

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:517–522  
 DOI 10.1007/s00103-017-2535-8  
 Online publiziert: 13. März 2017  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017



Christiane Stieber<sup>1,2</sup> · Martin Mücke<sup>1,3,4</sup> · Isabelle C. Windheuser<sup>1</sup> · Lorenz Grigull<sup>5</sup> · Frank Klawonn<sup>6,7</sup> · Sinem Tunc<sup>8</sup> · Alexander Münchau<sup>8</sup> · Thomas Klockgether<sup>1,9,10</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn (ZSEB), Universitätsklinikum Bonn, Biomedizinisches Zentrum (BMZ), Bonn, Deutschland

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Hausarztmedizin, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Palliativmedizin, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>5</sup> Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>6</sup> Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Deutschland

<sup>7</sup> Ostwestfalen-Hochschule, Wolfenbüttel, Deutschland

<sup>8</sup> Zentrum für Seltene Erkrankungen Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland

<sup>9</sup> Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

<sup>10</sup> Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland

## Kurze Wege zur Diagnose

### Eine Handlungsempfehlung für Patienten ohne Diagnose

#### Hintergrund

In Deutschland gibt es eine große Anzahl von Patienten ohne Diagnose. Diese Menschen leiden nicht nur an den Symptomen ihrer undiagnostizierten und damit nicht adäquat behandelbaren Krankheit, sondern auch an den psychischen Folgen, als „Simulant“ oder „psychisch krank“ abgestempelt zu werden. Bei vielen dieser Menschen wird die Diagnose deswegen nicht gestellt, weil sie an einer seltenen Krankheit leiden, die den untersuchenden Ärzten nicht bekannt ist. Die Gefahr, dass seltene Krankheiten nicht diagnostiziert werden, ist besonders groß, wenn die Symptome der Krankheit mehrere Organsysteme betreffen und sich nicht einem einzigen medizinischen Fachgebiet zuordnen lassen [1]. Bisher gibt es nur wenige Experten und Kliniken, die sich auf die Diagnostik von Patienten ohne Diagnose spezialisiert haben.

Im deutschen Gesundheitssystem fehlt es an effektiven Strukturen, um Patienten, die lange Zeit ohne Diagnose bleiben, adäquat diagnostisch bzw. the-

rapeutisch zu betreuen. Bisher gibt es nur wenige Pilotprojekte, die hauptsächlich über Drittmittelförderungen oder durch Stiftungsinitiativen finanziert werden. Eines dieser Pilotprojekte ist die „Interdisziplinäre Kompetenzzentrale für Patienten ohne Diagnose“ (InterPoD) des Zentrums für seltene Erkrankungen in Bonn (ZSEB), die im Jahr 2014 – gefördert durch die Robert Bosch Stiftung – ihre Arbeit aufnahm. Die InterPoD bietet eine zentrale Anlaufstelle für Patienten mit bisher nicht diagnostizierten Erkrankungen. Durch die Einbindung von Medizinstudenten fördert und verbessert InterPoD die medizinische Ausbildung im Bereich der seltenen Erkrankungen und Patienten ohne Diagnose. Das Universitätsklinikum in Bonn hat diese Themen dauerhaft sowohl in das Curriculum der medizinischen Fakultät (Wahlfach und Famulatur) als auch in die Patientenversorgung integriert. Im Folgenden soll InterPoD als Beispiel für ein Projekt zum Thema „kurze Wege zur Diagnose“ vorgestellt und erste Daten zu Patienten „ohne Diagnose“ präsentiert werden.

#### Methode

Im Zuge des Projektes wurde als erster Schritt durch das Team der InterPoD eine standardisierte Vorgehensweise für bisher undiagnostizierte Patienten entwickelt und etabliert. Die **Abb. 1** stellt ausführlich die Vorgehensweise in der InterPoD dar. Ziel der InterPoD ist es, Patienten, bei denen trotz zahlreicher Arztkontakte und Untersuchungen keine diagnostische Einordnung möglich war, auf möglichst „kurzem Weg“ einer adäquaten Diagnostik zuzuführen. Die InterPoD benötigt dabei neben den Befundunterlagen des Patienten eine medizinische Zusammenfassung des behandelnden Haus- oder Facharztes, eine ausführliche Schilderung der Erkrankung aus der Sicht des Patienten und führt eine standardisierte Erhebung per Fragebogen durch. Diese Unterlagen werden von einem Team, bestehend aus einem Facharzt und Medizinstudenten in höheren Semestern, gesichtet und einheitlich zusammengefasst. Auf Basis dieser Epikrise werden intensive Recherchen in Datenbanken vorgenommen, um Differenzialdiagnosen zu entwickeln und die Diagnose einzugrenzen. Anschließend wird der

Die Autoren C. Stieber und M. Mücke sind gleichberechtigte Erstautoren.

