter die höchste Prävalenz zeigte (Frauen: 0,65 %; Männer: 0,26 %), konnte für Frauen und Männer im Jahr 2015 mit jeweils 0,81 % bzw. 0,33 % Werte auf einem gleichbleibenden Niveau in den Altersgruppen 45–49 Jahre und 50–54 Jahre beobachtet werden (Abb. 1). Starke Prävalenzunterschiede zwischen Männern und Frauen fanden sich in allen Altersgruppen, wobei die deutlichsten relativen Unterschiede in der Altersgruppe 20–24 Jahre auftraten (Faktor in 2015: 2,9; Abb. 1).

Regionale Unterschiede der alters- und geschlechtsstandardisierten Diagnoseprävalenz waren insbesondere zwischen den ost- und

westdeutschen KV-Bereichen beobachtbar (Abb. 2). Die fünf ostdeutschen Flächenländer wiesen auch die fünf niedrigsten standardisierten Prävalenzwerte auf. Berlin lag mit einer Diagnoseprävalenz von 0,31 % im Mittelfeld der KV-Bereiche. Insgesamt übertraf der alters- und geschlechtsstandardisierte Wert für Westdeutschland im Jahr 2015 den für die neuen Bundesländer um 27 % (West: 0,33 %, Ost: 0,26 %). Der niedrigste standardisierte Prävalenzwert im Jahr 2015 konnte mit 0,24 % in Sachsen, gefolgt von Sachsen-Anhalt (0,25 %), beobachtet werden, während die Höchstwerte in Nordwestdeutschland auftraten (Schleswig-Holstein: 0,40 %, Hamburg und Niedersachsen: je 0,36 %, Abb. 2). Rohe und standardisierte Prävalenzwerte auf Ebene der KV-Bereiche und Bundesländer können für alle Jahre des Studienzeitraums unter www.versorgungsatlas.de in Form von interaktiven Karten, Tabellen und Grafiken abgerufen werden.

Die kumulative Inzidenz des Jahres 2015 betrug 18,2 Neuerkrankungen auf 100.000 GKV-Versicherte. Frauen waren mit 24,1 im Vergleich zu 11,7 Neuerkrankungen und einem entsprechenden RR von 2,10 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,98–2,14) bedeutend häufiger betroffen als Männer.

