

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Forschungsinstitut für Frauengesundheit

Inzidenz und epidemiologische Charakteristika des Mayer-  
Rokitansky-Küster-Hauser-Syndroms in Deutschland - eine  
bundesweite populationsbezogene Studie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Pösch, Leonie-Sophia Johanna

2019

Dekan: Professor Dr. med. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professorin Dr. med. Sara Y. Brucker

2. Berichterstatter: Professor Dr. rer. nat. Martin Eichner

Tag der Disputation: 19.12.2018

Meinen Eltern

# Inhaltsverzeichnis

<b><i>Inhaltsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>I</i></b>
<b><i>Tabellenverzeichnis</i></b> .....	<b><i>II</i></b>
<b><i>Abbildungsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>III</i></b>
<b><i>Abkürzungsverzeichnis</i></b> .....	<b><i>IV</i></b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Seltene Erkrankung - aktuelle Situation und wesentliche Problembereiche</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition Seltene Erkrankung .....	2
1.1.2 Politische, gesellschaftliche und versorgungstechnische Aspekte .....	3
1.1.3 Wesentliche Problembereiche der Häufigkeitserfassung .....	4
<b>1.2 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom</b> .....	<b>6</b>
1.2.1 Pathophysiologie .....	6
1.2.2 Einteilung und Klassifikation .....	8
1.2.3 Häufigkeit und Ätiologie .....	10
1.2.4 Diagnostik .....	12
1.2.5 Therapiemöglichkeiten .....	15
<b>1.3 Methoden der Häufigkeitserfassung bei Seltenen Erkrankungen</b> .....	<b>19</b>
<b>1.4 Stand der Forschung</b> .....	<b>24</b>
<b>1.5 Zielsetzung und Fragestellungen</b> .....	<b>25</b>
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1. Literaturrecherche</b> .....	<b>27</b>
2.1.1 Vergleichbare Studien zur Häufigkeitserfassung Seltener Erkrankungen .....	30
2.1.2 Bewertung der Relevanz der Ergebnisse der Literaturrecherche .....	31
<b>2.2 Datenerhebungen</b> .....	<b>32</b>
2.2.1 Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen (A) .....	33
2.2.2 MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen (B) .....	39
2.2.3 Krankenhausstatistiken (C) .....	43

## Inhaltsverzeichnis

2.2.4 Datenschutz.....	45
<b>2.3 Zeitlicher Ablauf bei der dreigeteilten Datenerfassung 2014 bis 2016 .....</b>	<b>46</b>
<b>2.4 Statistische Methoden .....</b>	<b>48</b>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Bundesweite Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen.....</b>	<b>49</b>
3.1.1 Rücklaufquote .....	49
3.1.2 Inzidenz .....	51
3.1.3 Räumliche Verteilung .....	52
3.1.4 Durchschnittliches Alter der MRKHS-Betroffenen bei Diagnosestellung .....	55
3.1.5 Anteil der Betroffenen mit Migrationshintergrund .....	56
<b>3.2 Datenerhebung auf Basis der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen .....</b>	<b>57</b>
3.2.1 Daten zur Häufigkeit von MRKHS auf Basis der Diagnosestellungen pro Jahr am ZSGF Tübingen .....	58
3.2.2 Verteilung der am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen auf die Bundesländer.....	59
3.2.3 Anteile der einzelnen MRKHS-Typen.....	60
3.2.4 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter bei Erstvorstellung.....	61
3.2.5 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter bei Diagnosestellung.....	62
3.2.6 Anteil der Betroffenen mit Migrationshintergrund .....	65
3.2.7 Tübinger MRKHS-Kollektiv Stand 2012 und Stand 2016 im Vergleich.....	65
<b>3.3 Daten basierend auf Krankenhausstatistiken .....</b>	<b>67</b>
3.3.1 Häufigkeit der ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 und Q52.8 .....	67
3.3.2 Altersverteilung zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes .....	70
3.3.3 Anzahl der Operationen: „Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“ (OPS-Ziffer 5-705) in Deutschland.....	73
3.3.4 Diagnosestellung im Geburtsmonat .....	75
<b>3.4 Vergleich der Ergebnisse .....</b>	<b>76</b>
3.4.1 Inzidenz- und Prävalenzwerte .....	76
3.4.2 Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	79
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>82</b>
<b>4.1 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>82</b>
4.1.1 Die wissenschaftliche Literatur enthält nur grobe Schätzungen .....	82
4.1.2 Registerdaten weisen vergleichbare Angaben zur Inzidenz auf .....	83

## Inhaltsverzeichnis

4.1.3 Weitere Studien zu MRKHS mit Hochrechnungen .....	84
4.1.4 Internationale Ergebnisse zur Inzidenzerfassung .....	85
4.1.5 Räumliche Verteilung der neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle im Bundesgebiet (A) 87	
4.1.6 Untersuchung des Tübinger MRKHS-Kollektivs (B) .....	88
4.1.7 Herkunft kein Risikofaktor für MRKHS .....	89
<b>4.2 Stärken und Limitationen der methodischen Herangehensweise .....</b>	<b>90</b>
4.2.1 Limitationen .....	90
4.2.2 Stärken .....	95
4.2.3 Abwägung der Ergebnisse .....	98
<b>4.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse .....</b>	<b>99</b>
<b>4.4 Schlussfolgerung.....</b>	<b>101</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>103</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>105</b>
<b>7. Erklärungen zum Eigenanteil .....</b>	<b>111</b>
<b>8. Veröffentlichungen.....</b>	<b>112</b>
<b>9 Anhang.....</b>	<b>113</b>
9.1 Arztfragebogen veröffentlicht in DER FRAUENARZT 2016.....	113
9.2 Modifizierter Arztfragebogen zum Nachfassen per Fax .....	114
<b>Danksagung.....</b>	<b>115</b>

**Vorbemerkung zum Sprachgebrauch:**

- Nach Art. 3 Abs. 2 GG sind Frauen und Männer gleichberechtigt, daher gelten alle Personen- und Funktionsbezeichnungen in der vorliegenden Arbeit für Männer und Frauen in gleicher Weise.
- Der Gebrauch des Begriffs Krankheit in Verbindung mit MRKHS dient der Beschreibung des medizinischen Sachverhaltes.

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Übersicht zu den Differentialdiagnosen von MRKHS: WNT4-Syndrom, Testikuläre Feminisierung (modifiziert nach Morcel et al 2007) (27) .....	11
Tabelle 2 Übersicht zu den Behandlungsmöglichkeiten bei MRKHS .....	17
Tabelle 3 Methoden zur Erfassung der Häufigkeit Seltener Erkrankungen .....	23
Tabelle 4 Rücklaufquote zur Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen ....	50
Tabelle 5 Räumliche Verteilung der Responder und der neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle anteilig auf die Bundesländer (Basis: Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen) .....	53
Tabelle 6 Alter bei Diagnosestellung der gemeldeten MRKHS-Fälle auf Basis der Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen 2015.....	55
Tabelle 7 MRKHS-Betroffene mit Migrationshintergrund - Herkunftsländer .....	56
Tabelle 8 Diagnosestellungen pro Jahr am ZSGF Tübingen von Betroffenen aus Baden-Württemberg (BW) .....	58
Tabelle 10 Charakteristika des Tübinger MRKHS-Kollektivs im Vergleich [Bungartz (2012) und vorliegende Arbeit] .....	66
Tabelle 11 Häufigkeit der Diagnosen Q51.8 und Q52.8 in den Krankenhausstatistiken .....	67
Tabelle 12 Häufigkeit der Diagnosen Q51.8 und Q52.8: Schätzung des MRKHS-Kollektivs .....	69
Tabelle 13 Häufigkeit der Operation „Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“ in Deutschland im Jahr 2014.....	73
Tabelle 14 Anzahl von Patientinnen, die bereits im Geburtsmonat die Hauptdiagnose Q51 oder Q52 gestellt bekommen.....	75
Tabelle 15 Vergleich der Ergebnisse; Inzidenz von MRKHS in Deutschland ...	76
Tabelle 16 Vergleich der Ergebnisse; geschätzte Prävalenz und Lebendgeburten pro Jahr .....	78
Tabelle 17 Anteil später Diagnosestellungen pro Bundesland .....	81
Tabelle 18 Beobachtete Fälle mit einer Aplasie der Müller-Gänge (inkl. MRKHS) pro Jahr in Finnland (1960-1969) .....	86



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des Situs bei MRKHS [modifiziert nach SY Kim et al. (2014) (16)] .....	7
Abbildung 2 ESHRE/ ESGE Klassifikation (20) .....	9
Abbildung 3 Diagnostischer Algorithmus bei Vaginalaplasie (21) (61) .....	13
Abbildung 4 Laparoskopischer Situs bei MRKHS.....	14
Abbildung 5 Laparoskopischer Situs bei MRKHS.....	14
Abbildung 6 Methodische Ansätze der Häufigkeitserfassung Seltener Erkrankungen mit Beispielen.....	31
Abbildung 7 Drei methodische Ansätze zur Häufigkeitserfassung von MRKHS in den Studienjahren 2008 bis 2015.....	33
Abbildung 8 Unterteilung der weiblichen Population in vier Gruppen (I-IV) bezogen auf MRKHS.....	35
Abbildung 9 Häufigkeitserfassung auf Basis der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen .....	42
Abbildung 10 Darstellung zum zeitlichen Ablauf der Untersuchung .....	47
Abbildung 11 Räumliche Verteilung der gemeldeten neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle 2015 im Bundesgebiet auf Basis der deutschlandweiten Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen .....	54
Abbildung 12 Untersuchte Studienpopulation .....	57
Abbildung 13 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Herkunftsländer.....	59
Abbildung 14 Tübinger MRKHS-Kollektiv (aus Baden-Württemberg): Anteile der MRKHS-Typen .....	60
Abbildung 15 Tübinger MRKHS-Kollektiv (gesamt): Anteile der MRKHS-Typen .....	61
Abbildung 16 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter beim ersten Frauenarztbesuch .....	62
Abbildung 17 Tübinger MRKHS-Kollektiv (aus Baden-Württemberg): Alter bei Diagnosestellung.....	63
Abbildung 18 Tübinger MRKHS-Kollektiv (gesamt): Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	64

## Abkürzungsverzeichnis

Abbildung 19 Stationäre Fälle mit der Diagnose Q51.8: Altersverteilung .....	71
Abbildung 20 Stationäre Fälle mit der Diagnose Q52.8: Altersverteilung .....	72
Abbildung 21 Darstellung der geschätzten Inzidenz von MRKHS abhängig von der angewandten Methodik .....	77
Abbildung 22 Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: Tübinger MRKHS- Kollektiv und deutschlandweite Primärdaten im Vergleich .....	80

## Abkürzungsverzeichnis

A	Bundesweite Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen
ACHSE e.V.	Allianz Chronisch Seltener Erkrankungen
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AIS	Androgen Insensitivity Syndrom
AFS	American Fertility Society
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMH	Anti-Müller-Hormon
B	MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen
BB	Brandenburg
BY	Bayern
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVF	Berufsverband der Frauenärzte
BW	Baden-Württemberg
bzw	beziehungsweise
C	Bundesweite Gesamterfassung nach ICD-10-GM
cAIS	Komplettes Androgeninsensitivitätssyndrom
CONUTA	CONgenital UTerine Anomalies
CURE.NET	Netzwerk für kongenitale uro-rektale Fehlbildungen
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft

## Abkürzungsverzeichnis

DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKKR	Deutsches Kinder-Krebsregister
DRG	Diagnosis Related Groups
DSD	Disorders of Sex Development
EURODIS	European Organisation for Rare Diseases
EU	Europäische Union
ESPED	Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy
GRES	Genital Renal Ear Syndrome
HH	Hansestadt Hamburg
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ICD	International Statistical Classification of Diseases (internationales statistisches Klassifikationssystem für medizinische Diagnosen)
ICD-10-GM	ICD 10. Revision, German Modification (entspricht der Klassifikation zur Verschlüsselung von medizinischen Diagnosen in Deutschland)
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KEV	konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
LSK	Laparoskopie
M	Mittelwert
MD	Median
MONZ	Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt
MRKHS	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
MRKH-Syndrom	Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie

## Abkürzungsverzeichnis

MURCS	Müllerian renal, cervicothoracic somite abnormalities
MV	Mecklenburg-Vorpommern
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen
NBS	European Newborn Screening
NGS	Neugeborenenenscreening
NRW	Nordrhein-Westfalen
NS	Niedersachsen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Q51.8	ICD-10 Kodierung für „Sonstige angeborene Fehlbildungen Uterus und Cervix uteri“
Q52.8	ICD-10 Kodierung für „Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane“
REP	Rochester Epidemiology Project
RP	Rheinland Pfalz
SA	Sachsen-Anhalt
SD	Standardabweichung
SH	Schleswig-Holstein
SIR	standard incidence ratio; standardisiertes Inzidenzverhältnis
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SL	Saarland
Tab	Tabelle
UFK	Universitätsfrauenklinik
VCUAM	Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation
vgl	vergleiche
WHO	World Health Organisation
ZSE	Zentrum für Seltene Erkrankungen
ZSGF	Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen

## 1 Einleitung

### 1.1 Seltene Erkrankung - aktuelle Situation und wesentliche Problembereiche

*"Die einzelnen Erkrankungen sind selten, Patienten mit Seltene Erkrankungen aber häufig." (1)*

Diese Feststellung in einer Veröffentlichung von EURORDIS (European Organisation for Rare Diseases), einer Allianz von Patientenorganisationen und Personen, die sich international im Bereich Seltener Krankheiten einsetzen, trifft eine der Hauptproblematiken in Bezug auf Seltene Erkrankungen auf den Punkt: sie sind in der Gesamtheit gar nicht so selten.

Mit einem Anteil von 7000-8000 der insgesamt 30 000 bisher bekannten Erkrankungen und knapp 4 Millionen betroffener Menschen allein in Deutschland, einem Großteil davon Kinder, sind Seltene Erkrankungen in der Summe eher häufig (2). Es handelt sich aber auf der anderen Seite um eine heterogene Gruppe von Menschen mit oft komplexen und chronischen Krankheitsbildern, die häufig zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie weitreichenden psychosozialen Folgen führen.

Die größten Herausforderungen und wesentliche Problembereiche, die ein Großteil der Seltene Erkrankungen gemeinsam haben, sind unter anderem der Mangel an Informationen zu Erkrankung und Ansprechpartnern, eine verzögerte Diagnosestellung, eingeschränkte Therapiemöglichkeiten, ein Mangel an Spezialisten vor Ort und eine hohe psychische Belastung für die Betroffenen (3) (4). Daneben bestehen aufgrund der geringen Fallzahlen Schwierigkeiten in der Forschung, insbesondere bei der Erfassung von genauen Inzidenz- und Prävalenzangaben. Die epidemiologische Forschung wird neben der Seltenheit der Fälle zusätzlich durch die teils sehr heterogenen Erscheinungsbilder der Krankheiten und dem Fehlen von (inter-)nationalen einheitlichen

## 1 Einleitung

Patientenregistern erschwert (siehe Punkt 1.1.3). Speziell bei seltenen genitalen Fehlbildungen kommen zwei zusätzlich erschwerende Aspekte hinzu: zum einen gibt es keine einheitliche Definition, bzw. Beschreibung einer genitalen Fehlbildung, zum anderen kann es Erschwernisse im (frühzeitigen) Erkennen einer seltenen genitalen Fehlbildung und der richtigen Diagnosestellung geben.