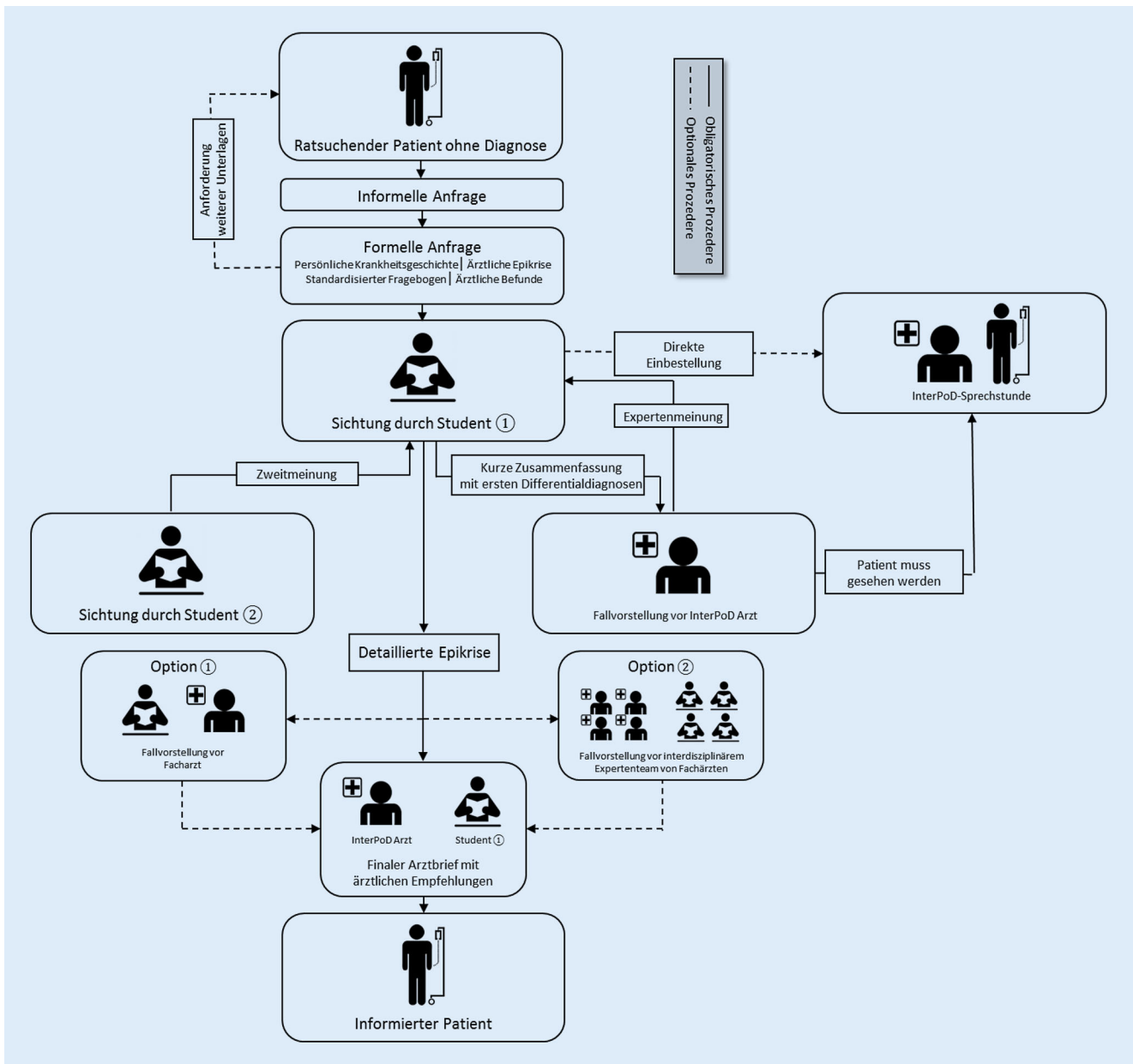


Abb. 1 ▲ InterPoD-Vorgehensweise. Seit November 2015 wurde die InterPoD um eine Ambulanzsprechstunde ergänzt