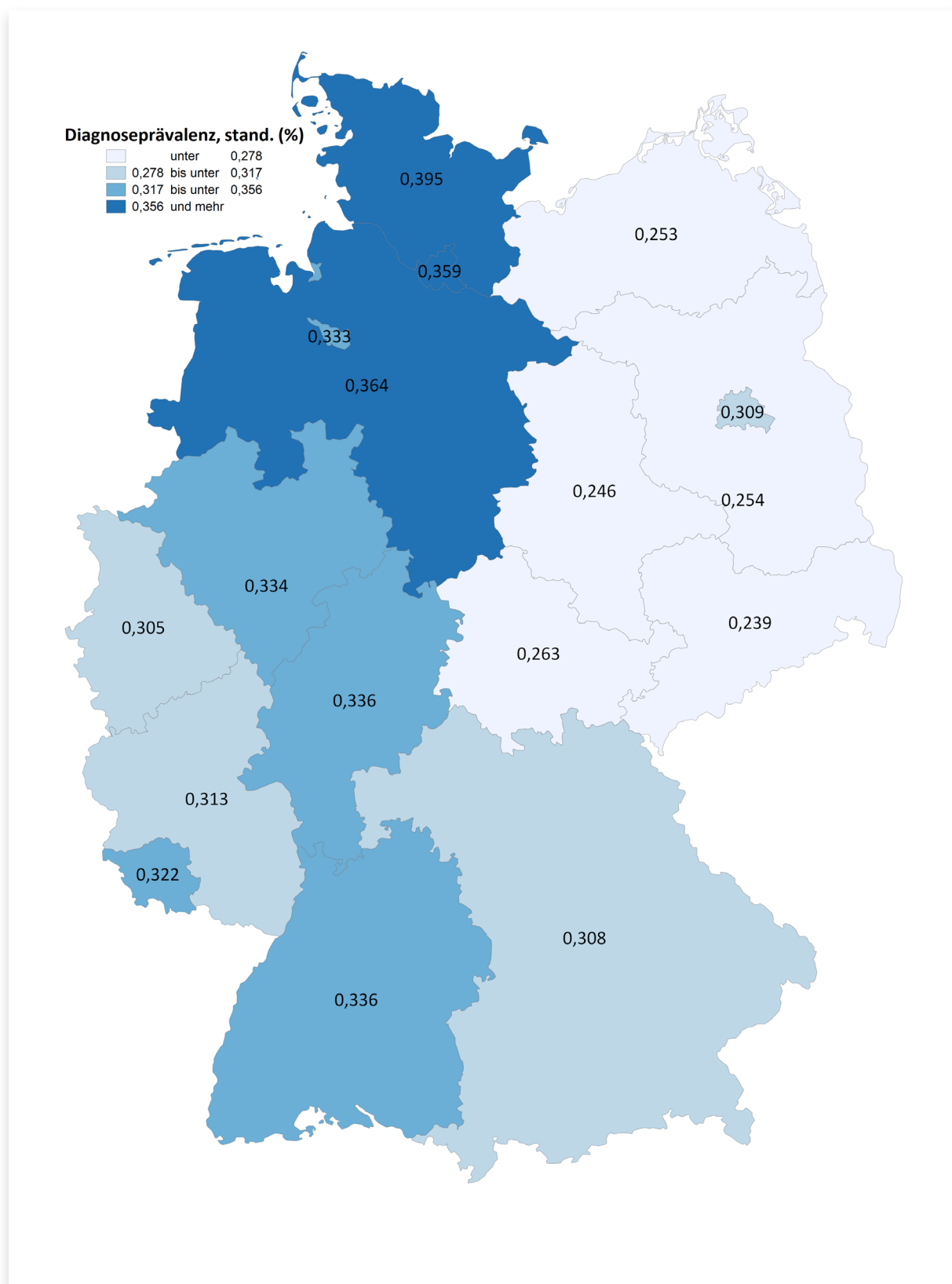


Abbildung 2: Alters- und geschlechtsstandardisierten Diagnoseprävalenz der Multiplen Sklerose nach KV-Bereichen im Jahr 2015 mit fünf äquidistanten Prävalenzklassen, Angabe in Prozent [%] (Quellen: KM6-Statistik (14) und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten)

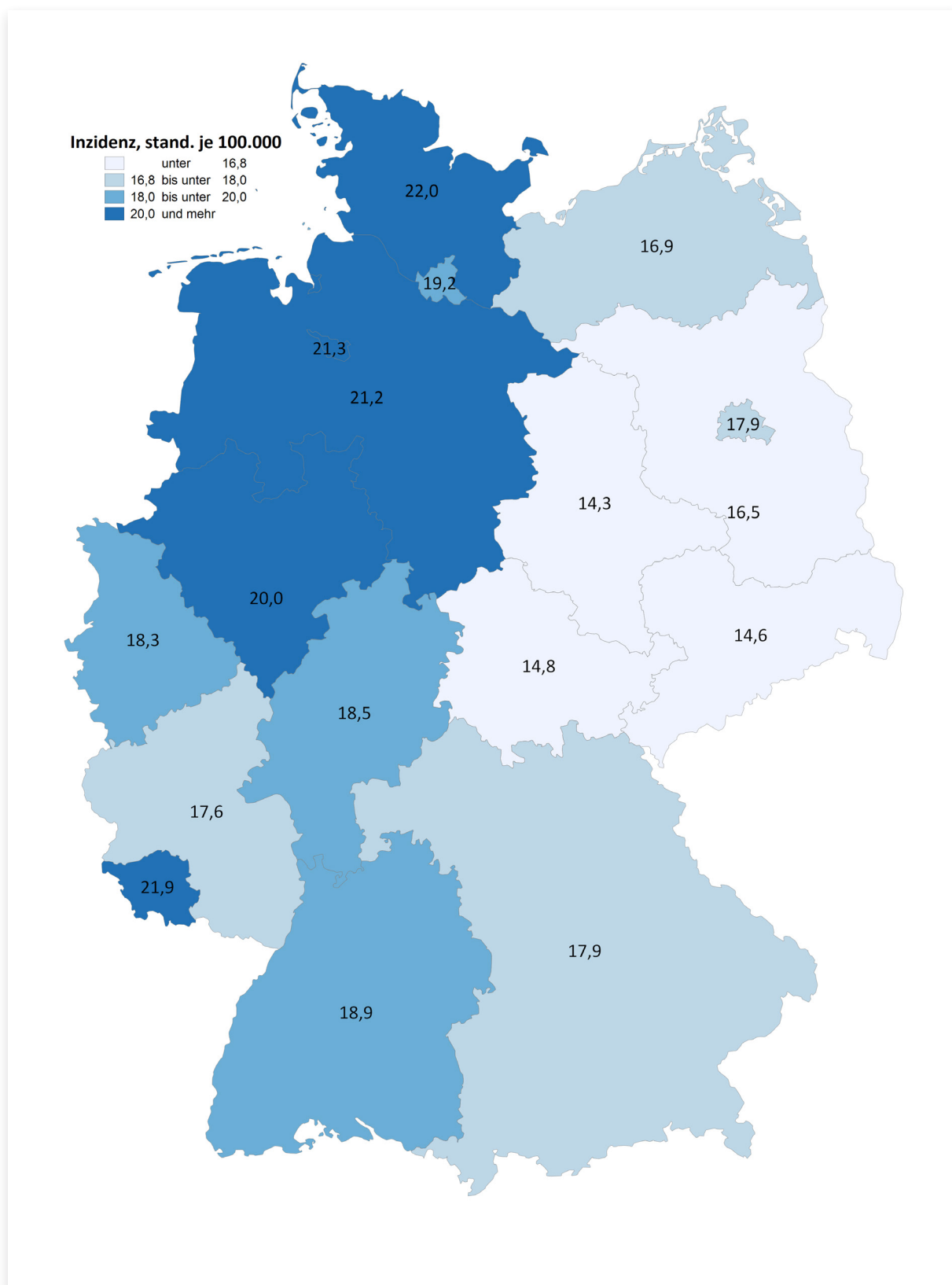


Abbildung 3: Alters- und geschlechtsstandardisierte kumulative Inzidenz der Multiplen Sklerose pro 100.000 GKV-Versicherte nach KV-Bereichen im Jahr 2015 mit vier äquidistanten Inzidenzklassen (Quellen: KM6-Statistik (14) und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten)