Aus diesen Gründen kommt der Erforschung Seltener Erkrankungen in diesem Bereich, neben der Ursachen- und Therapieforschung, eine besondere Bedeutung zu.

### 1.1.1 Definition Seltene Erkrankung

Seltene Erkrankungen (engl.: Rare Diseases oder Orphan Diseases) werden über das epidemiologische Kriterium der Häufigkeit der Betroffenen (Prävalenz) definiert (2). Eine Erkrankung gilt in der Europäischen Union (EU) als selten, sobald sie weniger als bei 5 von 10 000 ( $<1/2000$ ) Menschen in der Bevölkerung vorkommt [vgl. EG-Verordnung Nr. 141/2000 (2000), Präambel Abs. 5 (2)]. International liegen jedoch unterschiedliche Definitionen von Seltene Erkrankungen vor: während in den USA eine Krankheit bereits ab einer Prävalenz  $< 7,5$  pro 10 000 als selten gilt, liegen die Definitionen in Japan mit 4 Fällen und in Australien mit 1 Fall pro 10 000 Einwohner unter den europäischen Maßstäben (5). So gelten viele Erkrankungen in Deutschland als selten, die in anderen Ländern, beispielsweise in Australien, aufgrund einer differierenden Definition nicht als Seltene Erkrankung eingestuft werden.

Besonders hervorzuheben ist an dieser Stelle auch die Problematik der weitgefassten Definition einer Seltene Erkrankung in der EU mit einer Prävalenz von weniger als 5 von 10 000: so wird eine Erkrankung mit 40 000 Betroffenen in Deutschland genauso zu den Seltene Erkrankungen gerechnet, wie eine Erkrankung, von der nur etwa 50 Menschen bundesweit betroffen sind. Diese Problematik hat bereits das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

## 1 Einleitung

Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Bericht zur Bewertung von Studien bei Seltene n Erkrankungen (6) von 2014 berücksichtigt und unterscheidet daher zwischen Seltene n ( $\leq 5/10\ 000$ ) und sehr Seltene n Erkrankungen ( $< 2/100\ 000$  Einwohner).

### 1.1.2 Politische, gesellschaftliche und versorgungstechnische Aspekte

Die epidemiologische Definition, ab wann eine Erkrankung als selten gilt, korreliert oft mit dem Ausmaß, inwieweit eine Krankheit von Seiten der Gesellschaft, der Politik und der Wissenschaft Interesse und finanzielle Unterstützung erfährt. Gilt einer Erkrankung als selten, sind die Forschungsbereitschaft und das verfügbare Wissen oft eher gering. Wirtschaftlich gesehen ist es für die pharmazeutische Industrie wegen des potentiell zu kleinen Absatzmarkts nur wenig attraktiv, in die Entwicklung und Erforschung hochspezifischer Arzneimittel bzw. Therapien zu investieren (5).

So stellt es für Betroffene, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, sowohl in der medizinischen Versorgung als auch im gesellschaftlichen und sozialen Kontext einen merklichen Unterschied dar, ob sie an einer gut erforschten „Volkskrankheit“ leiden, oder aber von einer Seltene n Krankheit betroffen sind.

Mit bestehenden Kompetenzzentren, die sich auf ausgewählte Seltene Krankheitsbilder spezialisiert haben und damit den jeweiligen Betroffenen eine spezifische und optimierte Behandlung ermöglichen können, ist in den letzten Jahren eine gute und qualitativ hochwertige Versorgungsstruktur in Deutschland entstanden. Als Beispiel für ein Kompetenzzentrum für **Seltene Genitale Fehlbildungen**, wie MRKHS, kann das ZSGF Tübingen genannt werden, das sich unter anderem auf die Erforschung und die Behandlung von Betroffenen mit entsprechenden Krankheitsbildern spezialisiert hat (7). Trotz dieser positiven Entwicklung ist die Versorgung von Seltene n Krankheiten insgesamt, im Vergleich zu häufiger vorkommenden Krankheiten, besonders in ländlicheren Gebieten jedoch weiterhin begrenzt. Aus diesem Grund ist die

## 1 Einleitung

Kenntnis über die genaue Häufigkeit einer Erkrankung von besonderem Interesse.

### 1.1.3 Wesentliche Problembereiche der Häufigkeitserfassung

Oft liegt nur eine geringe Anzahl an Patienten vor, die von einer bestimmten Seltene Erkrankung betroffen und klinisch/ statistisch erfasst sind. Gründe hierfür können zum Beispiel das Vorliegen von unvollständiger Penetranz oder eine große klinische Heterogenität sein, was mit einem breiten Spektrum an Symptomen und interindividuell verschiedenen Erscheinungsbildern und Ausprägungsgraden einhergehen kann. Auch die Ätiologie Seltener Erkrankungen ist oft nicht vollständig geklärt und noch Gegenstand der Forschung. Das erschwert die Erforschung der Erkrankung und die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Konzepte (2) (8).

Institutionen, die sich mit der Inzidenz- und Prävalenzforschung Seltener Erkrankungen befassen, sind beispielsweise EUROCAT und RARECARE (9) (10). Mithilfe populationsbezogener Register erfassen sie europaweit epidemiologische Daten, zum Beispiel zu angeborenen Fehlbildungen und seltenen Krebserkrankungen. Auch das European Newborn Screening (Neugeborenenenscreening) spielt eine wichtige Rolle, indem es ein einheitliches Neugeborenenenscreening mit diagnostischen und präventiven Maßnahmen in allen europäischen Mitgliedsstaaten einführen und angleichen will. Aufgrund der hohen Anzahl Seltener Erkrankungen werden in diesen Registern jedoch nicht alle Krankheitsbilder registriert; die Häufigkeit des genitalen Fehlbildungssyndroms MRKHS zum Beispiel wird weder von EUROCAT, noch von RARECARE oder dem European Newborn Screening bisher miterfasst (siehe Punkt 2.1.2).<sup>1</sup>

Die Politik in Deutschland und europaweit hat Seltene Erkrankungen als ein

---

<sup>1</sup>Diese Information stammt aus der Antwort auf ein direktes Anschreiben per E-Mail an EUROCAT, mit der Frage der Miterfassung von MRKHS (siehe Punkt 2.1.2).



## 1 Einleitung

schwerwiegendes Gesundheitsproblem, das über 30 Millionen Menschen in der EU betrifft, (an)erkannt und bereits vielfach Schritte zur Verbesserung der Situation unternommen. Projekte und Organisationen, die sich mit Seltenen Erkrankungen befassen, legen ihren Schwerpunkt jedoch meist auf die Optimierung der Versorgungsforschung im Allgemeinen und auf eine bessere Vernetzung untereinander. Die Einführung und der Aufbau eines einheitlichen internationalen Gesamt-Registers, als aktives, prospektives und populationsbezogenes Erfassungssystem Seltener Erkrankungen, fehlt bis dato jedoch und wurde auch in Deutschland bis heute nur für ausgewählte Zielkrankheiten und in regionalen oder zeitlich begrenzten Projekten aufgebaut, wie es etwa beim erweiterten Neugeborenencreening in Sachsen-Anhalt (11) oder dem Geburtenregister Mainzer Modell (12) der Fall ist. Epidemiologische Daten, die im Rahmen eines nationalen klinischen Neugeborenencreenings gewonnen werden, würden eine wichtige Grundlage zur Erfassung zeitlicher und räumlicher Trends von Fehlbildungsprävalenzen darstellen.

## 1.2 Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

### 1.2.1 Pathophysiologie

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom, eine seltene angeborene genitale Fehlbildung, ist durch eine Aplasie des Uterus und der oberen Zweidrittel der Vagina, sowie einer Agenesie/ Aplasie der Müller-Gänge (sog. Hemmungsfehlbildung) bei ansonsten unauffälligem weiblichem Phänotyp gekennzeichnet. Es gehört zu den Disorders of Sex Development (DSD), zu denen alle kongenitale atypische Entwicklungen von chromosomalen, gonadalen oder anatomischen Strukturen gezählt werden (13). Obwohl MRKHS den Seltenen Erkrankungen zugeordnet wird, stellt es in der gynäkologischen Praxis die zweithäufigste Ursache einer primären Amenorrhö dar (14).

Der Karyotyp ist mit 46,XX normal. Aufgrund einer unauffälligen Ovarialfunktion sind das Hormonprofil der Betroffenen und die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale unauffällig. Hormonelle Auffälligkeiten wie Hyperprolaktinämie und Hyperandrogenämie werden nur gelegentlich beobachtet. Das äußere Genitale stellt sich ebenfalls regelrecht dar. Bei der vaginalen Inspektion zeigt sich eine Hymen-ähnliche Struktur und ein variabel ausgeprägtes Vaginalgrübchen, das von wenigen Millimetern bis zu einigen Zentimetern tief sein kann (15).

## 1 Einleitung

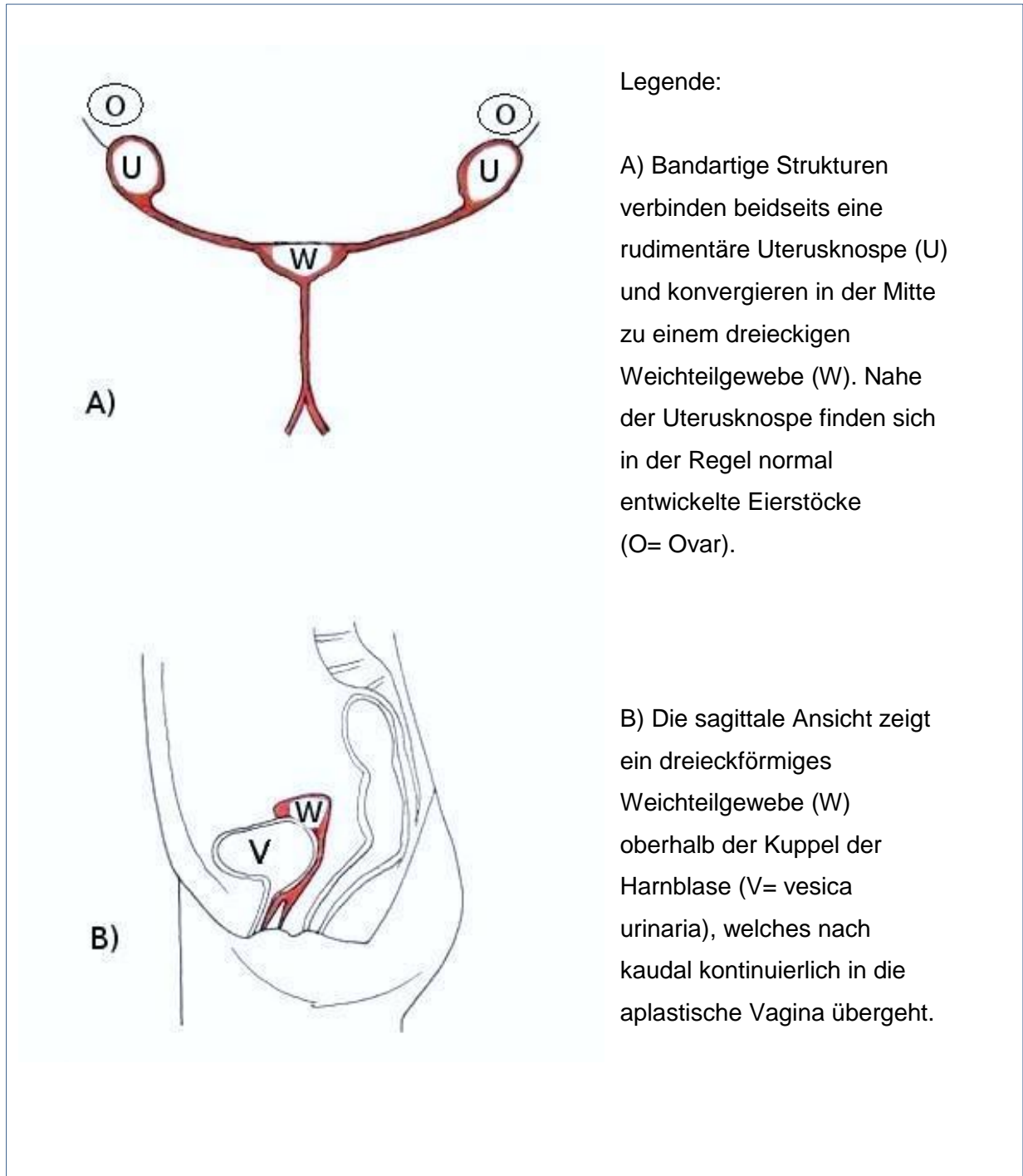


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Situs bei MRKHS [modifiziert nach SY Kim et al. (2014) (16)]

## 1 Einleitung

### 1.2.2 Einteilung und Klassifikation

Es wird zwischen Typ 1 (OMIM 277000; ORPHA 3109), dem isolierten Fehlen von Uterus und Vagina, und Typ 2 (OMIM 601076) oder auch MURCS-Assoziation (engl.: **M**üllerian renal, **c**ervicothoracic **s**omite abnormalities; Aplasie der Müllerschen Gänge, der Nieren und Dysplasie der zervikothorakalen Somiten) (17), bzw. GRES (**G**enital **R**enal **E**ar **S**yndrome) unterschieden. Bei letzterem sind noch weitere Fehlbildungen mit dem Syndrom assoziiert: Nierenveränderungen (40 %), Skelettanomalien (20-25 %), Hörstörungen (10 %) und in seltenen Fällen auch Herzfehler und Syndaktylie/Polydaktylie (18). In einer Studie von Rall et al. (2014) mit 346 am Zentrum für Seltene Genitale Fehlbildungen (ZSGF) Tübingen behandelten MRKHS-Patientinnen lag der Typ 1 in 53,2 %, der Typ 2 in 41,3 % und MURCS in 5,5 % der Fälle vor (19).

Genitale Fehlbildungen können nach der aktuellen Klassifikation von 2013, erarbeitet durch die CONUTA (CONgenital UTerine Anomalies- Arbeitsgruppe), eine Arbeitsgruppe der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) und der ESGE (European Society for Gynaecological Endoscopy), eingeteilt werden (20).

Die ESHRE/ESGE-Klassifikation basiert zum einen auf der Uterusanomalie, zum anderen auf einer embryologisch ausgerichteten Unterteilung. Zervikale und vaginale Anomalien werden durch Subklassifikationen miterfasst. Das MRKH-Syndrom fällt dabei in die Kategorie U5C4V4 (aplastischer Uterus, aplastische Cervix, aplastische Vagina).