Patient anhand der erweiterten Epikrise sowie der vorliegenden Befunde Experten des ZSEB vorgestellt. Bei weiterem Klärungsbedarf kann der Patientenfall auch in einer interdisziplinären Fallkonferenz bearbeitet oder eine persönliche Patientenvorstellung in der InterPoD-Ambulanz vereinbart werden. Wenn sich in der abschließenden Bewertung der Verdacht auf eine seltene Krankheit erhärtet, wird dem Patienten eine Vorstellung in den Spezialambulanzen des ZSEB empfohlen, oder es erfolgt die Weiterleitung an eines der anderen

Zentren für seltene Erkrankungen, die mittlerweile an der Mehrzahl der universitären Standorte eingerichtet wurden (<http://www.research4rare.de/>). Jeder InterPoD-Patient erhält eine schriftliche Zusammenfassung aller eingereichten Befunde und Vorschläge sowie Hinweise zur weiteren Diagnostik, die den Verdacht auf eine seltene Erkrankung weiter erhärten oder eine Erkrankung ausschließen können. Die Patienten können dann mit ihrem behandelnden Haus- oder Facharzt die weitere Diag-

nostik komplettieren und im besten Fall die Verdachtsdiagnose sichern.

Um die Entwicklung der InterPoD zu illustrieren, wurden hier Daten der Gesamtstatistik (Fallzahlen, Arztbriefe, Arbeitsaufwände) sowie deskriptive Daten aus den erhobenen InterPoD-Fragebögen analysiert. Der InterPoD-Fragebogen umfasst, neben allgemeinen Patientendaten, auch Fragen zum bisherigen Krankheitsverlauf sowie somatische, psychologische und soziale Aspekte. Exemplarisch wurden für die vorliegende Analyse soziodemografische Daten, die

Intention zur Kontaktaufnahme mit der InterPoD, Fragen zur bisherigen Vorbehandlung sowie die von den Patienten geschilderten Symptome und betroffenen Organsysteme ausgewertet.

## Ergebnisse

### Gesamtstatistik

Von Anfang 2014 bis Ende Juli 2016 wurden 1232 schriftliche Anfragen an die InterPoD gerichtet, denen 1036 Akteneingänge (84 %) folgten. Bei 196 Anfragen (16 %) kam es auf Grund unvollständiger Dokumente, die auch nach mehrfacher Aufforderung nicht vervollständigt wurden, oder dem Rückzug der Anfrage durch den Patienten, zu keiner weiteren Bearbeitung in der InterPoD. Eine persönliche Vorstellung bei standortinternen und/oder externen Experten wurde 311 Patienten (25,2 %) empfohlen.

Bislang wurden insgesamt 725 Patientenakten (58,8 %) in der InterPoD bearbeitet, 471 (38,2 %) durch den Arzt der InterPoD und 254 (20,6 %) zusätzlich durch Experten des ZSEB. Von den 471 durch den InterPoD-Arzt bearbeiteten Patientenfragen wurden 31 Patienten zur persönlichen Untersuchung in die InterPoD-Ambulanz einbestellt (■ **Abb. 2**). Für 235 (19,1 %) der komplexen Patientenfälle wurden eine ausführliche Epikrise erstellt und InterPoD-Fragebögen erhoben. Insgesamt wurden 725 (58,8 %) Abschlussbriefe mit gezielten Empfehlungen zur weiteren Differenzialdiagnostik an Patienten verschickt.

Der durchschnittliche Gesamtarbeitsaufwand pro Patient in der InterPoD lässt sich auf Basis einer Mitarbeiterbefragung wie folgt beschreiben. Für jeden Patienten werden zur Analyse der Fallakte, in Abhängigkeit von deren Komplexität, 5–20 h aufgewandt. Der Arbeitsaufwand verteilt sich dabei wie folgt: 20 % Lotsenarbeit, 50 % studentische Bearbeitung und 30 % ärztliche Bearbeitung.

Betrachtet man den ärztlichen Arbeitseinsatz in der InterPoD-Ambulanz, in der sich Patienten persönlich vorstellen, so werden hier durchschnittlich 1,5 h ärztlicher Arbeitszeit beansprucht.

Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:517–522 DOI 10.1007/s00103-017-2535-8  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

C. Stieber · M. Mücke · I. C. Windheuser · L. Grigull · F. Klawonn · S. Tunc · A. Münchau · T. Klockgether

## Kurze Wege zur Diagnose. Eine Handlungsempfehlung für Patienten ohne Diagnose

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Patienten, die lange Zeit ohne Diagnose bleiben, stellen eine außerordentliche Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Der lange diagnostische Prozess erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Chronifizierung der Erkrankung sowie iatrogenen Schädigung durch nicht indizierte Behandlungen. Um Patienten schneller einer Diagnose zuzuführen, entstehen neue Versorgungsstrukturen, die auf dieses Patientenkollektiv spezialisiert sind. Ein Beispiel dafür ist die Interdisziplinäre Kompetenzeinheit für Patienten ohne Diagnose (InterPoD) am Zentrum für seltene Erkrankungen in Bonn.

**Ziel der Arbeit.** Darstellung der aktuellen Versorgungssituation von Patienten ohne Diagnose und Präsentation einer etablierten Vorgehensweise zur Optimierung der

Diagnostik von Patienten ohne Diagnose am Beispiel der InterPoD.

**Methodik.** Darstellung der etablierten Vorgehensweise zur Versorgung von langfristig undiagnostizierten Patienten.

**Ergebnisse.** Soziodemografische und klinische Charakteristika des auf Basis der Vorgehensweise der InterPoD versorgten Patientenkollektivs aus den Jahren 2014 bis 2016.

**Diskussion.** Die deskriptive Statistik und der Anstieg der Anzahl versorgter Patienten sind ein erstes Indiz für die Funktionsfähigkeit des vorgestellten Konzepts auf Basis etablierter Prozesse.

### Schlüsselwörter

Patienten ohne Diagnose · Seltene Erkrankungen · Seltene Krankheiten · Zentrum für seltene Erkrankungen · InterPoD

## On the fast track to diagnosis. Recommendations for patients without a diagnosis

### Abstract

**Background.** Patients, who have spent many years without a proper diagnosis present an extraordinary problem to health care providers and to the healthcare system as a whole. A long 'diagnostic journey' increases the risk of disease chronification, as well as the number of therapy attempts, which could lead to iatrogenic impairment. New resources and specialized health care departments are being developed to help and support this patient group. One example of such department is the Interdisciplinary Competence Unit for Patients without a Diagnosis at the center for rare diseases in Bonn (ZSEB), Germany.

**Objective.** To shed light on the current health care management of patients without a diagnosis and to present an established

directive to optimize the care for this patient group, as practiced at the InterPoD.

**Methods.** Showcase of directives and advice for the health care management of long-term patients without a diagnosis.

**Results.** Sociodemographic and clinical characteristics based on the treated patient collective at the InterPoD along with their directives, from the years 2014 to 2016.

**Discussion.** The descriptive statistics and the increasing number of treated patients are a first indication of the usefulness of InterPoD-related processes.

### Keywords

Patients without a diagnosis · Rare diseases · Rare illnesses · Center for rare diseases · InterPoD

## Fragebögen

Für die Bearbeitung von komplexen Patientenfällen wurde in der InterPoD ein einheitlicher Patientenfragebogen etabliert. Die folgenden Daten stützen sich auf die Auswertung der 235 Patientenfrage-

bögen, sie umfassen also die Gesamtheit aller komplexen Patientenfälle im ausgewerteten Zeitraum. Je nach Fragestellung waren 111 bis 235 auswertbare Datensätze vorhanden. Im Einzelnen werden soziodemografische Daten, der Grund für die InterPoD-Konsultation, die bisherige