Ebenso wie für die Diagnoseprävalenz zeigte sich eine heterogene räumliche Verteilung der alters- und geschlechtsstandardisierten kumulativen Inzidenz, einschließlich eines deutlichen West-Ost-Gefälles (Abb. 3). Sachsen-Anhalt wies mit 14,3 Neuerkrankungen pro 100.000 GKV-Versicherte die niedrigste standardisierte kumulative Inzidenz auf, eng gefolgt von Sachsen (14,6) und Thüringen (14,8). Höchstwerte konnten in Nordwestdeutschland, d. h. in Schleswig-Holstein (22,0), Bremen (21,3) und Niedersachsen (21,2), aber auch im Saarland (21,9) beobachtet werden (Abb. 3). Im Jahr 2015 waren die KV-spezifischen Werte für die kumulative Inzidenz stark mit der korrespondierenden Diagnoseprävalenz korreliert (Pearson-Korrelation: 0,87, $p < 0,0001$).

In der Analyse eines möglichen Einflusses des Breitengrades auf die Neuerkrankungshäufigkeit zeigte sich eine um 8 % erhöhte kumulative Inzidenz in den nördlichen KV-Bereichen im Vergleich zum Süden Deutschlands (RR = 1,08 [95%-KI: 1,01–1,16]). Mit einem RR von 1,15 (95%-KI: 1,08–1,36) konnten größere Unterschiede im Vergleich der Regionen „Norden“ und „Südliche Mitte“ gefunden werden (RR für „Norden“ vs. „Nördliche Mitte“ = 1,03 [95%-KI: 0,96–1,10; nicht signifikant]).

Die höchste altersspezifische Inzidenz trat sowohl in Deutschland insgesamt als auch bei den Frauen in West- und Ostdeutschland bei den 25- bis 29-Jährigen auf (Tab. 2). In der Gruppe der west- und ostdeutschen Männer fiel der Inzidenzpeak in die Altersgruppe 35–39 Jahre. Ein statistisch signifikant erhöhtes RR in den alten gegenüber den neuen Bundesländern fand sich in allen Altersgruppen im geschlechtsunabhängigen Vergleich (RR-Spanne: 1,16–1,44). Es zeigte sich aber kein eindeutiger Trend bezüglich des RR in West- gegenüber Ostdeutschland mit zunehmendem Alter, weder bei der geschlechtsspezifischen noch bei der geschlechtsunspezifischen Betrachtung. In allen Altersgruppen wies das Erkrankungsrisiko bei Männern ein stärkeres West-Ost-Gefälle auf als bei Frauen. Die deutlichsten Unterschiede des Neuerkrankungsrisikos zwischen West- und Ostdeutschland konnte bei Männern in der Altersgruppe der 45- bis 49-Jährigen (RR = 1,58; 95%-KI: 1,20–2,09) und bei Frauen im Alter von über 59 Jahre (RR = 1,37; 95%-KI: 1,18–1,60) beobachtet werden (Tab. 2).

Diskussion

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Analyse der bevölkerungsbezogenen MS-Erkrankungslast und ihrer räumlichen Verteilung auf Basis bundesweiter aktueller Daten aus der vertragsärztlichen Versorgung in Deutschland. Insgesamt konnte sowohl eine deutliche Zunahme der Diagnoseprävalenz über einen vergleichsweise langen Studienzeitraum von sieben Jahren (2009–2015) als auch eine stark heterogene räumliche Verteilung der MS-Morbidität beobachtet werden. Dabei fanden sich die prägnantesten räumlichen Variationen in Bezug auf erhöhte Prävalenz- und Inzidenzwerte in West- gegenüber Ostdeutschland. In der Gesamtschau zeigen die epidemiologischen Kennzahlen eine bedeutend höhere Erkrankungslast bei Frauen im Vergleich zu Männern. Außerdem konnte bundesweit für das Jahr 2015 eine deutlich höhere kumulative Ein-Jahres-Inzidenz als in zwei regionalen deutschen Studien für die Jahre 1998–2002 und 1975–1985 gefunden werden (12, 13).

Die in der vorliegenden Untersuchung beobachtete stetige Zunahme der MS-Diagnoseprävalenz im Studienverlauf unterstreicht eine kontinuierlich wachsende Bedeutung dieses Krankheitsbildes in der ambulanten Versorgung in Deutschland. Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit regionalen Beobachtungen aus Bayern für die Jahre 2005 bis 2009 (11). Im Allgemeinen gilt eine tatsächliche Zunahme der MS-Prävalenz in unseren Breitengraden, das heißt im westeuropäischen und nordamerikanischen Raum, über die letzten zwei bis drei Jahrzehnte als gesichert (3, 17). Auch für Großbritannien konnte eine von Jahr zu Jahr zunehmende MS-Prävalenz im Zeitraum 1990–2010 beobachtet werden (18). Der in der aktuellen Studie beobachtete kontinuierliche Aufwärtstrend lässt sich möglicherweise zum Teil auf einen Überhang an Neuerkrankungsfällen in der Bevölkerung gegenüber Sterbefällen unter prävalenten Patienten zurückführen, was aber in dem beobachteten Ausmaß relativ hohe Neuerkrankungshäufigkeiten im Vergleich zu anderen europäischen Ländern nahelegt (17). Das ist auch im Einklang mit der hier gefundenen hohen Inzidenz für das Jahr 2015. Zudem weisen Studien auf eine Zunahme der Lebenserwartung unter MS-Patienten in den letzten Jahrzehnten hin (19).