ESHRE/ESGE classification		Female genital tract anomalies	
Uterine anomaly		Cervical / Vaginal anomaly	
Main class	Sub-class	Co-existent class	
U0	Normal uterus	C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1	Septate cervix
		C2	Double "normal" cervix
		C3	Unilateral cervical aplasia
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C4	Cervical Aplasia
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	V0	Normal vagina
		V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
		V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity / no horn)	V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		V4	Vaginal aplasia
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants / Aplasia)		
U6	Unclassified Malformations		
<b>U</b>		<b>C</b>	<b>V</b>

Abbildung 2 ESHRE/ ESGE Klassifikation (20)

Weitere Klassifikationssysteme für genitale Fehlbildungen sind die weltweit verbreitete AFS-Klassifikation (American Fertility Society), die sich allerdings nur auf die Beschreibung der Uterusfehlbildung beschränkt und daher für MRKHS weniger geeignet ist, sowie die in Deutschland entwickelte VCUAM-Klassifikation, die eine weitere Unterteilung nach den verschiedenen beteiligten Organen erlaubt: das MRKHS ohne assoziierte Fehlbildungen entspricht V5bC2bU4bA0M0 (V= Vagina, C= Cervix, U= Uterus, A= Adnexe, M= assoziierte Fehlbildungen), wobei V5b eine komplette Vaginal-Atresie, C2b eine Atresie/ Aplasia der Cervix beidseits und U4b einen beidseitig rudimentären oder aplastischen Uterus beschreibt. Das A0 steht für *unauffällige* bzw. *normale* Adnexe und M0 für *keine* assoziierten Fehlbildungen (21). Vorteil der

## 1 Einleitung

VCUAM-Einteilung ist, dass eine exakte und reproduzierbare Beschreibung der anatomischen Gegebenheiten mit assoziierten Malformationen möglich ist.

### 1.2.3 Häufigkeit und Ätiologie

Die genaue Häufigkeit des Auftretens von MRKHS ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Auf Basis von Hochrechnungen wird in der Literatur eine geschätzte Inzidenz von etwa 1:4.000-1:5.000 der weiblichen Lebendgeburten angegeben (22) (23). Eine angeborene Vaginalagenesie kommt insgesamt mit einem Anteil von 0,01- 0,025 % aller Frauen in der Bevölkerung vor. Genitale Fehlbildungen werden in der allgemeinen Bevölkerung nach aktuellem Kenntnisstand mit einer Häufigkeit von 0,2-0,4 % angetroffen, das heißt, dass bei 1 von 250 Menschen mit einer genitalen Fehlbildung zu rechnen ist (24) (21).

Die Ätiologie der Fehlbildung bei MRKHS ist aktuell noch Gegenstand der Forschung. Aus noch unbekanntem Gründen kommt es in der sechsten bis achten Schwangerschaftswoche zu einer Hemmung der Weiterentwicklung der Müller'schen Gänge (22). Da das untere Drittel der Vagina aus dem Endoderm und die Ovarien aus dem Mesoderm - also aus unterschiedlichen Keimblättern - entstehen, sind letztere von der Fehlbildung nicht betroffen. Einige Experten gehen jedoch aufgrund mehrfach beobachteter familiärer Häufungen von einer autosomal-dominanten Vererbung mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität eines einzigen mutierten Gens oder von einem chromosomalen Ungleichgewicht (engl.: chromosomal imbalance) aus, das mit einem Standard-Karyogramm nicht detektierbar ist. Eine Verbindung zum sogenannten Wnt4-Gen, das für die embryonale Differenzierung des weiblichen Genitals eine Rolle spielt, konnte zwar hergestellt werden, da ein Ausfall zu einem, dem MRKHS vergleichbaren Phänotyp führt. Allerdings konnte bei einem Funktionsausfall des Wnt4 auch eine Vermännlichung der Gonaden und ein daraus resultierender Hyperandrogenismus festgestellt werden, die bei MRKHS

## 1 Einleitung

nicht auftreten; somit wird der Verlust des Wnt4 als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet (Wnt4-Syndrom; siehe Tab. 1) (23).

Anderweitig diskutierte Mutationen in Genen, die für die Embryonalentwicklung entscheidend sind, wie zum Beispiel HOX- und PBX1-Gene, konnten in einer Studie von Burel et al. (2007) nachweislich als Ursache für MRKHS ausgeschlossen werden (25).

Das Anti-Müller-Hormon (AMH), das in der 6.- 9. SSW für die Rückbildung der Müller-Gänge verantwortlich ist, sowie der AMH-Rezeptor stellen sich bei den Betroffenen völlig normwertig dar (26). Auch der Einfluss exogener Faktoren, wie etwa von teratogenen Substanzen, einem Gestationsdiabetes oder anderen Erkrankungen/ Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft, konnten nicht als ursächlich bestimmt werden.

Tabelle 1 Übersicht zu den Differentialdiagnosen von MRKHS: WNT4-Syndrom, Testikuläre Feminisierung (modifiziert nach Morcel et al 2007) (27)

	<b>MRKHS/MURCS</b>	<b>WNT4-Syndrom</b>	<b>Testikuläre Feminisierung</b>
Obere Vagina	fehlend	fehlend	fehlend
Uterus	fehlend	fehlend	fehlend
Gonaden	Ovarien	Ovarien (maskulinisiert)	Hoden
Brustentwicklung	normal	normal	normal
Behaarung	normal	normal	spärlich
Hormonstatus	normal	Hyperandrogenismus	Hypergonadotroper Hypergonadismus
Karyotyp	46,XX	46,XX	46,XY

## 1 Einleitung

Durch die bis heute nicht geklärten Ursachen für das MRKH-Syndrom kann noch keine „Standarduntersuchung“ im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung zur Detektion von MRKHS beim Kinder- oder Frauenarzt eingeführt werden. Beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) (28) beispielsweise, wird die Erkrankung durch ein flächendeckendes Neugeborenencreening in Deutschland bereits sehr früh und vollständig detektiert. Sollte in naher Zukunft die Ursache für MRKHS entdeckt werden und damit die Möglichkeit eines Screenings gegeben, sowie eine einheitliche Klassifikation und ein diagnostisches Procedere flächendeckend implementiert sein, wären dies wichtige Ansatzpunkte für das Anlegen einer Datenbank und für die Gewinnung klinisch valider Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und weiteren epidemiologischen Informationen zu dieser genitalen Fehlbildung.

### 1.2.4 Diagnostik

Als überwiegend erstes Symptom und gleichzeitig häufigster Vorstellungsgrund beim Arzt erweist sich die primäre Amenorrhö ohne Unterbauchschmerzen im Alter von 14-17 Jahren.

Weitere Gründe für die ärztliche Konsultation können Dyspareunie (Schmerzen beim Koitus), gescheiterte Kohabitationsversuche oder allgemeine Anlässe wie Vorsorge- und Impftermine beim Frauenarzt sein, in deren Rahmen die Verdachtsdiagnose Vaginal- und/oder Uterusaplasie, oft zufällig, gestellt wird.



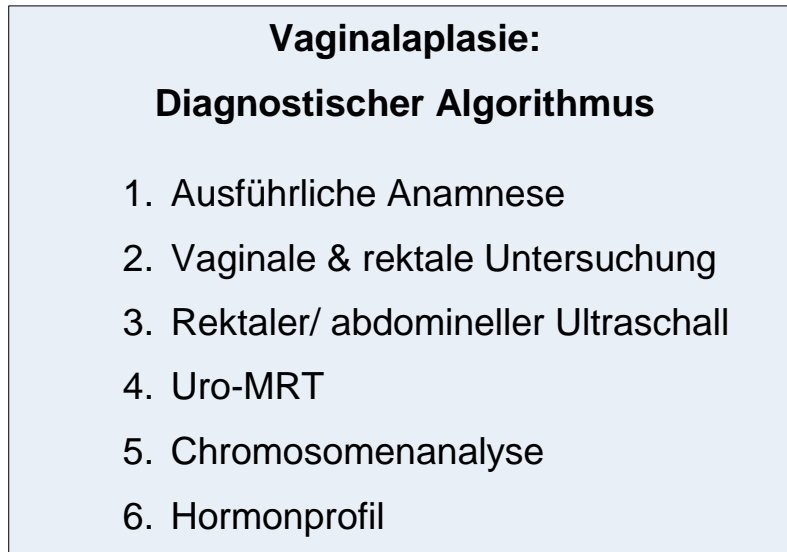


Abbildung 3 Diagnostischer Algorithmus bei Vaginalaplasie **(21) (61)**

Zur diagnostischen Sicherung des Syndroms sollte, neben einer eingehenden Anamnese, dem Inspektionsbefund und der digitalen Palpation (vaginal und rektal), auch eine rektale Sonographie erfolgen. Die S1-Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“ der DGGG (Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) (21) empfiehlt zudem die Durchführung einer Hormon- und Chromosomenanalyse, um differenzialdiagnostisch beispielsweise eine Androgenresistenz (AIS, Androgen Insensitivity Syndrome) mit einem Chromosomensatz von 46,XY auszuschließen. Ein Uro-MRT zum Ausschluss weiterer Fehlbildungen sollte vollständigheitshalber angeschlossen werden. Auf eine diagnostische Laparoskopie kann, laut AWMF S1-Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“ bei entsprechender Anamnese und klinischer Untersuchung verzichtet werden.

Dieser diagnostische Algorithmus ist deshalb so wichtig, da die Rate an Fehldiagnosen laut einer Untersuchung von Rall et al. (2007) mit 40,9 % bei MRKHS extrem hoch liegt (14). Werden auch verzögerte oder initial falsch diagnostizierte Fälle dazu gerechnet, sind fast 60 % der Frauen mit MRKHS davon betroffen, wobei zwischen Erstvorstellung beim Arzt und Diagnosestellung im Schnitt 8,4 Monate vergehen (15).

## 1 Einleitung



Abbildung 4 Laparoskopischer Situs bei MRKHS

Laparoskopischer Situs einer MRKHS-Patientin mit deutlicher Uterusleiste und zwei kleinen rudimentären Uterusknospen bds. (Abbildung des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen mit freundlicher Genehmigung von Dr. K. Rall (14))

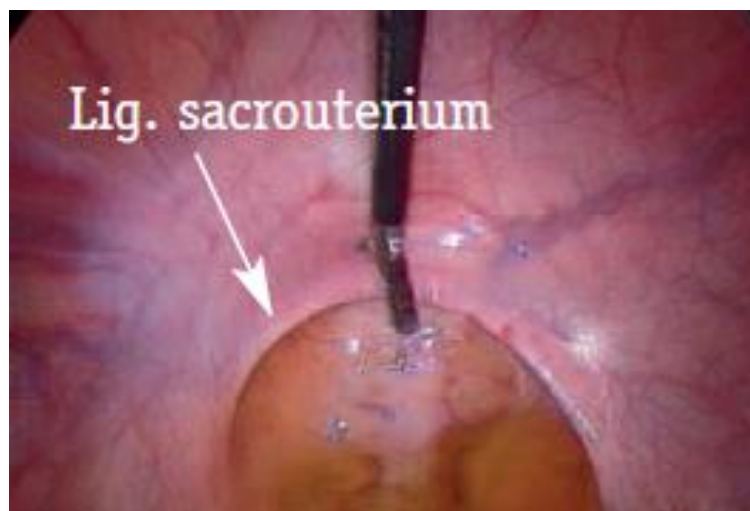


Abbildung 5 Laparoskopischer Situs bei MRKHS

Laparoskopischer Situs einer MRKHS-Patientin ohne Uterusleiste- und knospen (Abbildung des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen mit freundlicher Genehmigung von Dr. K. Rall (14))

## 1 Einleitung

Für eine zielführendere Diagnostik des MRKH-Syndroms und zur Vermeidung von Fehldiagnosen wurde am ZSGF des Universitätsklinikums Tübingen das Prinzip der „Drei A“ entwickelt (14). Diese stehen bei MRKHS für **A**symptomatik (fehlende Unterbauchbeschwerden), die (primäre) **A**menorrhö und die **A**plasia uterovaginalis.

Die häufigsten Differentialdiagnosen, die im Fall von MRKHS als Fehldiagnosen angetroffen werden, sind die Androgenresistenz/ testikuläre Feminisierung, die Hymenalatresie, eine konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) oder ein obstruktives Vaginalseptum (14). Weitere Ursachen bei dem Symptom einer primären Amenorrhö können eine Gonadendysgenese im Rahmen anderer angeborener Syndrome, wie etwa dem Ulrich-Turner-Syndrom sein. Differenzialdiagnostisch muss auch das Vorliegen einer Ovarialinsuffizienz oder einer hormonellen Störung der hypothalamisch- hypophysären Achse (29) abgeklärt werden.

### 1.2.5 Therapiemöglichkeiten

Therapeutisch kann bei einem MRKH-Syndrom entweder ein konservatives oder ein operatives Vorgehen gewählt werden. Konservativ bedeutet, dass eine Neovagina durch das nicht-operative Dehnungsverfahren nach Frank (Selbstdehnung mit Hilfe von Dilatoren) entsteht; operativ heißt, dass eine Neovagina durch chirurgisch-plastische Verfahren [zum Beispiel eine Neovagina-Anlage durch die Transplantation von Darmsegmente oder Peritoneum (30)] oder durch eine vagino-abdominelle Perforationsmethode mit Dehnung der Vaginalmembran nach intra-abdominal durch ein Steckgliedphantom (31) gebildet wird. Letztere Methode ist ohne Transplantation.

Letztere ist das Therapieschema, wie es nach Wallwiener-Brucker als Weiterentwicklung der Vecchiotti-Methode in Tübingen erfolgreich angewandt wird (32). Dabei handelt es sich um eine minimal-invasive, das heißt laparoskopisch durchführbare Technik. Bei dieser wird, durch Einbringen eines

## 1 Einleitung

Steckgliedphantoms, passiver Zug auf das Vaginalgrübchen nach intraabdominal ausgeübt. Der Zug kann mithilfe zweier Zugfäden, die Verbindung zu einem auf der Bauchdecke angebrachten Spannapparat haben, täglich erhöht werden, sodass nach wenigen Tagen eine Neovagina von bis zu 12 cm Länge erreicht werden kann. Zur Vermeidung von Verklebungen erfolgt das postoperative „Offenhalten“ mithilfe eines Dilatators. Vom Hymenbereich ausgehend findet innerhalb von einigen Monaten eine physiologische Epithelialisierung der Neovagina statt, wodurch eine normale Lubrikation möglich ist. Der Female Sexual Function Index (FSFI)<sup>2</sup> ist nach diesem Operationsverfahren vergleichbar mit dem des Normalkollektivs. Im Vergleich mit anderen operativen Verfahren weist die modifizierte Vecchiotti-Methode zudem die kürzeste Operationsdauer und eine sehr geringe Komplikationsrate auf (33).

---

<sup>2</sup> Der FSFI ist ein 19-Item-Selbstbeurteilungs-Instrument zur Einschätzung der sexuellen Funktionsfähigkeit bei Frauen. Er wurde entwickelt um verschiedene Aspekte weiblicher Sexualstörungen (z. B. sexuelle Erregung, Orgasmus, Zufriedenheit, Schmerz) in klinischen Studien beurteilen zu können.