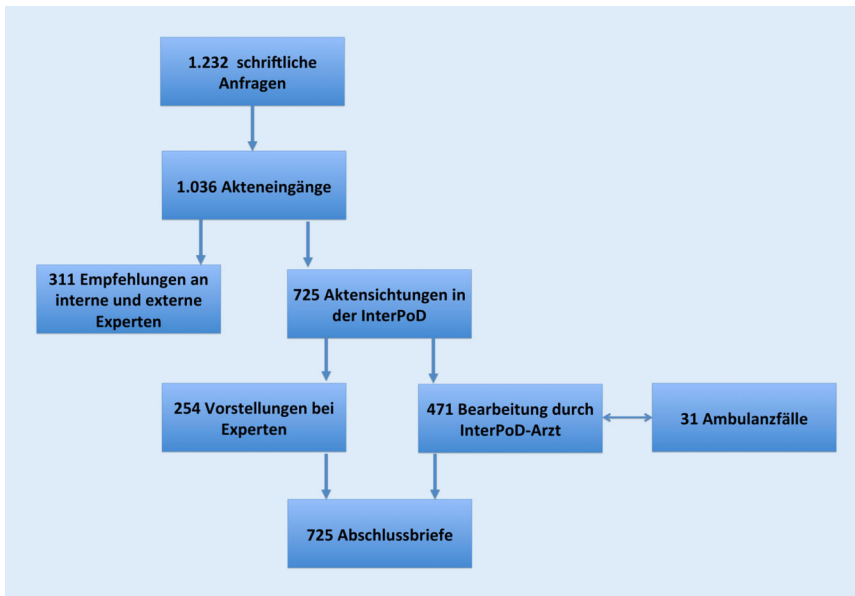


Abb. 2 ▲ Kumulative Statistik der InterPoD von 01/2014 bis Ende 07/2016

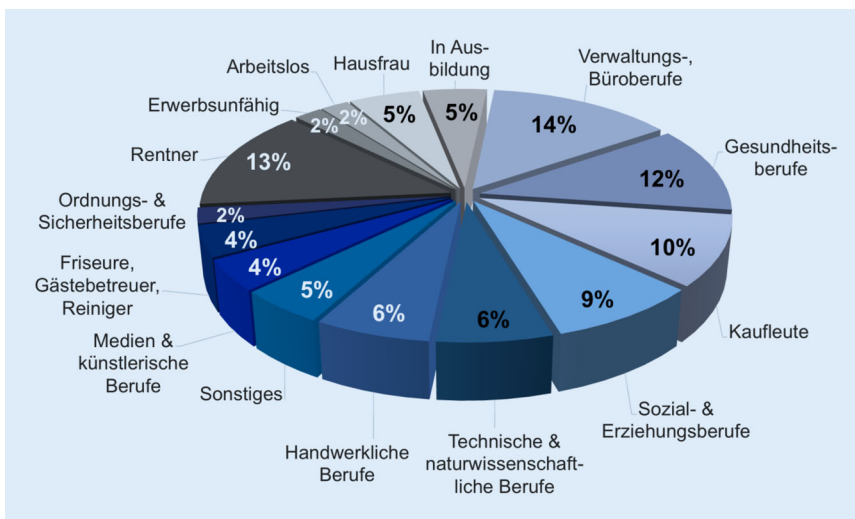


Abb. 3 ▲ Anfragen verteilt auf beruflichen Status und Berufsgruppen (n = 235)

fachärztliche Vorbehandlung sowie die organbezogenen Symptome betrachtet.

40 % der Ratsuchenden waren Frauen. Das Durchschnittsalter der Ratsuchenden liegt bei 49 Jahren (SD 15,3). Die InterPoD erreichen Anfragen aus dem gesamten Bundesgebiet und aus den unterschiedlichsten Bildungs- und Berufsschichten (Abb. 3). Die Verteilung der Anfragen nach Postleitzahlengebiet zeigt Abb. 4. Es zeigt sich erwartungsgemäß eine Häufung im Bundesland Nordrhein-Westfalen.

Als Kontaktgrund (Keine Mehrfachnennung) gaben 31 % der InterPoD-Pati-

enten den Wunsch nach einer zutreffenden Diagnose an. 26 % wünschten eine Expertenmeinung, 15 % eine zweite Meinung, und 12 % wünschten Informationen zu ihrer Erkrankung; sonstige Gründe wurden von 16 % der Patienten angegeben.

Im Vorfeld der Konsultation der InterPoD wurden neben Allgemeinmedizinerinnen (72 %) Neurologen (68 %), Orthopäden (56 %), Internisten (52 %) und HNO-Ärzte (46 %) am häufigsten konsultiert. Die Abb. 5 zeigt die Verteilung auf die Fachgebiete. Pro Patient wur-

den durchschnittlich 9,7 Ärzte (SD 6,35; min. 0; max. 26) besucht (n = 235).