Tabelle 2: Kumulative Inzidenz der Multiplen Sklerose nach Alter und Geschlecht in Ost- und Westdeutschland pro 100.000 GKV-Versicherte und Relative Risiken für eine MS-Neuerkrankung im Vergleich von West- gegenüber Ostdeutschland im Jahr 2015 (Quellen: KM6-Statistik (14) und bundesweite krankenkassenübergreifende vertragsärztliche Abrechnungsdaten)

		Gesamt			Frauen		Männer	
		bundesweit	Ost	West	Ost	West	Ost	West
N ^a		70.080.192	14.359.233	55.720.959	7.514.302	29.219.642	6.844.931	26.501.317
Neuerkrankungen		12.731	2.123	10.608	1.510	7.326	613	3.282
Rohe Inzidenz ^b		18,0	14,7	19,0	20,1	25,1	9,0	12,4
RR		-:-	1,22 ^c (1,16-1,27)		1,16 ^d (1,10-1,23)		1,36 ^d (1,25-1,48)	
Rohe Inzidenz und RR nach Altersgruppen sowie nach Altersgruppen und Geschlecht								
0-24	Inzidenz ^b	8,9	7,8	9,1	12,1	13,6	3,8	4,9
	RR (95 %-KI)	-:-	1,17 (1,01-1,35)		1,13 (0,96-1,33)		1,30 (0,97-1,73)	
25-29	Inzidenz ^b	34,5	29,5	35,8	45,1	51,9	14,2	20,1
	RR (95 %-KI)	-:-	1,21 (1,07-1,38)		1,15 (0,99-1,33)		1,41 (1,09-1,83)	
30-34	Inzidenz ^b	32,6	26,2	34,3	37,0	46,4	15,8	22,1
	RR (95 %-KI)	-:-	1,31 (1,14-1,50)		1,26 (1,07-1,48)		1,40 (1,10-1,79)	
35-39	Inzidenz ^b	33,5	29,7	34,5	40,4	46,0	19,3	22,4
	RR (95 %-KI)	-:-	1,16 (1,04-1,33)		1,14 (0,97-1,34)		1,16 (0,92-1,47)	
40-44	Inzidenz ^b	30,1	25,4	31,1	37,2	42,7	13,6	18,5
	RR (95 %-KI)	-:-	1,22 (1,05-1,43)		1,15 (0,97-1,37)		1,36 (1,01-1,82)	
45-49	Inzidenz ^b	27,8	21,8	29,2	31,8	39,4	11,4	18,1
	RR (95 %-KI)	-:-	1,34 (1,16-1,54)		1,24 (1,05-1,46)		1,58 (1,20-2,09)	
50-54	Inzidenz ^b	23,7	19,4	24,8	27,5	32,2	10,9	17,0
	RR (95 %-KI)	-:-	1,28 (1,11-1,47)		1,17 (0,99-1,38)		1,55 (1,19-2,02)	
55-59	Inzidenz ^b	17,5	14,1	18,4	17,4	23,4	10,7	12,8
	RR (95 %-KI)	-:-	1,30 (1,09-1,55)		1,34 (1,08-1,67)		1,21 (0,90-1,61)	
>=60	Inzidenz ^b	8,8	6,6	9,5	7,7	10,6	5,0	7,9
	RR (95 %-KI)	-:-	1,44 (1,27-1,63)		1,37 (1,18-1,60)		1,57 (1,27-1,95)	

a Versicherte unter Risiko; b rohe Inzidenz, d. h. MS-Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte; c geschlechts- und alters-standardisiert; d altersstandardisiert

Legende: KI = Konfidenzintervall; Ost = neue Bundesländer einschließlich Berlin; West = alte Bundesländer; RR = Relatives Risiko als Quotient aus der kumulativen Inzidenz von West- gegenüber Ostdeutschland

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mögliche Veränderungen in der MS-bezogenen medizinischen Leistungserbringung – einschließlich der ärztlichen Codierung sowie auch der Inanspruchnahme der ambulanten medizinischen Versorgung durch MS-Patienten – als eine Ursache für die beobachtete Prävalenzzunahme in Frage kommen. Denkbar ist, dass eine Ausweitung medikamentöser Behandlungsoptionen in den letzten Jahren (20) zu einer Zunahme des Anteils MS-Betroffener geführt hat, die ambulante MS-bezogene Versorgungsleistungen erhielten. Beispielsweise sind mit den Wirkstoffen Teriflunomid und Dimethylfumarat neue Basistherapeutika verfügbar, die wegen ihrer oralen Applikation möglicherweise die Therapieadhärenz erhöhen (21). Außerdem wurden die Möglichkeiten für die Behandlung hochaktiver Verlaufsformen sowohl mit der Zulassung der humanisierten monoklonalen Antikörper Alemtuzumab und Daclizumab als auch mit der des oralen Immunsuppressivums Fingolimod erweitert (22). Neben der Erweiterung medikamentöser Therapieoptionen kann auch die Einführung (2005) sensitiverer Diagnosekriterien nach McDonald zu einer Erhöhung der Anzahl erfasster Erkrankungsfälle beigetragen haben. Allerdings weisen Studien, in deren Rahmen Vergleiche der alten und neuen Klassifikationskriterien durchgeführt wurden, auf keinen bedeutsamen Anstieg erfasster Fälle infolge der Einführung der ersten Fassung (23) und ihrer Überarbeitung hin (24).