## 1 Einleitung

Tabelle 2 Übersicht zu den Behandlungsmöglichkeiten bei MRKHS

Art der Behandlung	Verfahren	Vor- und Nachteile
<b>Konservative Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Selbstdehnungsmethode nach Frank</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Eingriff notwendig</li> <li>- lange Dauer und Selbstdisziplin nötig</li> </ul>
<b>Operative Verfahren: Neovagina-Anlage mit Transplantaten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hautlappen-Transplantat (McIndoe)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- aufwändiger und zeitintensiver Eingriff</li> <li>- postoperative Narben</li> <li>- Schrumpfungstendenz der Neovagina</li> <li>- fehlende Lubrikation</li> <li>- Fistelbildungen</li> <li>- übelriechender Fluor</li> <li>-kein Dilatator postoperativ notwendig</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Peritoneum-Transplantat (Davydov)</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darm-Transplantat (Schmid, Baldwin, Bryan)</li> </ul>	
<b>Reine minimal-invasive Operationsmethode (ohne Transplantat):</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modifizierte Vecchiotti-Methode nach Wallwiener-Brucker</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kurzer Eingriff</li> <li>- physiologische reagible Mukosa &amp; gute Lubrikation durch körpereigenes Gewebe</li> <li>-Tragen eines Dilatators postoperativ notwendig</li> </ul>
<b>Reproduktionsmedizinische Maßnahme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transplantation eines Uterus (in der Forschungsphase)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwangerschaft und Geburt des eigenen Kindes möglich</li> <li>- großer Eingriff</li> <li>- Immunsuppression notwendig</li> <li>-Risiken für Lebendspenderin</li> </ul>

Da besonders die Sterilität und die fehlende Kohabitationsfähigkeit bei den Betroffenen mit MRKHS oft zu starken Zweifeln an ihrer Identität als Frau und zu einer Beeinträchtigung des körperlichen Wohlbefindens führen (13), kommt der Neovagina-Anlage eine wichtige Bedeutung in der Behandlung von MRKHS

## 1 Einleitung

zu. Neben der Anlage einer Neovagina, durch die den Betroffenen die Möglichkeit auf ein weitestgehend normales Sexualleben gegeben wird, ist die moderne Medizin inzwischen so weit, dass Frauen mit MRKHS leibliche Kinder austragen können. Seit wenigen Jahren werden erste Erfolge in der Gebärmuttertransplantation verzeichnet, mit deren Hilfe eine normale Schwangerschaft und das erfolgreiche Austragen eines gesunden Kindes ermöglicht werden. 2014 brachte in Schweden die erste Frau mit MRKHS nach Uterustransplantation einen gesunden Jungen zur Welt (34). Im Oktober 2016 konnte am Universitätsklinikum Tübingen auch in Deutschland die erste Uterustransplantation erfolgreich durchgeführt werden (35).

### **1.3 Methoden der Häufigkeitserfassung bei Seltenen Erkrankungen**

Laut einer Umfrage des Bundesministeriums für Gesundheit von 2009 zur Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen schätzen Zweidrittel aller Befragten, zu denen Organisationen und Leistungserbringer sowie Patientenorganisationen gehörten, den aktuellen epidemiologischen Wissenstand zu Seltenen Erkrankungen als schlecht oder sehr schlecht ein (2).

Dabei ist die Schwierigkeit der Datenerfassung bei Seltenen Erkrankungen ein weit verbreitetes Problem: im Rahmen einer BMBF geförderten Studie wurde herausgefunden, dass nur 3 % aller 2013 geförderten Forschungsprojekte in Deutschland (v.a. durch BMBF, DFG etc.) zu Seltenen Erkrankungen unter die Rubrik „Public Health und Epidemiologie“ fallen, der Hauptteil der Forschungen befasst sich mit Grundlagenforschung und Therapieentwicklung. Insgesamt konnten auf Basis der Orphanet-Datenbank für mehr als ein Drittel aller, im Rahmen der Forschungsprojekte erfassten Erkrankungen keine Angabe zu deren Häufigkeit gemacht werden. Dabei rangiert die Eberhard Karls Universität Tübingen nach der Berliner Charité und der Universität Heidelberg auf Platz 3 der am meist geförderten Institutionen auf dem Gebiet Seltener Erkrankungen (36).

Durch die Seltenheit, die Heterogenität und die geringen Fallzahlen bei Seltenen Erkrankungen ist auch die epidemiologische Forschung, vor allem in Bezug auf Prävalenz- und Inzidenzerfassung, eine Herausforderung. Bei Seltenen Erkrankungen wird es mit abnehmender Häufigkeit zunehmend schwieriger, die quantitative Komponente und die externe Validität der Ergebnissicherheit zu gewährleisten (6). Um eine Allgemeingültigkeit der Ergebnisse für das Gesamtkollektiv der MRKHS-Frauen zu erlangen ist es unabdingbar, in überregionalen Strukturen (z.B. auf Bundesebene) zu arbeiten. Auf diese Weise sollen potenzielle Verzerrungen aufgrund von Verteilungsunterschieden der Betroffenen auf regionaler Ebene so klein wie möglich gehalten werden. Die Befragung und Untersuchung eines kleinen Kollektivs, um

## 1 Einleitung

auf die Grundgesamtheit zu schließen, ist damit nicht ausreichend. Trotz der Bemühungen und Fortschritte in den letzten Jahren in der Erforschung seltener Krankheitsbilder, bleibt die Erhebung von genauen Häufigkeitsdaten bei Seltenen Erkrankungen sowohl allgemein, als auch speziell bei MRKHS, eine Schwierigkeit.

Die sicherste Form, um eine Aussage über die Häufigkeit einer Seltenen Erkrankung treffen zu können, ist die aktive Erfassung der speziellen Erkrankung im Rahmen eines **Neugeborenen screenings**. Dies beinhaltet eine systematische Untersuchung und Erfassung jedes neugeborenen Kindes in einem räumlich und zeitlich festgelegten Rahmen. Voraussetzung für diese Vorgehensweise ist das Wissen zu Ätiologie und Pathogenese einer Erkrankung, sowie die Möglichkeit und Anwendbarkeit eines flächendeckenden diagnostischen Verfahrens zur sicheren Detektion der Fälle (11).

Eine weitere Möglichkeit macht sich **ESPED** (Erhebungseinheit für Seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) (37) zu Nutze: handelt es sich um eine seltene pädiatrische Erkrankung, die den Aufenthalt in einer Kinderklinik bis zu einem bestimmten Alter voraussetzt, kann über das vollzählige Anschreiben der (Kinder-)Kliniken über mehrere Monate oder Jahre hinweg ein klinisch relevanter Datensatz zur Häufigkeit des Vorkommens einer Seltenen Erkrankung gewonnen werden. Voraussetzung für die Repräsentanz dieser Ergebnisse ist eine entsprechend hohe Rücklaufquote und Kooperationsbereitschaft der Kliniken.

Ist der Erkrankung eine eigene **ICD10 Nomenklatur**<sup>3</sup> zugeordnet, kann auch über die offiziellen Krankenhausstatistiken, anhand der Anzahl gemeldeter Fälle pro Jahr, Rückschluss auf die Häufigkeit gezogen werden. Bis heute (Stand 2017) besitzen viele Seltene Erkrankungen, wie zum Beispiel MRKHS, keinen eigenen spezifischen ICD10-Code. Ist einem Krankheitsbild ein spezifischer

---

<sup>3</sup> Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification



## 1 Einleitung

Code zugeordnet, kann dies als Grundlage für Berechnungen zu Häufigkeit und Auftreten dieser Erkrankung dienen.

Nationale und internationale **Register** spielen ebenfalls eine große Rolle in der Epidemiologie Seltener Erkrankungen. Bereits etablierte, flächendeckende und zum Teil auch bundesweit tätige Register in Deutschland sind beispielsweise das Deutsche Kinder-Krebsregister (DKKR), das Geburtenregister Mainzer Modell, ESPED, sowie vom BMBF-geförderte Netzwerk-Datenbanken (38) (37). Durch eine Erfassung weitestgehend aller Erkrankungsfälle in Registern könnten, neben dem Gewinn epidemiologischer Daten über Seltene Erkrankungen, auch Krankheitsverläufe besser eingeschätzt, bedeutende Informationen über die einzelnen Erkrankungen und Therapiemöglichkeiten gesammelt werden (39). 2014 gab es 588 Register für Seltene Krankheiten, davon 62 europäische, 35 globale, 423 nationale, 65 regionale und 3 nicht näher benannte Register. Eine *einheitliche Europäische Plattform für die Registrierung Seltener Krankheiten* soll in Zukunft einen zentralen Punkt im Sinne einer übergeordneten Koordinierungszentrale für den Informationszugang zu den Registern von Patienten mit Seltene Krankheiten bieten und bereits vorhandene Register unterstützen (40).

Die Verlässlichkeit und Genauigkeit epidemiologischer Daten hat sich verbessert, bleibt aber nach wie vor bei den meisten Seltene Erkrankungen inadäquat. Angaben über die Prävalenzen bestimmter Erkrankung sind mit Ungenauigkeiten und Unsicherheiten verbunden, der Hauptteil der Menschen mit einer Seltene Krankheit ist weiterhin nicht in einer einheitlichen Datenbank erfasst (41) (42).

### **Spezielle Herausforderungen der Datenerfassung bei MRKHS**

Da MRKHS in keinem der bisher bestehenden Register als Syndrom aufgeführt, sondern höchstens allgemein gehalten unter „angeborene Genitalfehlbildungen“ erfasst wird, profitiert momentan die epidemiologische Forschung zu MRKHS in

## 1 Einleitung

diesem Fall noch wenig von den bisherigen Vorhaben der europäischen Kommission.

MRKHS nimmt unter den Seltenen Erkrankungen aus folgenden Gründen, epidemiologisch betrachtet, eine besonders diffizile Stellung ein:

- MRKHS als Seltene Erkrankung hat (sehr) geringe Fallzahlen
- Dunkelziffer, unbekannte Ätiologie sowie interindividuelle unterschiedliche Ausprägungsgrade erschweren die Forschung
- MRKHS wird nicht direkt nach der Geburt diagnostiziert
- MRKHS macht einen Klinikaufenthalt im Laufe des Lebens nicht zwingend erforderlich
- MRKHS als Genitalfehlbildung ist ein Tabuthema
- MRKHS besitzt (noch) keine eigene ICD10-Nummer
- Es gibt keine einheitliche und verständliche (klinische) Klassifikation von genitalen Fehlbildungen
- Hoher Anteil an Fehldiagnosen: MRKHS wird häufig nicht erkannt bzw. nicht richtig diagnostiziert.

Die oben dargelegten „geläufigen“ Methoden und Ansätze in Deutschland zur Erfassung der Häufigkeit von Seltenen Erkrankungen, sowie die Problematik bezüglich der Anwendbarkeit bei MRKHS, sind im Folgenden nochmals erläuternd zusammengestellt:

## 1 Einleitung

Tabelle 3 Methoden zur Erfassung der Häufigkeit Seltener Erkrankungen

	Erfassungsmethode	Einschränkungen allgemein und in Bezug auf MRKHS
<b>Neugeborenen-Screening</b>	Neugeborene werden mit Blutbild und Sonographie auf bestimmte Fehlbildungen und Erkrankungen gescreent. Ziele: Häufigkeitserfassung, Darstellung zeitlicher & regionaler Trends, Ursachenforschung.	MRKHS manifestiert sich klinisch in der Regel erst in der Pubertät. Der fehlende Uterus kann mit dem Neugeborenen-US nicht sicher dargestellt werden, eine vaginale Tastuntersuchung ist nicht indiziert.
<b>ESPED</b>	Die Häufigkeit Seltener Erkrankungen von Kindern, welche die Aufnahme in eine Kinderklinik erforderlich machen, wird durch das monatliche Anschreiben von Kliniken erfragt.	Es werden bei ESPED nur Erkrankungen miterfasst, die einen Klinikaufenthalt als Kind oder Jugendlicher zwingend erfordern, was bei MRKHS nicht der Fall ist.
<b>ICD10-Statistiken</b>	Auflistung der Diagnosen nach internationaler Klassifikation. Aufnahme von einem Großteil der Seltene Erkrankungen in die neue internationale Nomenklatur ICD11.	MRKHS hat bisher keinen eigenen ICD-10 Schlüssel, sondern läuft bis dato allgemein unter ICD10 Q51.8 und Q52.8 und gegebenenfalls weiteren unspezifischen Codes.
<b>Orphanet Classification</b>	Datenbank der EU über Seltene Krankheiten mit aktuellsten Informationen aus der Forschung über die Krankheitsbilder.	Die Orphanet-Datentabelle mit Häufigkeitsangaben zu Seltene Erkrankungen beruht primär auf Literaturangaben und nicht auf eigenen Studien/ Registern.

Das einzige Kriterium, das ein Großteil der betroffenen Frauen, bzw. aller Frauen, in Deutschland gemeinsam hat, ist wenigstens einmal im Leben die Vorstellung bei einem niedergelassenen Frauenarzt. Von dieser Annahme ausgehend erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Datenerfassung durch eine deutschlandweite Befragung der niedergelassenen Frauenärzte, um möglichst alle MRKHS-Patientinnen in dem ausgewählten Studienjahr 2015 zu erfassen (siehe Punkt 2).

### 1.4 Stand der Forschung

Die meisten Veröffentlichungen über das MRKH-Syndrom nennen als Angabe zur Inzidenz und Häufigkeit dieser angeborenen genitalen Fehlbildung den Wert von 1:4.000-1:5.000 aller weiblichen Neugeborenen. Dabei werden in der Regel jedoch Quellen angegeben, die wiederum auf andere Veröffentlichungen hinweisen. Allerdings ist in keiner der genannten Studien und Publikationen diese Zahl durch Inzidenzforschung in Deutschland erhoben. Woher die Häufigkeitsangaben von MRKHS in der Literatur stammen und welche Studie und Bestimmungs-Methode ursprünglich dahinterstehen, kann daher nicht eindeutig beurteilt werden.<sup>4</sup>

Eine Ausnahme hiervon bildet eine finnische Studie von Aittomäki et al. (2001) (43). In dieser populationsbezogenen Untersuchung ist mithilfe der Krankenhaus- und Diagnosedaten der fünf großen Universitätskliniken Finnlands die Häufigkeit von Aplasien des Müller-Gangs anhand der behandelten Patientinnen mit Vaginal- oder Uterusfehlbildungen für die Jahre 1978-1993 bestimmt worden. Da diese Studie jedoch ausschließlich die finnische Bevölkerung untersuchte, ist sie nicht repräsentativ für alle Länder und darf daher nicht automatisch auf Deutschland übertragen werden. Die Ergebnisse dieser Studie und weiterer internationaler Studien zu MRKHS werden unter Punkt 4 diskutiert.

Sämtliche Register, (Neugeborenen-)Monitorings und Datenbanken in Deutschland, die sich mit genitalen Fehlbildungen und Seltenen Erkrankungen auseinandersetzen, gehen nicht spezifisch auf das MRKH-Syndrom ein. In der Regel wird die Häufigkeit genitaler Fehlbildungen in Deutschland nur allgemein betrachtet oder der Fokus wird weniger auf die Epidemiologie als vielmehr auf die Ursachenforschung, Genetik und Sterilität im Rahmen des jeweiligen Syndroms gelegt.