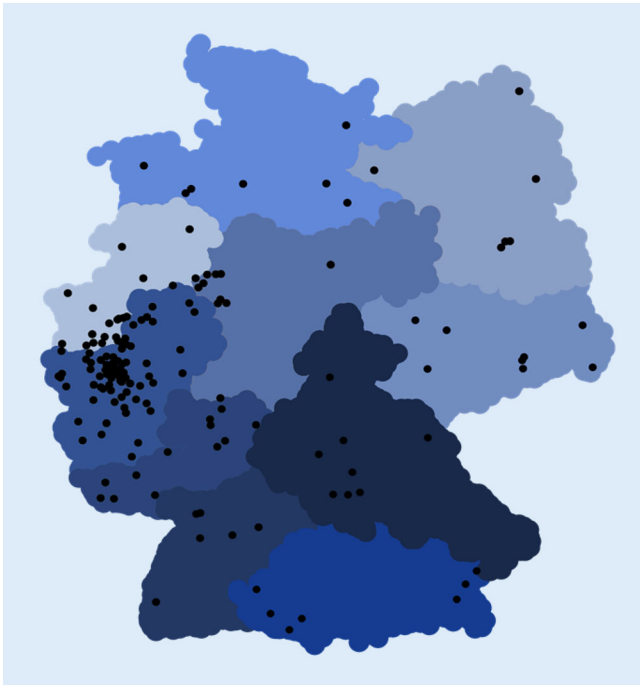
Die Gesamtzeit vom Behandlungsbeginn bis zum ersten Kontakt zeigt Abb. 6. Durchschnittlich dauerte die vorausgegangene Betreuung durch die Primärversorger 6,6 Jahre (SD 3,82). Die durchschnittliche Anzahl an Operationen lag bei 2,6 (SD 1,5). Die Medikamentenanzahl zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme lag bei 3,8 Präparaten (SD 3,26).

Die Symptome bezogen sich am häufigsten auf die folgenden Organsysteme: Muskulatur (52,3 %), Gelenke (43 %) sowie Beschwerden des Zentralnervensystems (37,9 %). Abb. 7 zeigt die prozentuale Verteilung der häufig betroffenen Organsysteme. Pro Patient waren durchschnittlich 5,5 Organsysteme (SD 4,7; min. 0; max. 22) betroffen (n = 235).

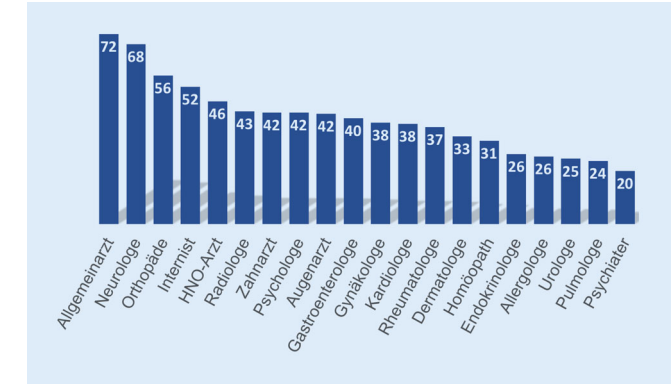
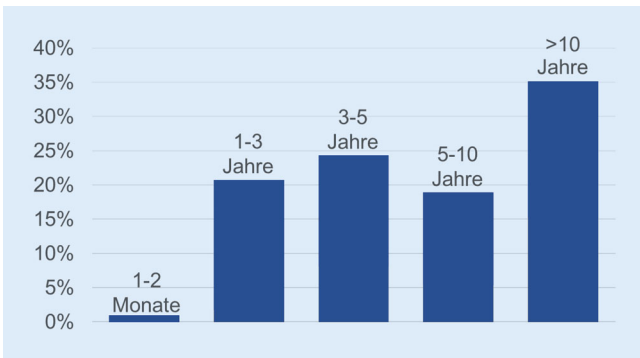
Hinsichtlich der tatsächlichen Diagnosestellung konnte nur auf Daten aus der InterPoD-Ambulanz zurückgegriffen werden, in der sich Patienten persönlich vorstellen. Hier stellten sich zwischen 11/2015 und 07/2016 31 Patienten vor. Von diesen konnten 24 Patienten (77 %) abschließend diagnostiziert werden. Bei fünf Patienten der Stichprobe von 31 Patienten (16 %) wurde eine seltene Erkrankung festgestellt (amyotrophe Lateralsklerose, systemische Mastozytose (n = 2), adulte Bronchitis plastica, Ehlers-Danlos-Syndrom). Bei 7 Patienten (23 %) war die ergänzende Diagnostik durch den Haus- oder Facharzt noch ausstehend.