Die in der vorliegenden Studie bundesweit für das Jahr 2015 geschätzte MS-Inzidenz betrug insgesamt 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte. Dies entspricht einer guten Übereinstimmung mit einer aktuell veröffentlichten Studie zur MS-Inzidenz im Jahr 2012 in der Versichertenpopulation von vier gesetzlichen Krankenversicherungen (25). Schmedt et al. (2017) fanden in Abhängigkeit von der Länge des berücksichtigten diagnosefreien Vorbeobachtungszeitraums von drei bis acht Jahren eine kumulative Inzidenz von 19 bis 22 Neuerkrankungen pro 100.000 Versichertenjahre auf Basis ambulanter und stationärer Diagnosen. Im Gegensatz dazu übersteigt die hier gefundene kumulative Inzidenz wesentlich die Inzidenzschätzungen älterer regional eingegrenzter Untersuchungen in Deutschland (12, 13). So beobachteten Faßbender et al. (2008) im Rahmen einer epidemiologischen

Feldstudie in der Region Erfurt für den Studienzeitraum 1998–2002 eine kumulative Inzidenz von 8 jährlichen Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner. Als eine mögliche Ursache für die Diskrepanz zur aktuellen Untersuchung dürfte die Erhebungsregion der früheren Studie in Frage kommen. Für Thüringen konnte auch in der vorliegenden Studie mit 14 Neuerkrankungen auf 100.000 GKV-Versicherte im Vergleich der KV-Bereiche der drittniedrigste Inzidenzwert ermittelt werden. Darüber hinaus deuten europäische und nordamerikanische Studien auf eine tatsächliche Zunahme der MS-Inzidenz im Verlauf der letzten Jahrzehnte in unseren Breiten hin (3, 9). Systematische Übersichtsarbeiten zur MS-Inzidenz lassen den Schluss zu, dass insbesondere bei Frauen trotz teils widersprüchlicher Studienergebnisse die Hinweise auf eine Inzidenzzunahme in Westeuropa und Nordamerika überwiegen (3, 17). Folglich kann auch eine tatsächliche Zunahme der Inzidenz in Deutschland zu der Diskrepanz der fast zwei Jahrzehnte auseinanderliegenden Schätzungen beigetragen haben. Einige Aspekte erschweren eine abschließende Bewertung. Dazu gehören die Veränderung der Diagnosekriterien, eine Verbesserung des Zugangs zur MRT-Diagnostik im Versorgungsalltag (11) und eine mögliche damit einhergehende zunehmende Erfassung auch weniger schwerwiegender Erkrankungsfälle (3).

Mit einem Verhältnis von Frauen gegenüber Männern von 2,4 : 1 bzw. 2,5 : 1 bei den deutschlandweiten Diagnoseprävalenz- und Inzidenzwerten für das Jahr 2015 unterstreichen auch die eigenen Ergebnisse deutliche Unterschiede der Erkrankungslast zwischen den Geschlechtern, wie sie auch in der überwiegenden Mehrheit der publizierten Studien gefunden werden konnten (17). Ebenso wie das Geschlechterverhältnis der Morbiditätskennzahlen zeigen auch die altersspezifischen Peaks von Prävalenz und Inzidenz eine weitgehende Übereinstimmung mit Studien aus dem nordamerikanischen und westeuropäischen Raum. So konnten Koch-Henriksen et al. (2010) im Rahmen einer gepoolten Analyse auf Basis zahlreicher Veröffentlichung die höchste Rate an Neuerkrankungen im 30. und den höchsten Anteil Erkrankter im 50. Lebensjahr aufzeigen (3).

Unsere Analysen verdeutlichen eine sehr heterogene räumliche Verteilung der

MS-Erkrankungslast in Deutschland und bestätigen damit eine bundesweite Prävalenzstudie für das Jahr 2010 (10). Es erscheint unwahrscheinlich, dass Unterschiede in den regionalen ambulanten Versorgungsstrukturen als Erklärung für diese räumlichen Variationen der erfassten Morbiditätskennzahlen in Frage kommen. Eine im Jahr 2017 veröffentlichte Untersuchung erbrachte das Ergebnis, dass die landkreisspezifische bevölkerungsbezogene Neurologendichte keinen Einfluss auf die regional variierende MS-spezifische Inanspruchnahmehäufigkeit in der ambulanten Versorgung hat (26). Vielmehr sind deutliche regionale, auch kleinräumig auftretende Variationen der Erkrankungslast typisch für die MS und können auch in anderen europäischen Ländern beobachtet werden (17).