---

<sup>4</sup> Die Literaturrecherche, die diesen Daten zugrunde liegt, wird unter Punkt 2.1 dargelegt.

## 1.5 Zielsetzung und Fragestellungen

Vor dem Hintergrund der dargelegten Problematik ist das Ziel der vorliegenden Arbeit die Ermittlung der Inzidenz von MRKHS in Deutschland auf Basis einer bundesweiten Primärdatenerhebung.

Übergeordnete Fragestellung ist, wie viele neu-diagnostizierte Fälle von MRKHS es im Studienjahr 2015 gab. Dadurch sollen die bisherigen Schätzungen in der Literatur zur Häufigkeit von MRKHS von 1:4.000-1:5.000 weiblichen Neugeborenen gestützt oder gegebenenfalls in einer größer angelegten Studie nochmals auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Davon ausgehend werden folgende weitere Fragestellungen im Einzelnen näher betrachtet:

- Wie hoch ist die Inzidenz von MRKHS in Deutschland für das Jahr 2015?
- Gibt es einen potentiellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MRKHS und der Herkunft der Betroffenen?
- Gibt es Besonderheiten in Bezug auf die räumliche Verteilung der MRKHS-Fälle in Deutschland?

Durch die Untersuchung des bisher größten MRKHS-Kollektivs (44) sollen darüber hinaus weitere wichtige Informationen zu anamnestischen und klinisch-epidemiologischen Besonderheiten von Frauen mit dem MRKH-Syndrom zu folgenden Fragestellungen gewonnen werden:

- Aufgrund welcher Beschwerden werden die Betroffenen erstmals beim Frauenarzt vorstellig?
- Wie alt sind die Betroffenen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?
- Wie alt sind die Betroffenen zum Zeitpunkt der Neovagina-Operation?

## 1 Einleitung

- Wie hoch ist jeweils der prozentuale Anteil von MRKHS Typ 1, Typ 2 und MURCS?
- Wie häufig kommen assoziierte Fehlbildungen bei MRKHS vor?

Die klinische Relevanz hinter der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit, die tatsächliche Häufigkeit von MRKHS in Deutschland zu erfassen, liegt neben der Etablierung einer neuen Methodik zur Häufigkeitserfassung einer Seltenen Erkrankung und dem Zugewinn klinisch-epidemiologischer Informationen über MRKHS (s.o.) nicht zuletzt auch in der Bedeutung für die Vorhaltung von geeigneten Versorgungsstrukturen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1. Literaturrecherche

In den meisten Veröffentlichungen zum MRKH-Syndrom findet sich eine geschätzte Angabe zur Häufigkeit dieser genitalen Fehlbildung (siehe Punkt 1.4). Um zu prüfen, ob diese Zahlen doch auf klinisch relevanten Studien oder Datenbanken basieren und wissenschaftlich belegt sind, wurde eine ausführliche Literaturrecherche vorgenommen. Durch die Literaturrecherche sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- a) Welche epidemiologischen Studien gibt es bereits zu MRKHS?
- b) Gibt es Register, Datenbanken, etc., welche die Häufigkeit von MRKHS miterfassen?
- c) Welche Studien/ Forschungsprojekte und Methoden gibt es bisher, um die Häufigkeit einer (vergleichbaren) Seltenen Erkrankung zu erfassen?
- d) Sind die Informationen, die über das statistische Bundesamt zur Häufigkeit von MRKHS gewonnen werden können (mithilfe der jährlichen Statistiken zu ICD-10-Diagnoseschlüssel und Prozeduren-Katalog), relevant/ repräsentativ für die Häufigkeit von MRKHS?

#### **Bibliographische Literaturrecherche: Welche (epidemiologischen) Studien gibt es zu MRKHS?**

In folgenden bibliographischen Datenbanken wurde nach relevanten Studien und Veröffentlichungen gesucht:

- PubMed
- Medpilot
- TOBIAS-lib

## 2 Material und Methoden

- Google scholar
- Dimdi & EMBASE

Die Suche in den bibliographischen Datenbanken fand am 26. Oktober 2014 statt und wurde am 1. November 2015 wiederholt. Es wurden folgende Suchalgorithmen angewandt:

- i. ([MRKHS] OR [MRKH-Syndrom] OR [Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom]) AND ([Incidence] OR [Prevalence]) für [Title/ Abstract]  
(28 Treffer bei Pubmed)
- ii. [rare disease] AND ([Incidence] OR [prevalence]) für [Title]  
(9 Treffer bei Pubmed)
- iii. (Incidence[Title] OR prevalence[Title] OR epidemiology[Title]) AND rare disease[Title/Abstract]  
(211 Treffer bei Pubmed)

Die potentielle Relevanz der Studien wurde im ersten Schritt anhand des Titels beurteilt. Im Falle von Hinweisen und möglicher Bedeutung für die vorliegende Arbeit, erfolgten in einem zweiten bzw. dritten Schritt eine Überprüfung des Abstracts, beziehungsweise des Volltextes.

### **Datenbanken, Biobanken und Register**

In folgenden Datenbanken, Biobanken und öffentlichen Registern wurde nach relevanten Studien, Veröffentlichungen, Projekten beziehungsweise nach bereits erfassten Daten/ Zahlen zu seltenen angeborenen Fehlbildungen und MRKHS gesucht:

- Suche nach Registern/Biobanken und Datenbanken in Orphanet (Portal für Seltene Krankheiten) und *Research for rare* (eine vom BMBF geförderte Vernetzung von bundesweit tätigen Forschungsverbänden von Seltenen Erkrankungen)
- Orphanet-Datenbank Bibliographic data



## 2 Material und Methoden

- Hausinterne MRKHS-Datenbank der Universitätsfrauenklinik Tübingen
- CURE.Net (Heidelberg)
- Geburtenregister Mainzer Modell
- MONZ- Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt (Magdeburg)
- Fehlbildungsregister von EUROCAT

Die Suche in den öffentlich zugänglichen Registern und Datenbanken fand am 25. Oktober 2014 statt.

Die potentielle Relevanz der Datenbanken und Register wurde im ersten Schritt anhand des Titels und dem Ziel der Datenerhebung beurteilt. Lagen Hinweise auf eine Miterfassung von MRKHS vor, erfolgte in einem zweiten Schritt eine direkte Kontaktaufnahme mit den Verantwortlichen, beziehungsweise mit den zuständigen Ansprechpartnern der einzelnen Projekte, um Einblicke in die methodischen Vorgehensweisen und Inhalte der Datenbanken bezüglich des Vorkommens und Stellenwertes von MRKHS zu erlangen.

Um an Informationen und Details zu gelangen, die aus den öffentlich zugänglichen und einsehbaren Studienergebnissen und Datensammlungen nicht oder nur teilweise ersichtlich waren, wurden Anfragen an die Projektleiter beziehungsweise Autoren gestellt. Damit sollte gewährleistet werden, dass Informationen, die einen relevanten Bezug zu der Datenerfassung allgemein und spezifisch zur Häufigkeit von MRKHS erwarten ließen, ebenfalls miterfasst werden.

Schriftliche Anfragen wurden an folgende Institutionen gestellt:

- 1) Hausinterne MRKHS-Datenbank der Universitätsfrauenklinik Tübingen
- 2) Geburtenregister Mainzer Modell
- 3) Fehlbildungsmonitoring Sachsen Anhalt
- 4) Fehlbildungsregister EUROCAT

### **2.1.1 Vergleichbare Studien zur Häufigkeitserfassung Seltener Erkrankungen**

Basierend auf der Pubmed-Recherche mit dem Suchalgorithmus (iii) wurden 211 Treffer erzielt. Diese wurden alle systematisch anhand des Titels und Abstracts nach ihrer Relevanz beurteilt und die jeweilig angewandte Methodik im Detail herausgearbeitet (Abb. 6).

Der Hauptteil der epidemiologischen Arbeiten basiert auf einer systematischen Literaturrecherche mit Durchsicht und Berechnung der Häufigkeiten mithilfe von nationalen Patientenregistern (Abb. 6; b). Es gibt vereinzelt Forschungsprojekte, die durch die Unterstützung von verschiedenen Klinik-Verbänden durchgeführt werden konnten (Abb. 6; a). Besonders hervorzuheben sind hier ESPED (37) (siehe Punkt 1.3) und das Rochester Epidemiology Project (45). Daneben wurden auch Datenerhebungen an einem zahlenmäßig umfangreichen und repräsentativen Kollektiv durchgeführt, wie dem Anschreiben und Versand eines Fragebogens an jeden volljährigen Einwohner einer Stadt oder einer bestimmten Region (Abb. 6; c). Die Studie „The incidence and prevalence of acromegaly, a nationwide study from 1955 through 2013“ (46) baute auf einer Kombination aus mehreren Methoden auf (Abb. 6; d), wie es auch bei der vorliegenden Arbeit der Fall ist.

Folgende Unterteilungen zum methodischen Vorgehen (mit Beispielen) können bei der Erfassung der Häufigkeit Seltener Erkrankungen getroffen werden:

## 2 Material und Methoden

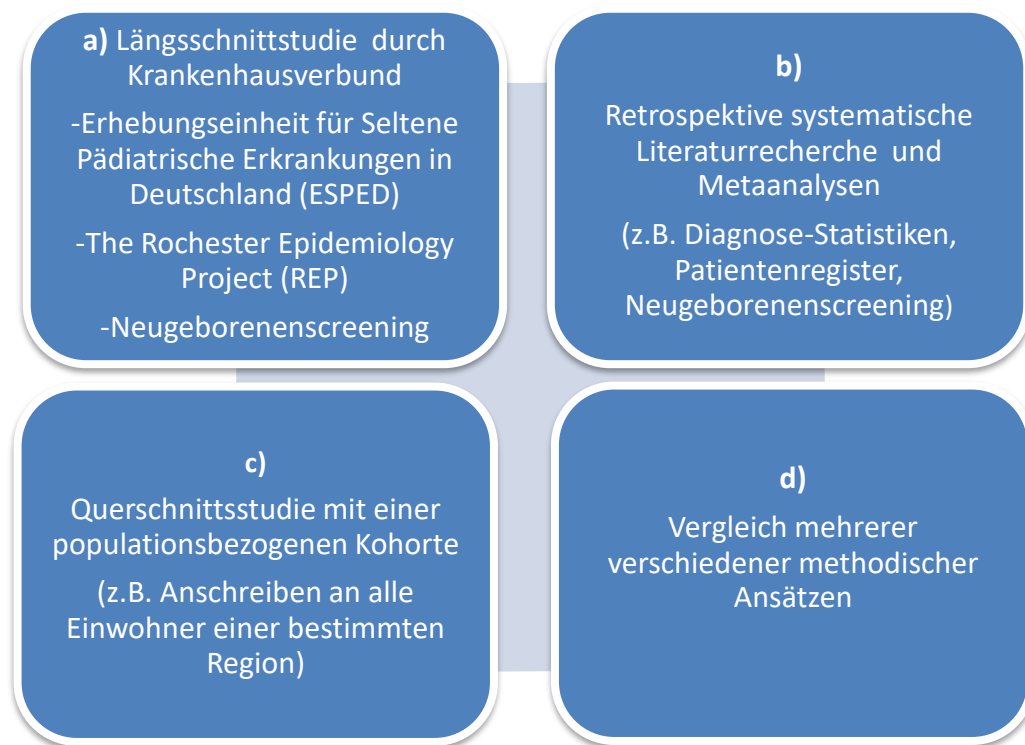


Abbildung 6 Methodische Ansätze der Häufigkeitserfassung Seltener Erkrankungen mit Beispielen

Das hier gewählte Studiendesign ist der Kategorie d) zuzuordnen.

### 2.1.2 Bewertung der Relevanz der Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Ergebnisse aus der bibliographischen Literaturrecherche bestätigen die im Einleitungsteil erläuterte Problemstellung (Punkt 1.4).

Die Suche nach ähnlichen Studien ergab Treffer zu epidemiologischen Datenerfassungen Seltener Erkrankungen mit einem vergleichbaren Studiendesign und Überschneidungen in der Methodik, bei denen klinisch relevante Ergebnisse mit hoher externer Validität herauskamen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass mit dem hier gewählten Studiendesign ein repräsentatives Ergebnis zu erwarten ist.

## 2.2 Datenerhebungen

Um eine möglichst solide Bestimmung der Häufigkeit von MRKHS zu erreichen wurden drei unterschiedliche methodische Ansätze gewählt. Jeder dieser Ansätze basiert auf einer anderen Datengrundlage (Abb. 7):

- A. Bundesweite Erfassung von MRKHS (=Primärdatenerhebung) (siehe Punkt 2.2.1)
- B. MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen (siehe Punkt 2.2.2)
- C. Bundesweite Gesamterfassung nach ICD-10-GM Diagnoseschlüsseln (siehe Punkt 2.2.3)

Ziel ist es durch den Vergleich der Ergebnisse am Ende eine bessere Beurteilung der Forschungsergebnisse zu ermöglichen (47).

Bei der Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen (A) handelt es sich um eine retrospektive Querschnitts-/ Beobachtungsstudie für das Jahr 2015. Die ermittelte Inzidenz beschreibt die Anzahl der neuerkrankten Personen (neu-diagnostizierten Fälle) in einer definierten Bevölkerung (deutsche Bevölkerung) innerhalb einer bestimmten Zeitspanne (Jahr 2015).

Mit der Durchsicht der sogenannten Patientenbögen (B) aus den Jahren 2008-2015, mithilfe derer Daten von den am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Patientinnen erhoben wurden, fand eine Beobachtungsstudie über diese Jahre statt.

Für die Jahre 2011 bis 2014 konnte über die Krankenhausstatistiken (C) des Statistischen Bundesamts eine weitere Beobachtungsstudie durchgeführt werden, mithilfe derer ein Hinweis auf das Vorkommen stationärer MRKHS-Fälle an deutschen Kliniken gewonnen werden konnte.



Abbildung 7 Drei methodische Ansätze zur Häufigkeitserfassung von MRKHS in den Studienjahren 2008 bis 2015

### 2.2.1 Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen (A)

#### Studienpopulation - Ärzte

Die Erhebung von MRKHS-Fällen über die Befragungen von Fachärzten im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde unter der Annahme durchgeführt, dass jede Betroffene mindestens einmal bei einem niedergelassenen Gynäkologen vorstellig wird.

## 2 Material und Methoden

In Deutschland gibt es aktuell ungefähr 10 000 niedergelassene Frauenärzte, verteilt auf über 7000 Praxen, die als niedergelassene oder angestellte Ärzte tätig sind, von denen der Großteil in dem Berufsverband der Frauenärzte, der kassenärztlichen Vereinigungen der einzelnen Länder und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) organisiert ist.