## Diskussion

Die Versorgung von 1232 Patienten zwischen Anfang 2014 und Juli 2016 durch einen InterPoD-Arzt, eine Koordinatorin und studentische Hilfskräfte verdeutlichen die große Nachfrage sowie die Funktionsfähigkeit der InterPoD. Die bundesweiten Anfragen in diesem Zeitraum sind ein Indiz für die hohe Akzeptanz dieses speziellen Angebotes für Menschen ohne Diagnose. Frauen nutzen das Angebot der InterPoD mit ca. 64 % häufiger als Männer. Dies entspricht dem bekannten Inanspruchnahmeverhalten in der deutschen Gesundheitsversorgung [2]. Frauen fühlen sich im Ver-



**Abb. 4** ▲ Verteilung der InterPoD-Anfragen nach Postleitzahlengebieten in Deutschland



**Abb. 5** ▲ Patientenkontakte mit den häufigsten Primärversorgern, bevor InterPoD konsultiert wurde. (n = 235)

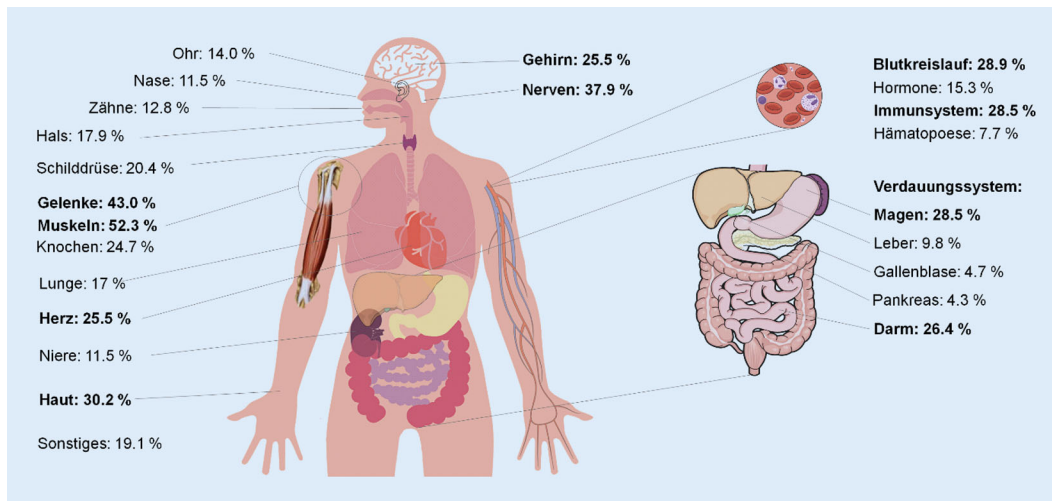
gleich zu Männern stärker erkrankt und berichten mehr Beschwerden, auch in Bezug auf Erkrankungen ohne ein statistisch erhöhtes, geschlechtsabhängiges Erkrankungsrisiko und eine höhere Lebenserwartung für Frauen. Dies stimmt mit Umfragen überein, in denen Frauen häufiger über chronische Krankheiten berichten und ihre Gesundheit deutlich schlechter einschätzen als Männer [2]. Beispielsweise zeigen Zahlen aus dem Gender-Datenreport, dass es mit ca. 55 % auch generell mehr Krankenhauspatientinnen als -patienten gibt [3]. Hinsichtlich Tätigkeit und Berufszugehörigkeit ergibt sich ein breites Spektrum. Verschiedene Berufsgruppen mit unterschiedlichem Bildungshintergrund

nehmen die InterPoD in Anspruch, ohne dass sich hier klare Häufungen ergeben. Dies spricht für die breite Akzeptanz in der Bevölkerung.

Die Mehrzahl der Patienten wendet sich mit dem Wunsch nach einer Diagnose an die InterPoD. Aber auch das Bedürfnis nach einer Expertenmeinung oder einer Zweitmeinung sowie Informationen zu einer bereits diagnostizierten Erkrankung stellen einen wichtigen Grund für die Kontaktaufnahme dar. Bis zum ersten Kontakt der Ratsuchenden mit InterPoD vergehen durchschnittliche 6,5 Jahre. Patienten suchten in dieser Zeit durchschnittlich aufgerundet 10 Ärzte auf, bis der passende Spezialist endlich gefunden wurde, und erhiel-