Hohe Prävalenz- und Inzidenzschätzungen zeigten sich in der vorliegenden Studie insbesondere in den nordwestdeutschen Regionen, wobei kein eindeutiger Nord-Süd-Gradient nachgewiesen werden konnte. Dem Breitengrad wird aber seit geraumer Zeit eine besondere Bedeutung für die Unterschiede in der geografischen Verteilung der Patienten mit MS beigemessen (9). Metaanalysen von Prävalenzstudien verdeutlichen eine Zunahme des betroffenen Bevölkerungsanteils mit ansteigendem Breitengrad und Höchstwerten um 55° nördlicher Breite in Europa und damit in enger räumlicher Nähe der nordwestdeutschen KV-Regionen (etwa 52–55° nördlicher Breite) (27). Denkbar ist ein indirekter kausaler Zusammenhang über den stark positiv mit der Dauer der täglichen Sonnenstunden korrelierendem Vitamin-D-Spiegel im Blut. So konnte gezeigt werden, dass sowohl das MS-Neuerkrankungsrisiko (28, 29) als auch das Risiko für eine schnelle Progression bei Menschen mit relativ niedrigen Vitamin-D-Werten erhöht ist (30). Da der Breitengrad in Nordamerika und Westeuropa, wenn überhaupt, nur einen wesentlich geringeren Zusammenhang mit der Inzidenz im Vergleich zur Prävalenz zeigt, ist seine Bedeutung für regionale Variationen jedoch umstritten (3, 27).

In der aktuellen Studie fanden sich die stärksten Unterschiede der MS-Erkrankungslast nicht zwischen nördlichen und südlichen Regionen, sondern zwischen Ost- und Westdeutschland. Die alters- und geschlechtsstandardisierte KV-bereichsspezifische Diagnoseprävalenz zeigte

in allen Berichtsjahren die niedrigsten Werte in den neuen Bundesländern (ohne Berlin). Gleiches galt für die kumulative Inzidenz im Jahr 2015. Während in Westdeutschland eine etwa 25 % höhere alters- und geschlechtsstandardisierte Diagnoseprävalenz als in den neuen Bundesländern auftrat, bezifferte sich das RR für eine MS-Neuerkrankung im Vergleich der westdeutschen und ostdeutschen KV-Bereiche auf 1,22 und unterstreicht damit ein relativ starkes West-Ost-Gefälle bezogen auf das MS-Erkrankungsrisiko. Gleichgerichtete Unterschiede zwischen Ost- und Westdeutschland zeigten sich in variierendem Ausmaß in allen Alters- und Geschlechtsgruppen. Allerdings waren die Abweichungen des Erkrankungsrisikos mit einem altersstandardisierten RR von 1,36 bei Männern deutlich ausgeprägter als bei Frauen. Zudem konnte das stärkste West-Ost-Gefälle für beide Geschlechter bei Menschen ab 60 Jahren beobachtet werden. Das ist eine Altersgruppe, in der Neuerkrankungen vergleichsweise selten auftreten. Wie auch von Petersen et al. (2014) auf Basis von Prävalenzwerten für 2010 postuliert wurde (10), finden sich anhand der vorliegenden alters- und geschlechtsspezifischen Gegenüberstellung der Inzidenzwerte für Ost- und Westdeutschland keine Hinweise auf eine Annäherung der MS-Erkrankungslast infolge der Wiedervereinigung. Jedoch sind zahlenmäßig relevante MS-Neuerkrankungen frühestens im späten Jugend- bis frühen Erwachsenenalter zu erwarten. Es ist denkbar, dass im Zeitverlauf auftretende Veränderungen von Lebensstilfaktoren und/oder Umweltbedingungen in den Nachwendejahren, die mit einem potenziell erhöhten MS-Erkrankungsrisiko einhergehen, erst zukünftig eine Zunahme der MS-Inzidenz in Ostdeutschland nach sich ziehen. Die hier beobachteten substanziellen regionalen Variationen des Erkrankungsrisikos sollten als Ausgangspunkt für zukünftige Primärstudien zu MS-Risikofaktoren in Deutschland verwendet werden.

Auch wenn in den letzten Jahren zahlreiche neue Erkenntnisse zu MS-Risikofaktoren gesammelt wurden, ist das Gesamtbild der Erkrankungsur-sachen noch lückenhaft (31). Aktuelle epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass der genetischen Prädisposition zwar eine bedeutende Rolle in der MS-Ätiologie zukommt, ihr Einfluss aber geringer ausfällt als zuvor angenommen wurde (32, 33). Neben Infektionen mit dem

Epstein-Barr-Virus gelten Rauchen, Vitamin-D-Mangel und mittlerweile auch Übergewicht im Jugendalter als gut etablierte Risikofaktoren für die Erkrankung. Mit Ausnahme des Vitamin-D-Spiegels weisen alle genannten Einflussgrößen eine Wechselbeziehung mit spezifischen genetischen Eigenschaften auf, die das Auftreten einer MS begünstigen (31). So besteht bei einem Teil dieser Risikofaktoren das Potenzial, mit primärpräventiven Maßnahmen das Erkrankungsrisiko zu reduzieren als auch sekundärpräventiv den Erkrankungsverlauf günstig zu beeinflussen (35). Es erscheint sinnvoll, Interventionen zur Reduktion des Erkrankungsrisikos auf besonders vulnerable Gruppen zu fokussieren, bei denen Faktoren des Lebensstils aufgrund genetischer familiärer Disposition einen ungleich höheren Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko aufweisen können als bei Menschen ohne genetische Vorbelastung (31, 36).