Über das Arztverzeichnis auf den Internetseiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigungen (KBV) konnten Informationen über die in den verschiedenen Bundesländern ansässigen gynäkologischen Praxen sowie zur Fachrichtung der Ärzte gewonnen werden. Daneben war es für die Datenerhebung auch relevant, ob die Praxen eine öffentlich einsehbare Faxnummer angegeben haben, da nur diese Gruppe durch ein nachfassendes Fax nochmals direkt erreicht werden konnte.

Im Jahr 2014 erstellte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) einen Bericht zur Bewertung und Auswertung von Studien bei Seltener Erkrankungen mit dem Ziel der Erstellung einer Expertise zu methodischen Aspekten für eine höhere Ergebnissicherheit (6). Obwohl hier nicht explizit Bezug zur Erhebung von Häufigkeitsangaben genommen wurde, wurde deutlich gemacht, dass es bei der Erforschung Seltener Erkrankungen unabdingbar ist, in überregionalen Strukturen zu arbeiten (siehe Punkt 1.3). Daneben wird die Relevanz der Vollzähligkeit, also der Erfassung eines möglichst großen Anteils der Betroffenen, betont, um ein sogenanntes Selektionsbias zu vermeiden.

Aus diesen beiden Gründen wurde in der vorliegenden Arbeit eine deutschlandweite, möglichst vollständige Befragung der gesamten Berufsgruppe gewählt und eine Umfrage an einem kleineren Kollektiv vermieden.

### Zielgruppe - MRKHS-Betroffene

Die weibliche Population kann in vier Gruppen unterteilt werden:

- I. Gesunde Mädchen und Frauen
- II. Betroffene Mädchen/ Frauen, deren Fehlbildung in einem bestimmten Jahr erkannt wurde (hier: im Jahr 2015)
- III. Betroffene Mädchen/ Frauen, deren Fehlbildung zu einem vorherigen Zeitpunkt bereits erkannt wurde (hier: vor dem Jahr 2015)
- IV. Betroffene Mädchen/ Frauen, deren Fehlbildung zu einem bestimmten Zeitpunkt (hier: im Jahr 2015), noch nicht erkannt worden ist (zum Beispiel aufgrund fehlender Symptome vor dem Pubertätsbeginn).

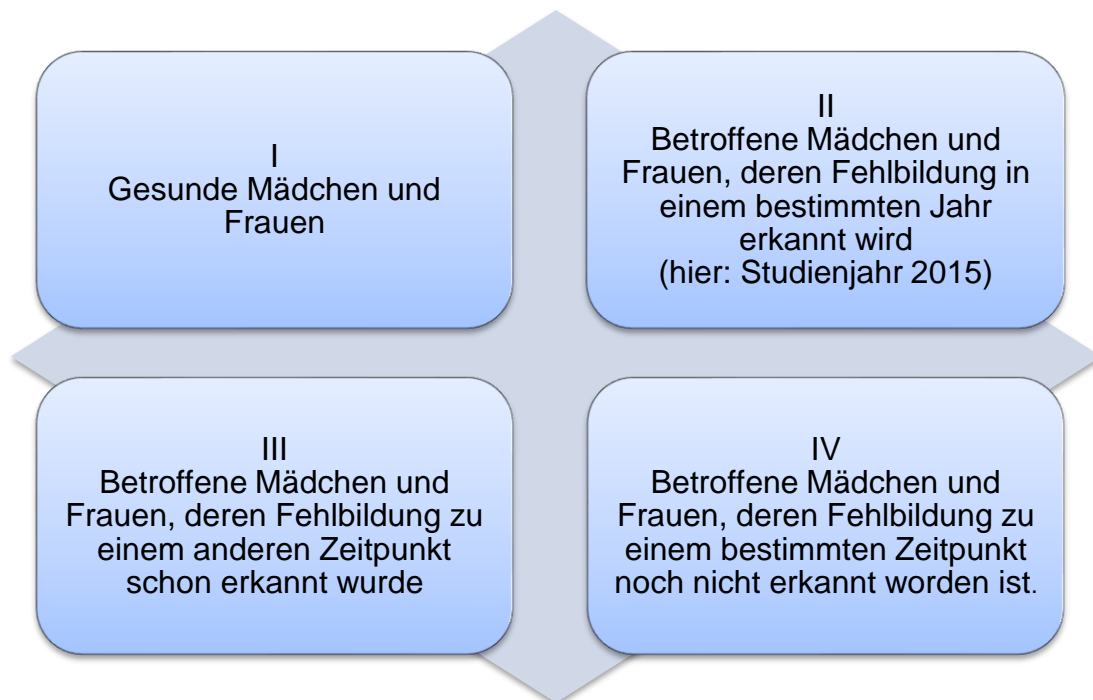


Abbildung 8 Unterteilung der weiblichen Population in vier Gruppen (I-IV) bezogen auf MRKHS

In dieser Untersuchung soll primär die Gruppe II erfasst werden. Durch die Durchsicht und Analyse der Patientenbögen aus den Jahren 2008 bis 2015 (siehe Punkt 2.2.2) und den Krankenhausstatistiken von 2011-2014 findet auch die Gruppe III Berücksichtigung (siehe Punkt 2.2.3).

Die Datenerhebung wurde unter folgenden Annahmen durchgeführt:

1. Jedes Mädchen/ jede Frau kommt im Rahmen der Diagnostik und Diagnosestellung (eventuell auch auf Umwegen) zu einem niedergelassenen Frauenarzt.
2. Es gibt in der Literatur keine Anhalte dafür, dass es regionale Verteilungsunterschiede gibt (z.B. durch Umwelteinflüsse).
3. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass pro Jahr in den vergangenen zehn Jahren systematisch unterschiedliche Anzahlen erkannt wurden (z.B. bundesweit kein systematisiertes Prinzip, um Diagnosestellung zu „pushen“, im Sinne einer gezielten Untersuchung auf MRKHS bei allen Mädchen).<sup>5</sup>
4. Es wird vorausgesetzt, dass die Betroffenen in Baden-Württemberg Tübingen als Zentralisierungsstelle und am nächsten gelegene spezialisierte Klinik für MRKHS aufsuchen (siehe Punkt 2.2.2).
5. Der Anteil der betroffenen Neugeborenen ist über die Zeit ungefähr konstant. (Schwangerschaften werden i.d.R. nicht vorzeitig abgebrochen, da MRKHS bei Vorsorgeuntersuchungen nicht detektiert wird.)
6. Betroffene Frauen haben dieselbe Lebenserwartung wie nicht-betroffene.

### **Veröffentlichung mit Fragebogen in DER FRAUENARZT**

Bei dem MRKH-Syndrom handelt es sich um ein Krankheitsbild, das bei vielen Ärzten, teils auch Frauenärzten unbekannt ist und über das in der Ärzteschaft allgemein aufgrund seiner Seltenheit eher wenig Wissen vorliegt. Um die Aufmerksamkeit darauf zu lenken und die Sensibilität der Frauenärzte gegenüber dem MRKH-Syndrom zu steigern, wurde im März 2016 ein Artikel

---

<sup>5</sup> Ausnahme: seit 2008 setzt sich das ZSGF Tübingen deutschlandweit aktiv für eine „Bewusstseins“-Bildung bzgl. MRKHS und eine ärztliche Aufklärung in Form von Fortbildungen zu dieser Erkrankung ein.



## 2 Material und Methoden

über das Syndrom in der Zeitschrift DER FRAUENARZT, dem offiziellen Organ des Berufsverbands der Frauenärzte e.V. (BVF) (48) sowie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) (21), veröffentlicht. Im Anhang an diesen Artikel befand sich der Fragebogen mit der Bitte um Rücksendung in ausgefüllter Form, wahlweise per Post oder per Fax (Arztfragebogen ist im Anhang beigefügt).

DER FRAUENARZT erscheint monatlich mit einer verbreiteten Auflage von über 19 000 Exemplaren und ist für Mitglieder des BVFs und der DGGG kostenlos. Deutschlandweit stellt DER FRAUENARZT die von Gynäkologen in Praxis und Klinik am meisten gelesene gynäkologische Fachzeitschrift dar und rangiert in der Bedeutung direkt hinter dem Deutschen Ärzteblatt (49).

Durch den Artikel über MRKHS und den Verweis auf das ZSFG am Universitätsklinikum Tübingen im Zusammenhang mit dieser Studie wurde auf eine insgesamt höhere Rücklaufquote der Befragung abgezielt.

### **Arztfragebogen**

Um die Bereitschaft der Ärzte, den Fragebogen auszufüllen und zurück zu senden, zu steigern, wurde der Fragebogen auf nur eine Seite mit sechs Fragen begrenzt und ein plakativer Charakter für das Anschreiben gewählt. Der Artikel mit Einführung in das Thema, Informationen über das MRKH-Syndrom, die Studie und die Zielsetzung, sollte das Interesse der Leser wecken und ihnen die Relevanz der Teilnahme an der Befragung deutlich machen.

Hauptziel war das Erfragen der im Jahr 2015 bei den niedergelassenen Gynäkologen neu-diagnostizierten Fälle von MRKHS. Es wurde darauf hingewiesen, dass dazu auch die ex domo diagnostizierten Fälle zählen, die mit Verdacht auf MRKH-Syndrom in eine Klinik weiterüberwiesen wurden, so dass die Diagnose durch ein in der Klinik mögliches Uro-MRT, einer Chromosomenanalyse und gegebenenfalls einer Laparoskopie (LSK) bestätigt werden kann (siehe Punkt 1.2.4). Der Fragebogen beinhaltete folgende Fragen:

## 2 Material und Methoden

1. Wie viele MRKHS-Fälle wurden im Jahr 2015 von Ihnen in Ihrer Praxis neu-diagnostiziert? (Auch Verdachtsdiagnose MRKHS nennen, wenn die Diagnose im Nachhinein von außerhalb bestätigt wurde.)
2. Wie viele Fälle von MRKHS kommen durchschnittlich im Jahr in Ihre Praxis?
3. Wie alt waren die Betroffenen jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?
4. Weist die Patientin Ihrem Wissen nach einen Migrationshintergrund auf?
5. Handelt es sich um eine Patientin für die Screening-Warteliste zur Uterustransplantation?
6. In welchem Bundesland ist Ihre Praxis ansässig?

Frage 3 und 4 wurden dabei mithilfe einer Tabelle dargestellt, damit auch Mehrfachmeldungen für das Jahr 2015 abgedeckt werden konnten.

Frage 5 wurde unabhängig von den Fragestellungen der vorliegenden Arbeit eingearbeitet, mit dem Ziel das deutschlandweit erfolgte Anschreiben zu nutzen, um möglichst großflächig Frauen mit MRKHS über deren behandelnde Gynäkologen zu erreichen und so auf die Möglichkeit der Uterustransplantation am Universitätsklinikum Tübingen aufmerksam zu machen.

Um eine höhere Rücklaufquote zu erreichen, wurde vier Wochen nach Erscheinen des Artikels noch ein nachfassendes Fax mit einem modifizierten Arztfragebogen (im Anhang beigelegt) und einer nochmaligen kurzen Beschreibung der Studie an die einzelnen Praxen gesandt. Der Versand des Rundfaxes wurde mithilfe des Online-Anbieters *simple-fax* am 21. April 2016 durchgeführt. Die Liste mit den Faxnummern wurde dabei ausschließlich von den öffentlich zugänglichen Seiten der Kassenärztlichen Bundesvereinigungen unter der Rubrik Arztsuche zusammengestellt. In Einzelfällen wurden Faxnummern mithilfe der angegebenen Daten auf den öffentlichen Homepages der niedergelassenen Ärzte ergänzt. Bei diesem Vorgehen wurde die

## 2 Material und Methoden

Einhaltung des Datenschutzes berücksichtigt. Mit dem Rundfax konnten nochmals 7659 niedergelassene Frauenärzte erreicht werden.

Um Doppelerfassungen zu vermeiden wurde sowohl in dem Artikel als auch in dem nachfassenden Fax darauf hingewiesen, dass im Falle einer bereits erfolgten Rücksendung des heraustrennbaren Fragebogens aus DER FRAUENARZT das zusätzliche Ausfüllen des Rückfaxes nicht notwendig sei.

Im Fragebogen ist deutlich formuliert, dass nur die neu-diagnostizierten Fälle im Jahr 2015 interessieren. Vereinzelt haben die Ärzte auch zuvor diagnostizierte MRKHS-Fälle gemeldet, jedoch mit handschriftlichem Vermerk, in welchem Jahr die Diagnose erfolgt war. Diese wurden in der Auswertung nicht mitberücksichtigt.

### **2.2.2 MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen (B)**

Um die Inzidenz, die sich im Rahmen der Datenerhebung mittels der deutschlandweiten Befragung ergab, gegenüber einem Vergleichswert abzuwägen und daraus Hinweise auf die Übertragbarkeit auf die Gesamtbevölkerung zu erhalten, erfolgte parallel eine regionale Datenauswertung in Baden-Württemberg. Die Daten basieren auf den Patientenbögen, die in der Universitätsfrauenklinik Tübingen seit 2008 von den am ZSGF Tübingen behandelten MRKHS-Betroffenen während ihres Krankenhausaufenthalts erhoben werden, mit dem Ziel, mehr Informationen über Frauen mit MRKHS und Hinweise zur Ätiologie und Genetik zu erfassen und zusammenzuführen (Studie zur Ursachenforschung Ethikantrag Nr.28/2008BO1). Dabei wurden die jährlich neu-diagnostizierten Fälle von MRKHS mit Wohnsitz in Baden-Württemberg analysiert und mithilfe der Bevölkerungs- und Geburtsstatistiken von Baden-Württemberg eine Inzidenz berechnet.

## 2 Material und Methoden

Zunächst erfolgte ein Clearing der Daten in den MRKHS-Patientenbögen des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen (n= 511), die vollständig zusammengetragen wurden: Im ersten Schritt wurden die Fälle aussortiert, die zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthaltes an der Universitätsfrauenklinik Tübingen nicht in Baden-Württemberg wohnhaft waren oder bei denen der Wohnort nicht sicher herauszufinden war (n= 327). In einem zweiten Schritt wurden die Patientinnen heraus genommen, bei denen die Diagnose nicht eindeutig MRKHS war, beziehungsweise die Genetik nicht 46,XX sondern abweichend davon auf eine Differentialdiagnose schließen ließ (n= 35), wie zum Beispiel das komplette Androgeninsensitivitätssyndrom (CAIS) mit 46,XY. Übrig blieben 149 Patientinnen mit MRKHS, die zwischen 2008 und 2015 am ZSGF Tübingen in der Universitätsfrauenklinik behandelt wurden und zu diesem Zeitpunkt ihren Wohnsitz in Baden-Württemberg hatten.

Die Patientenbögen ab dem Jahr 2008 wurden auf folgende Aspekte hin analysiert:

- Wie viel MRKHS-Patientinnen wurden pro Jahr im ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen behandelt?
- Wie alt waren sie zum Zeitpunkt ihrer Diagnosestellung, bzw. in welchem Jahr fand die Erstdiagnose statt?
- Wann fand der erste Frauenarztbesuch statt (Dauer bis Diagnose)?
- Aus welchen Bundesländern stammen die Frauen?
- Weisen die Betroffenen einen Migrationshintergrund auf?
- In welchem Jahr sind die Betroffenen jeweils geboren worden?
- Wie häufig sind weitere Fehlbildungen mit MRKHS assoziiert?