ten dabei durchschnittlich zwei bis drei Fehldiagnosen [4] und zwei bis drei operative Eingriffe (eigene Daten). Dies unterstreicht die gesundheitsökonomische Dimension der Patienten ohne Diagnose, die sich in dieser Auswertung an die Bonner Institution InterPoD gewandt haben. Allgemeinmediziner, Neurologen, Orthopäden und Internisten wurden dabei von den Patienten aufgrund der Symptomkonstellationen am häufigsten aufgesucht (Abb. 5). Laut Statistik der gesetzlichen Krankenkassen erhält jeder gesetzlich versicherte Patient im Durchschnitt 3,6 Medikamente als Dauertherapie. Diesbezüglich unterscheiden sich InterPoD-Patienten mit durchschnittlich 3,8 Medikamenten nicht wesentlich [5]. Über 50 % der befragten InterPoD-Patienten berichteten von Muskelbeschwerden, mehr als 40 % von Gelenkbeschwerden und mehr als 35 % beschreiben Beschwerden des Nervensystems. Pro Patient sind durchschnittlich 5,5 Organsysteme betroffen. Die Vielzahl der betroffenen Organsysteme ohne klare Prädisposition (Abb. 7) und die damit zusammenhängende Symptomatik unterstreichen die Komplexität des Patientenkollektivs und veranschaulichen die Herausforderung einer krankheitsspezifischen Einordnung, die einen angemessenen Zeitaufwand in der InterPoD von 5–20 h erforderlich macht. Eine solch differenzierte Abklärung kann nur in speziellen Anlaufstellen wie der InterPoD, die eine enge Zusammenarbeit von Spezialisten verschiedener Fachgebiete und eine enge Verknüpfung von Krankenversorgung, Lehre und Forschung





**Abb. 7** ◀ Die Grafik zeigt, wie häufig jedes Organsystem im Durchschnitt im Patientenkollektiv ( $n = 253$ ) der InterPoD betroffen ist. Bei über einem Viertel ( $>25\%$ ) der Patienten traten Symptome in jeweils einem der hier fett markierten Organsysteme auf. Am häufigsten wurden Muskelbeschwerden von  $52\%$  der Patienten angegeben

gewährleisten, sichergestellt werden. Die Integration von InterPoD im Zentrum für seltene Erkrankungen hat sich in Bonn bewährt, weil durch diese Struktur eine ausgeprägte Kenntnis von häufigen und seltenen Diagnosen gewährleistet ist, was die Kompetenz und Effektivität des differenzialdiagnostischen Prozesses sicherstellt. Kritisch bleibt zu bemerken, dass bezüglich der Abschlussdiagnosen nur Daten der im November 2015 initiierten InterPoD-Ambulanz zur Verfügung standen. In der Anlaufphase war die Zahl der Patienten naturgemäß klein, in unserer Ambulanz wurden zwischen November 2015 und Juni 2016 31 Patienten persönlich gesehen. Hier konnten im genannten Zeitraum in  $77\%$  der Fälle eine gesicherte Diagnose gestellt werden. Hierbei ließ sich bei  $16\%$  der Fälle (5 Patienten) eine seltene Erkrankung feststellen. Bei den übrigen Patienten standen noch Untersuchungen aus. Eine Darstellung der abschließend gesicherten Diagnosen aller Patienten der InterPoD ist derzeit leider noch nicht möglich. Die Voraussetzungen für eine entsprechende statistische Erhebung werden derzeit geschaffen. Der Auf- und Ausbau von Anlaufstellen für Patienten ohne Diagnose schreitet auch aufgrund von Finanzierungsschwierigkeiten nur langsam voran. Es bleibt zu wünschen, dass zukünftige Förderinitiativen auch die Bedeutsamkeit entsprechender Anlaufstellen im Blick haben.

## Korrespondenzadresse

### Dr. C. Stieber

Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn (ZSEB),  
Universitätsklinikum Bonn, Biomedizinisches  
Zentrum (BMZ)  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn,  
Deutschland  
cstieber@uni-bonn.de

### Dr. M. Mücke

Zentrum für seltene Erkrankungen Bonn (ZSEB),  
Universitätsklinikum Bonn, Biomedizinisches  
Zentrum (BMZ)  
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn,  
Deutschland  
muecke@uni-bonn.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Stieber, M. Mücke, I.C. Windheuser, L. Grigull, F. Klawonn, S. Tunc, A. Münchau und T. Klockgether geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. von Bandemer S, Salewski K, Schwanitz R (2010) Integrative Versorgungskonzepte bei seltenen Erkrankungen: Der Ansatz von Shared Care. *Forsch Aktuell* 03/2010:1-11
2. Robert Koch-Institut (Hrsg) (2011) Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin
3. HLS-EU Consortium (2012) Comparative Report of Health Literacy in eight EU Member States. The European Health Literacy Survey HLS-EU (Online Publication)

4. Griggs RC, Batshaw M, Dunkle M et al (2009) Clinical research for rare disease: opportunities, challenges, and solutions. *Mol Genet Metab* 96:20–26. doi:10.1016/j.ymgme.2008.10.003
5. Schwabe U, Paffrath D (2016) Arzneiverordnungsreport 2016. Springer, S. I.