Stärken und Limitationen

Die vorliegende routinedatenbasierte Studie zur MS-Epidemiologie ermöglicht erstmalig eine Abschätzung der deutschlandweiten Entwicklung der indikationsspezifischen Erkrankungslast und ihrer räumlichen Verteilung seit dem Jahr 2010. Im Gegensatz zu Befragungsdaten entstehen bei der Erfassung der ambulanten Morbidität auf Basis der pseudonymisierten ambulanten Routinedaten durch die Kassenärztlichen Vereinigungen keine Verzerrungen durch Einschränkungen des Erinnerungsvermögens oder durch eine reduzierte Antwort- bzw. Teilnahmebereitschaft. Da es sich bei dem verwendeten Datenkörper um eine Vollerfassung der ambulanten Abrechnungsdaten aus der vertragsärztlichen Versorgung handelt, sind keine Einschränkungen bezüglich der Repräsentativität wie etwa bei der Nutzung von Daten einzelner Krankenkassen zu erwarten.

Für die Erfassung eines MS-Erkrankten wurde die Bestätigung einer initial im Berichtsjahr vergebenen MS-Diagnose durch eine weitere gesicherte Diagnose in einem der drei Folgequartale, unabhängig von Kalenderjahresgrenzen, vorausgesetzt. Es ist denkbar, dass trotz dieses Ansatzes der internen Validierung ein gewisser Anteil an Fehldiagnosen tendenziell zu einer Überschätzung der Morbiditätskennzahlen geführt haben könnte. Mögliche Maßnahmen zur weiteren Erhöhung des positiven Vorhersagewertes der

Falldefinition – zum Beispiel eine Beschränkung auf Diagnosen von neurologisch tätigen Ärzten oder der zusätzlichen Anforderung bezüglich spezifischer diagnostischer Maßnahmen bzw. medikamentöser Therapien (11, 37) – reduzieren in unbestimmtem Ausmaß die Sensitivität der Morbiditätskennzahlen.

Weiterhin ergeben sich allgemeine Einschränkungen aus dem administrativen Charakter der Datengrundlage. Zum einen beschränkten sich die Analysen auf Versicherte, die wegen einer MS in ambulanter medizinischer Behandlung waren, was nicht notwendigerweise mit der tatsächlichen Anzahl aller Betroffenen gleichgesetzt werden kann. Eine weitere denkbare Einschränkung entsteht aus dem Umstand, dass sich Krankenhäuser im Rahmen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung nach § 116b SGB V regional in unterschiedlichem Ausmaß an der neurologischen Versorgung von MS-Patienten beteiligen. Gleiches gilt für Selektivverträge über die medizinische Versorgung von MS-Patienten, die direkt zwischen den Krankenkassen und den Leistungserbringern abgeschlossen werden. Beiden Vertragsformen ist gemeinsam, dass die erbrachte medizinische Versorgung nicht in den vertragsärztlichen Daten erfasst wird. Allerdings wurde hier angenommen, dass im Rahmen solcher Verträge versorgte MS-Patienten im Regelfall unterjährig auch vertragsärztliche Leistungen in Anspruch nahmen und so in den Daten mit den entsprechenden ICD-Codierungen als MS-erkrankt erfasst werden konnten. Zudem geben konsistente räumliche Muster auf Ebene aller KV-Regionen bezüglich altersspezifischer Inzidenz- und Prävalenzpeaks, dem Geschlechterverhältnis und der schrittweisen relativen Zunahme der Diagnoseprävalenz im Zeitverlauf keinen Hinweis auf systematische Verzerrungen der regionalen Schätzwerte.

Schlussfolgerung

Deutliche sukzessive Zunahmen der Multiple-Sklerose-Prävalenz in den Jahren 2009 bis 2015 unterstreichen eine kontinuierlich wachsende Bedeutung dieses Erkrankungsbildes im ambulanten Versorgungssetting in Deutschland. Die geschätzte kumulative Inzidenz übertraf mit 18 Neuerkrankungen pro 100.000 Versicherte deutlich die bisherigen Annahmen und stimmt

gut mit einem Inzidenzwert für das Jahr 2012 überein, der im Versichertenkollektiv einzelner Krankenkassen bestimmt wurde. Die aktuell beobachtete regional variierende MS-Erkrankungslast in Deutschland sollte als Anlass für epidemiologische Primärstudien zu räumlich heterogen verteilten MS-Risikofaktoren dienen. Aufbauend auf der vorliegenden Studie wird derzeit die Arzneimitteltherapie der MS in Deutschland, auch unter Berücksichtigung regionaler Verordnungsmuster, anhand der bundesweiten vertragsärztlichen Arzneiverordnungsdaten durch den Versorgungsatlas untersucht.