Anhand dieser Daten wurde für jedes Studienjahr die Anzahl der im jeweiligen Jahr neu-diagnostizierten Fälle von Betroffenen mit MRKHS ermittelt, die zu diesem Zeitpunkt ihren aktuellen Wohnsitz in Baden-Württemberg hatten.

### **Tübinger MRKHS-Kollektiv: Auswahl der untersuchten Diagnosejahre**

Laut einer Arbeit von 2012 [Bungartz (15)] lassen sich die Betroffenen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen im Durchschnitt mit 20,2 Jahren operieren (Median 18,1 Jahre), die aus Baden-Württemberg stammenden Frauen sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Schnitt 16,5 Jahre alt (Median 16 Jahre). Die Patientenbögen werden von den Betroffenen in der Regel erst während des Klinikaufenthalts im Rahmen der OP ausgefüllt. Zwischen der Erfassung der betroffenen Frauen mithilfe dieser Patientenbögen und dem Diagnosejahr liegen somit im Schnitt zwei Jahre. Das bedeutet, dass die Patientenbögen, die erst im Laufe des Jahres 2008 konzipiert wurden und seitdem an die vorstelligen MRKHS-Patientinnen ausgeteilt werden, im Mittel nur Patientinnen erfasst haben, die 2006 (im Alter von 16 Jahren) ihre Diagnose erfahren haben. Die aktuellsten Patientenbögen aus dem Jahr 2015 erfassen im Mittel die Frauen, die 2013 ihre Diagnose erfahren haben. Aus diesem Grund sind - unter der Voraussetzung, dass die betroffenen Frauen im Mittel mit 16 Jahren ihre Diagnose erfahren - für die Berechnung der Inzidenz vor allem die Diagnosejahre ab 2006 relevant.

## 2 Material und Methoden

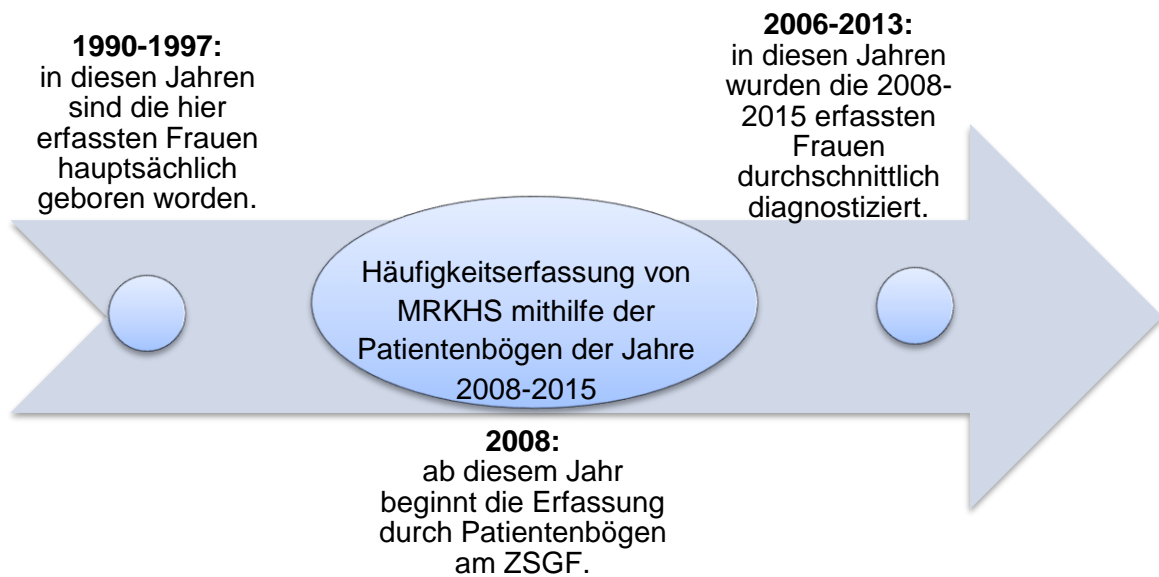


Abbildung 9 Häufigkeitserfassung auf Basis der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen

Die Häufigkeit von MRKHS auf Basis der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF am Universitätsklinikum Tübingen wurde somit mithilfe der Anzahl der neu-diagnostizierten Fälle in den Jahren 2007 bis 2013<sup>6</sup> berechnet.

Diese Zahl wurde mit den jeweiligen Geburtenraten in Baden-Württemberg sowie den Bevölkerungsstatistiken ins Verhältnis gesetzt.

---

<sup>6</sup> Da im Jahr 2008 erst mit der Erfassung der MRKHS-Fälle und der Verteilung von Fragebögen an der Universitätsfrauenklinik Tübingen begonnen wurde, und daher eine vollständige Erfassung der MRKHS-Fälle in diesem Jahr mit Unsicherheiten verbunden ist, wurde in vorliegender Studie erst ab dem Jahr 2009 (entspricht dem Diagnosejahr 2007) gerechnet.

### 2.2.3 Krankenhausstatistiken (C)

Das statistische Bundesamt erfasst Diagnosedaten (ICD10-GM-Schlüssel) sowie Daten zu Operationen und Prozeduren (OPS-Daten) der vollstationär behandelten Patienten der Krankenhäuser in Deutschland. Einen eigenen Diagnoseschlüssel hat das MRKH-Syndrom nicht, daher wird es laut dem offiziellen ICD10-GM Verzeichnis von 2014 unter *Sonstige angeborene Fehlbildungen des Cervix und Uterus* (Q51.8) oder nach der Orphanet-Datenbank unter *Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane* (Q52.8) gelistet. Typische Differenzialdiagnosen von MRKHS, wie zum Beispiel CAIS und Hymenalatresie, haben jeweils eigene Diagnoseschlüssel, und werden nicht unter Q51.8 und Q52.8 mit aufgeführt. Die Neovagina-Operation wird der Prozedur *Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina* (OPS 5-705.1 bis 5-705.5) zugeordnet, wobei die Anlage einer Neovagina im Rahmen einer Geschlechtsumwandlung eine eigene Codierung hat (5-705.6) und somit nicht unter den hier ausgewerteten Häufigkeitsangaben miterfasst wird.

Erfasst wurden in der vorliegenden Untersuchung alle Patientinnen, bzw. Fälle, die in den Jahren 2011 bis 2014 vollstationär an einer deutschen Klinik unter der Hauptdiagnose Q51.8 oder Q52.8 behandelt wurden, und die zum Zeitpunkt des Krankenhausaufenthalts zwischen 0 und 25 Jahren alt waren. Da dieser Diagnoseschlüssel ausschließlich die weibliche Bevölkerung betrifft, musste das Geschlecht nicht gesondert berücksichtigt werden.

In einem zweiten Verfahren wurden alle vollstationären Patientinnen unter der oben genannten Diagnose, unabhängig vom Alter, herangezogen und basierend auf Daten und Auswertungen aus der Arbeit von Hölting (50) mit einem Umrechnungsfaktor bewertet (siehe Punkt 3.3.1), um auf die tatsächliche Anzahl von MRKHS-Fällen schließen zu können.

Die Informationen über die Häufigkeit dieser gestellten Diagnosen bzw. durchgeführten Prozeduren pro Jahr wurden unter folgender Annahme als relevant für diese Arbeit eingestuft:

## 2 Material und Methoden

Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Frauen,

- die im Alter zwischen 0-25 Jahren die Diagnose Q51.8 und Q52.8 gestellt bekommen und
- bei denen im Alter von 15-29 Jahren die Prozedur 5-705.0 bis 5-705.5 im Sinne einer Neovagina-Anlage durchgeführt wurde,

zum Großteil um Patientinnen mit MRKHS handelt, oder anders gesagt, dass die geschätzte Häufigkeit mit den genannten Diagnose- und Prozeduren-Fällen pro Jahr in dieser speziellen Altersgruppe annähernd vollständig die MRKHS-Patientinnen pro Jahr (mit)erfasst und daher (abgesehen von der Ungenauigkeit der Schätzung) in diesem Sinne eine untere Schranke für die Häufigkeit dieser Fehlbildung aufzeigt.

Folgende Informationen können jeweils für die Jahre 2011-2014 auf Grundlage dieser Überlegungen aus den Krankenhausstatistiken extrahiert werden:

1. Wie viele neu-diagnostizierte Fälle von MRKHS (Q51.8 und Q52.8) gibt es deutschlandweit pro Jahr (auf Basis der vollstationären Aufnahmen bzw. der operierten Fälle pro Jahr)?
2. Wie viele Fälle werden bereits im Geburtsmonat diagnostiziert?
3. In welchen Altersgruppen werden Q51.8 und Q52.8 am häufigsten diagnostiziert?
4. Wie viele Neovagina-Operationen gibt es insgesamt pro Jahr in Deutschland?



## 2 Material und Methoden

### **2.2.4 Datenschutz**

Für die Gewährleistung des Datenschutzes und ethischer Prinzipien wurde auf eine personenbezogene Datenerhebung verzichtet. Es wurden somit weder Namen noch Geburtsdaten oder Anschriften der MRKHS-Patientinnen erfragt, sodass eine Zurückverfolgung auf die Identität der Patientinnen ausgeschlossen werden kann.

### **2.3 Zeitlicher Ablauf bei der dreigeteilten Datenerfassung 2014 bis 2016**

Im Oktober 2014 und im Dezember 2015 erfolgten zwei voneinander unabhängige systematische Literaturrecherchen (siehe Punkt 2.1). Daneben wurde, nach einer Beratung durch den Lehrstuhl für Wirtschafts- und Sozialstatistik der Universität Trier, ein Modell zur Datenerhebung für die Inzidenz von MRKHS für das Jahr 2015 entwickelt.

Im Sommer 2014 wurde der Artikel für den FRAUENARZT, sowie ein Fragebogen erarbeitet. Parallel wurde eine tabellarische Zusammenführung der Informationen erstellt, die aus den MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen herausgefiltert und später ausgewertet wurden.

Nachdem im März 2016 in der 3. Ausgabe des Jahres der Fachzeitschrift DER FRAUENARZT der Artikel „*Genitale Fehlbildungen: so häufig, wie verkannt*“, sowie der Fragebogen über das MRKH-Syndrom erschienen war, erfolgte vier Wochen später der Versand eines nachfassenden Faxes zusammen mit dem Fragebogen, um die Rücklaufquote zu erhöhen.

Zwischen den Monaten Januar und März 2016 wurden systematisch die jeweiligen Daten aus den Patientenbögen der am ZSGF Tübingen behandelten MRKHS-Betroffenen extrahiert.

Ab April 2016 wurden die gesammelten Daten ausgewertet, analysiert und anschließend einem Vergleich zugeführt.

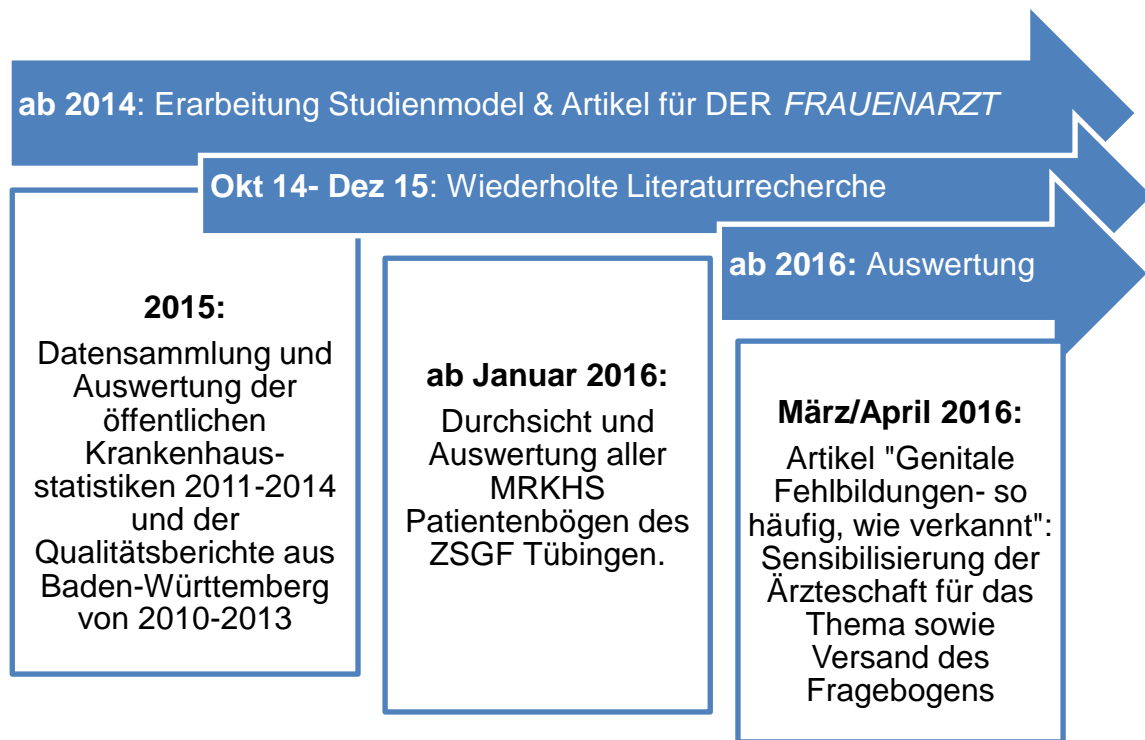


Abbildung 10 Darstellung zum zeitlichen Ablauf der Untersuchung

### 2.4 Statistische Methoden

Die Datenerfassung und Archivierung erfolgte mithilfe dreier voneinander unabhängiger Excel-Dateien: eine für die Erfassung der Daten aus der Primärdatenerhebung mittels Arztfragebögen, eine für die Daten aus den MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen, und eine für die Zusammenstellung der Diagnosedaten aus den Krankenhausstatistiken. Für die statistische Auswertung wurden die entsprechenden Daten in SPSS übertragen. Die graphischen Darstellungen zur deskriptiven Statistik wurden in Form von Säulen- und Kreisdiagrammen abgebildet. Es wurde Median, Mittelwert, Spannweite, Standardabweichung und Anzahl der Fälle, beziehungsweise der prozentuale Anteil, errechnet.

Die Erarbeitung der Bestandteile des Studienplans für die vorliegende Arbeit orientiert sich an den vom Robert-Koch-Institut empfohlenen Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) von 1999, die von der Arbeitsgruppe Epidemiologische Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (DAE) erstellt worden sind (50).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Bundesweite Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen

#### 3.1.1 Rücklaufquote

In Deutschland gibt es 7178 gynäkologische Praxen (Einzel- und Gemeinschaftspraxen, Stand 2011) (51), mit knapp 10 000 Praxisinhabern (52). Insgesamt wurden 7657 Faxe erfolgreich verschickt, da Gemeinschaftspraxen zum Teil unter verschiedenen Ärzten mehrfach im öffentlichen Arztregister, das für die Sammlung der Faxadressen verwendet wurde, auftauchten. Es wird davon ausgegangen, dass in Einzel- und Gemeinschaftspraxen, mit gegebenenfalls weiteren angestellten Ärzten, trotz teilweise mehrfachen Zusendungen der Fachzeitschrift DER FRAUENARZT pro Praxis (für jeden einzelnen Arzt eine Ausgabe), *ein* Fragebogen pro Praxis ausgefüllt zurückgesandt wurde.