Literaturverzeichnis

1. Paltamaa J, Sarasoja T, Leskinen E, Wikstrom J, Malkia E. Measures of physical functioning predict self-reported performance in self-care, mobility, and domestic life in ambulatory persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88(12): 1649–57.
2. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 231–66.
3. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010; 9(5): 520–32.
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose - Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Thieme Verlag. Stuttgart 2012. URL: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf [letzter Zugriff am 20.10.2017]
5. Günther J, Berlit, P. Mittel zur Behandlung der multiplen Sklerose. In: Schwabe U, Pafra D, Ludwig WD, Klauber J. (Herausgeber). *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer Verlag. Berlin 2017; p. 571-87
6. Bundesversicherungsamt. Erläuterungen zur Festlegung von Morbiditätsgruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren durch das Bundesversicherungsamt (Ausgleichsjahr 2017). Bonn 2016. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html> [letzter Zugriff am 20.10.2017]
7. Flachenecker P, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Germany. *Mult Scler* 2017; 23(2_suppl): 78-90.
8. Zheleznyakova GY, Piket E, Marabita F, Pahlevan Kakhki M, Ewing E, Ruhrmann S, et al. Epigenetic research in multiple sclerosis: progress, challenges, and opportunities. *Physiol Genomics* 2017; 49(9): 447–61.
9. Koutsouraki E, Costa V, Baloyannis S. Epidemiology of multiple sclerosis in Europe: a review. *Int Rev Psychiatry* 2010; 22(1): 2–13.
10. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Gopffarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland. Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. *Nervenarzt* 2014; 85(8): 990–8.
11. Hoer A, Schiffhorst G, Zimmermann A, Fischaleck J, Gehrman L, Ahrens H, et al. Multiple sclerosis in Germany: data analysis of administrative prevalence and healthcare delivery in the statutory health system. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 381.
12. Fasbender P, Kolmel HW. Incidence of multiple sclerosis in the urban area of Erfurt, Thuringia, Germany. *Neuroepidemiology* 2008; 30(3): 147–51.
13. Poser S, Stickel B, Krtsch U, Burckhardt D, Nordman B. Increasing incidence of multiple sclerosis in South Lower Saxony, Germany. *Neuroepidemiology* 1989; 8(4):207–13.
14. Powietzka J, Swart E. Routinedaten für kleinräumige Analysen. In: Swart E, Ihle P. (Herausgeber) *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Hans Huber Verlag; Bern 2014; p. 435-45
15. Nimptsch U, Bestmann A, Erhart M. Zugang zu Routinedaten. In: Swart E, Ihle P. (Herausgeber) *Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*. Hans Huber Verlag. Bern 2017; p. 270–90.
16. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte - Informationen rund um Mitglieder und Versicherte der GKV. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart (Stichtag jeweils zum 1. Juli des Jahres) Berlin 2016. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html> [letzter Zugriff am 20.10.2017]
17. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013; 13: 128.
18. Mackenzie IS, Morant SV, Bloomfield GA, MacDonald TM, O’Riordan J. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in the UK 1990-2010: a descriptive study in the General Practice Research Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(1): 76-84.
19. Koch-Henriksen N, Laursen B, Stenager E,

- Magyari M. Excess mortality among patients with multiple sclerosis in Denmark has dropped significantly over the past six decades: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8): 626–31.
20. Kip M, Wiendl H. Stufentherapie. In: Kip M, Schönfelder T, Bleß H-H. (Herausgeber) Weißbuch Multiple Sklerose. Versorgungssituation in Deutschland. Springer Verlag. Berlin 2016; p. 56-64
 21. Wilson LS, Loucks A, Gipson G, Zhong L, Bui C, Miller E, Owen M et al. Patient preferences for attributes of multiple sclerosis disease-modifying therapies: development and results of a ratings-based conjoint analysis. *Int J MS Care* 2015; 17(2): 74-82.
 22. Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Disease modifying therapies for relapsing multiple sclerosis. *BMJ* 2016; 22;354: i3518.
 23. Fox CM, Bensa S, Bray I, Zajicek JP. The epidemiology of multiple sclerosis in Devon: a comparison of the new and old classification criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1): 56–60.
 24. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58(6): 840–6.
 25. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology* 2017; 49(3-4): 91-98 [Epub ahead of print]
 26. Kopetsch T, Göbel B, Kistemann T. Lässt die räumliche Verteilung der MS Rückschlüsse auf ihre Ätiologie zu? *Neurotransmitter* 2017; 28(6)
 27. Simpson SJ, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(10): 1132–41.
 28. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23): 2832–8.
 29. Munger KL, Zhang SM, O’Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1): 60–5.
 30. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71(3): 306–14.
 31. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(1): 25–36.
 32. Westerlind H, Imrell K, Ramanujam R, Myhr K-M, Celius EG, Harbo HF, et al. Identity-by-descent mapping in a Scandinavian multiple sclerosis cohort. *Eur J Hum Genet* 2015; 23(5): 688–92.
 33. Westerlind H, Ramanujam R, Uvehag D, Kuja-Halkola R, Boman M, Bottai M, et al. Modest familial risks for multiple sclerosis: a registry-based study of the population of Sweden. *Brain J Neurol* 2014; 137(Pt 3): 770–8.
 34. Wijnands JMA, Kingwell E, Zhu F, Zhao Y, Hogg T, Stadnyk K, et al. Health-care use before a first demyelinating event suggestive of a multiple sclerosis prodrome: a matched cohort study. *Lancet Neurol* 2017; 16(6): 445–51.
 35. Ramanujam R, Hedstrom A-K, Manouchehriani A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1117–23.
 36. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(8): 1021–6.
 37. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J Neurol* 2010; 133(Pt 7): 1889–99.