Von 7178 Praxen ausgehend, entspricht die Rücklaufquote bei insgesamt 1005 eingegangenen Fragebögen 14,0 % (53).

Aus nicht eruierbaren Gründen konnten die Praxen in Sachsen-Anhalt durch das nachfassende Fax nicht erreicht werden. Ursachen hierfür könnten Fehler bei der Übertragung der Faxnummern aus den öffentlich zugänglichen Arztregistern der KBV in die Excel-Tabelle, oder aber technische Fehler beim Versand der Faxe an die Empfänger sein.

Unter den 1005 gynäkologischen Praxen, die den Fragebogen ausgefüllt zurücksandten (Responder), meldeten insgesamt 63 Praxen einen neu-diagnostizierten MRKHS-Fall für das Jahr 2015. Das entspricht einem Anteil von 0,9 % (63/ 7178) der gynäkologischen Praxen in Deutschland, die 2015 eine Frau mit neu-diagnostiziertem MRKH-Syndrom meldeten. Von den 1005 zurückgesandten Fragebögen erfolgten 992 Antworten auf das nachfassende Fax und nur 13 direkt auf den Fragebogen des Artikels.

### 3 Ergebnisse

Tabelle 4 Rücklaufquote zur Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen

Bundesland (BL)	Versandte Faxe pro BL	Empfangene Faxe pro BL	Rücklaufquote pro BL	Gemeldete Fälle 2015 pro BL	Meldungsbasierte Inzidenz***
Baden-Württemberg	998	193	19,3 %	11	
Bayern	1248	172	13,7 %	8	
Berlin	459	54	11,7 %	0	
Brandenburg	231	47	20,3 %	4	
Bremen	118	13	11,0 %	0	
Hamburg	232	19	8,1 %	0	
Hessen	682	63	9,2 %	6	
Mecklenburg-Vorpommern	178	26	14,6 %	0	
Niedersachsen	906	87	9,6 %	10	
Nordrhein-Westfalen	1084	106	9,7 %	10	
Rheinland-Pfalz	491	63	12,8 %	5	
Saarland	105	8	7,6 %	0	
Sachsen	504	67	13,2 %	4	
Sachsen-Anhalt	5	-	-	0	
Schleswig-Holstein	236	31	13,1 %	1	
Thüringen	180	31	17,2 %	3	
Ohne Angabe	-	25	-	1	
<b>GESAMT</b> korrigiert für Anzahl Praxen	<b>7.178*</b>	<b>1005</b>	<b>14,0 %**</b>	<b>63</b>	<b>1:5.564</b>

\* Anzahl der Praxen in Deutschland. Lag der Fall vor, dass mehrere Ärzte in einer Praxis tätig waren, wurden diese Praxen gegebenenfalls mehrfach angeschrieben [pro Arzt ein Fragebogen (siehe Punkt 3.1.1)]

\*\* Da hier von der Gesamtanzahl an gynäkologischen Praxen in Deutschland (100%) ausgegangen wird, die Praxen in Sachsen-Anhalt per Fax jedoch nicht erreicht worden sind, liegt die tatsächliche Rücklaufquote pro BL eher höher (siehe Punkt 3.1.1).

\*\*\* geschätzter unterer Wert der Inzidenz pro BL= gemeldete Fälle pro Bundesland/ weibliche Neugeborene pro Bundesland

### 3 Ergebnisse

Insgesamt meldeten 7 niedergelassene Frauenärzte, dass eine Patientin für die Screening-Warteliste zur Uterustransplantation in Tübingen zur Verfügung stehen würde.

Die Ergebnisse zum Alter bei Diagnosestellung der gemeldeten Fälle werden unter Punkt 3.4.2 dargestellt.

#### **3.1.2 Inzidenz**

Da aufgrund der unvollständigen Rücklaufquote von 14,0 % die tatsächliche Häufigkeit von MRKHS pro Jahr vermutlich höher liegt, als bei den auf diesem Weg detektierten 63 Fälle für 2015, werden folgende Berechnungen ausschließlich als geschätzter unterer Wert der tatsächlichen Inzidenz betrachtet. Die Inzidenz wurde mit der Anzahl der weiblichen Neugeborenen in Deutschland im Jahr 2015 berechnet (359 097) abzüglich den weiblichen Neugeborenen aus Sachsen-Anhalt (8 574), da dieses Bundesland bei dieser deutschlandweiten Befragung nicht erreicht werden konnte (siehe Punkt 3.1).

Wird die Anzahl der weiblichen Neugeborenen durch die Anzahl der gemeldeten Fälle 2015 geteilt, tritt das MRKHS-Syndrom pro Jahr bei mindestens 1:5.564 weiblichen Neugeborenen auf.

## 3 Ergebnisse

### 3.1.3 Räumliche Verteilung

Die 1005 gynäkologischen Praxen, die durch das Zurücksenden des Fragebogens auf die deutschlandweite Umfrage geantwortet haben, gaben in 980 Fällen den Sitz ihrer Praxis an. Durch diese Information konnte die Verteilung sowohl insgesamt der Responder (n= 1005), als auch speziell der 2015 neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle (n= 63) anteilig auf die einzelnen Bundesländer dargestellt werden.

Die meisten Rückmeldungen kamen aus Baden-Württemberg mit n= 193, dicht gefolgt von Bayern mit n= 172 (wobei im Verhältnis zu der jeweiligen Anzahl der versandten Faxe die höchste *relative* Rücklaufquote aus Brandenburg kam). Mit 17,5 % (n=11) wurden in Baden-Württemberg 2015 die meisten Fälle von MRKHS neu-diagnostiziert.



### 3 Ergebnisse

Tabelle 5 Räumliche Verteilung der Responder und der neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle anteilig auf die Bundesländer (Basis: Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen)

Bundesland	Responder pro Bundesland (BL)			
	an den insgesamt eingegangenen Rückmeldungen (n= 1005)		an den insgesamt gemeldeten neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle 2015 (n= 63)	
	Anzahl	Prozentualer Anteil	Anzahl	Prozentualer Anteil
Baden-Württemberg	193	19,2 %	11	17,5 %
Bayern	172	17,1 %	8	12,7 %
Berlin	54	5,4 %	0	0,0 %
Brandenburg	47	4,7 %	4	6,3 %
Bremen	13	1,3 %	0	0,0 %
Hamburg	19	1,9 %	0	0,0 %
Hessen	63	6,3 %	6	9,5 %
Mecklenburg-Vorpommern	26	2,6 %	0	0,0 %
Niedersachsen	87	8,7 %	10	15,9 %
Nordrhein-Westfalen	106	10,5 %	10	15,9 %
Rheinland-Pfalz	63	6,3 %	5	7,9 %
Saarland	8	0,8 %	0	0,0 %
Sachsen	67	6,7 %	4	6,3 %
Sachsen-Anhalt	0	0,0 %	0	0,0 %
Schleswig-Holstein	31	3,1 %	1	1,6 %
Thüringen	31	3,1 %	3	4,8 %
Keine Angabe	25	2,5 %	1	1,6 %
<b>Gesamt</b>	<b>1005</b>	<b>100 %</b>	<b>63</b>	<b>100 %</b>

### 3 Ergebnisse

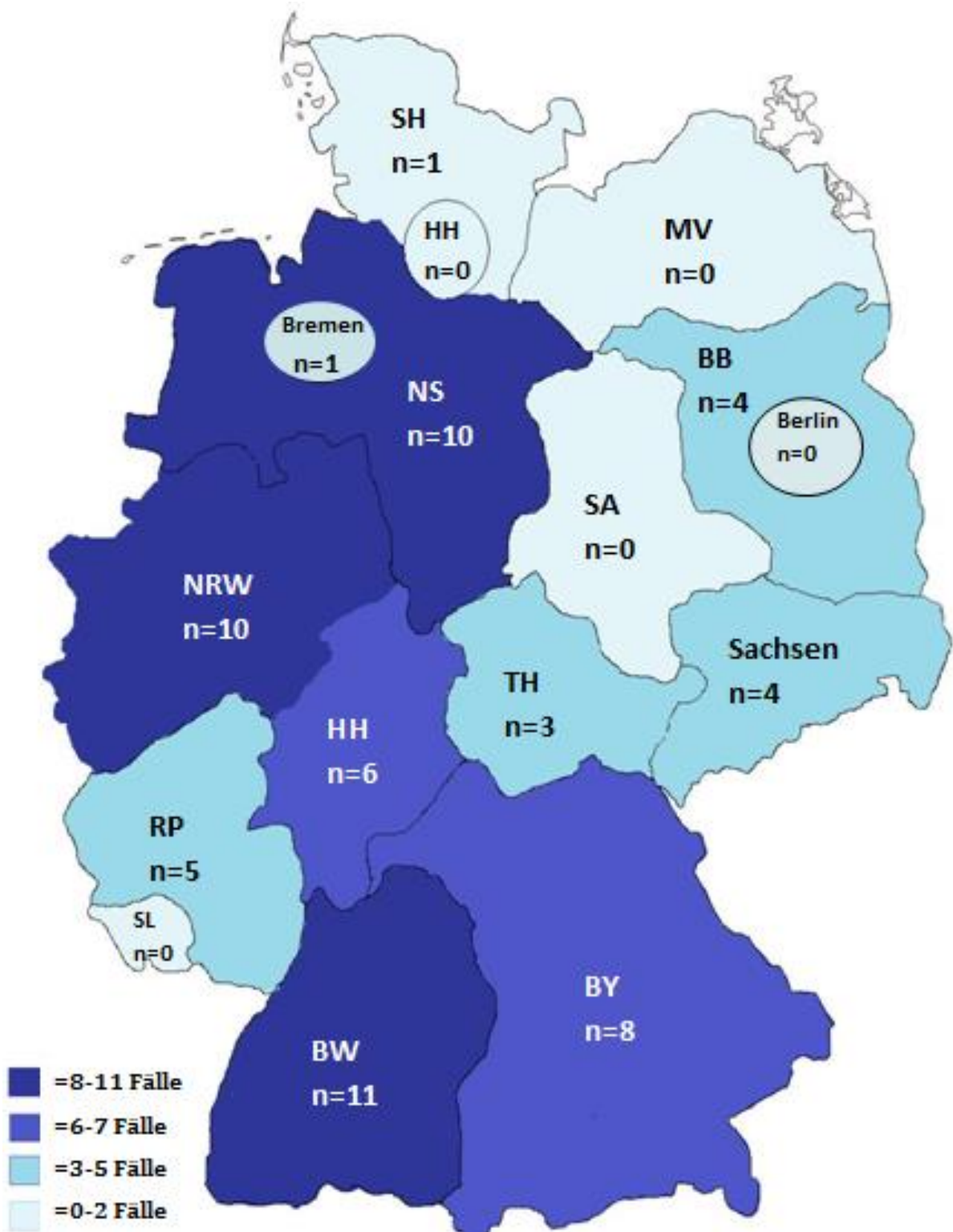


Abbildung 11 Räumliche Verteilung der gemeldeten neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle 2015 im Bundesgebiet auf Basis der deutschlandweiten Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen

### 3 Ergebnisse

#### 3.1.4 Durchschnittliches Alter der MRKHS-Betroffenen bei Diagnosestellung

Die Erhebung des Alters bei Diagnosestellung wurde mithilfe des Fragebogens durch Unterteilung in Altersgruppen vorgenommen. Einige Frauenärzte machten bei dieser Frage zusätzliche Angaben zu Patientinnen, die sie in ihrer Praxis betreuen, obwohl die Diagnose vor oder nach 2015 erfolgt ist. Daher werden im Folgenden zwei Gruppen unterschieden: Diagnosealter ausschließlich von im Jahr 2015 diagnostizierten MRKHS-Betroffenen und Diagnosealter insgesamt von den deutschlandweit gemeldeten MRKHS-Patientinnen, also auch solchen, die zusätzlich von den Frauenärzten angegeben wurden:

Tabelle 6 Alter bei Diagnosestellung der gemeldeten MRKHS-Fälle auf Basis der Primärdatenerhebung mittels Arztfragebogen 2015

	Alter bei Diagnose <10 Jahre	Alter bei Diagnose 10-13 Jahre	Alter bei Diagnose 14-17 Jahre	Alter bei Diagnose ≥18 Jahre	Keine Angabe
2015 neu-diagnostizierte Betroffene n= 63	5	3	26	28	1
Insgesamt gemeldete Betroffene n= 90	6	4	44	35	1

Nach diesen von den niedergelassenen Frauenärzten getroffenen Angaben waren 44,4 % (n= 28) von den 2015 neu-diagnostizierten Betroffenen bei Diagnosestellung bereits 18 Jahre oder älter, 41,2 % (n= 26) waren 14 bis 17 Jahre alt und nur 12,6 % (n= 8) waren jünger als 14. Werden noch die Fälle mit

### 3 Ergebnisse

eingerechnet, die gemeldet wurden, obwohl sie vor oder nach 2015 diagnostiziert wurden (n= 90), war der Großteil der Betroffenen mit 49,4 % (n= 44) 14 bis 17 Jahre alt und nur 39,3 % (n= 35) 18 Jahre oder älter.

#### 3.1.5 Anteil der Betroffenen mit Migrationshintergrund

Insgesamt gaben die Frauenärzte in 14 Fällen an, dass nach ihrem Wissen ein Migrationshintergrund bei den Betroffenen vorliegt. Das entspricht 22,2 %. Das statistische Bundesamt gibt an, dass von 41 245 000 in Deutschland lebenden Frauen 8 159 000 (19,8 %) einen Migrationshintergrund aufweisen (Stand 2014). Somit ist der Anteil an Frauen mit Migrationshintergrund in der deutschen Gesamtbevölkerung vergleichbar mit dem Anteil in der Gruppe der von den niedergelassenen Gynäkologen gemeldeten Frauen mit MRKHS. Folgende Ethnizitäten wurden angegeben:

Tabelle 7 MRKHS-Betroffene mit Migrationshintergrund - Herkunftsländer

Herkunft der Betroffenen	Anzahl der Fälle
Tunesien	1
Georgien	1
Italien	1
Philippinen	1
Türkei	1
Griechenland	1
Thailand	1
Keine Angabe	7
<b>Gesamt</b>	<b>14</b>

### 3.2 Datenerhebung auf Basis der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen

Zur Untersuchung der MRKHS-Betroffenen wurden aus dem Gesamtkollektiv der am ZSGF erfassten Patientinnen (n= 511) alle Fälle mit anderem Karyotyp, wie etwa 46,XY und Wohnsitz außerhalb Baden-Württembergs, aussortiert. Daraus ergibt sich folgende Reduktion der Grundgesamtheit:

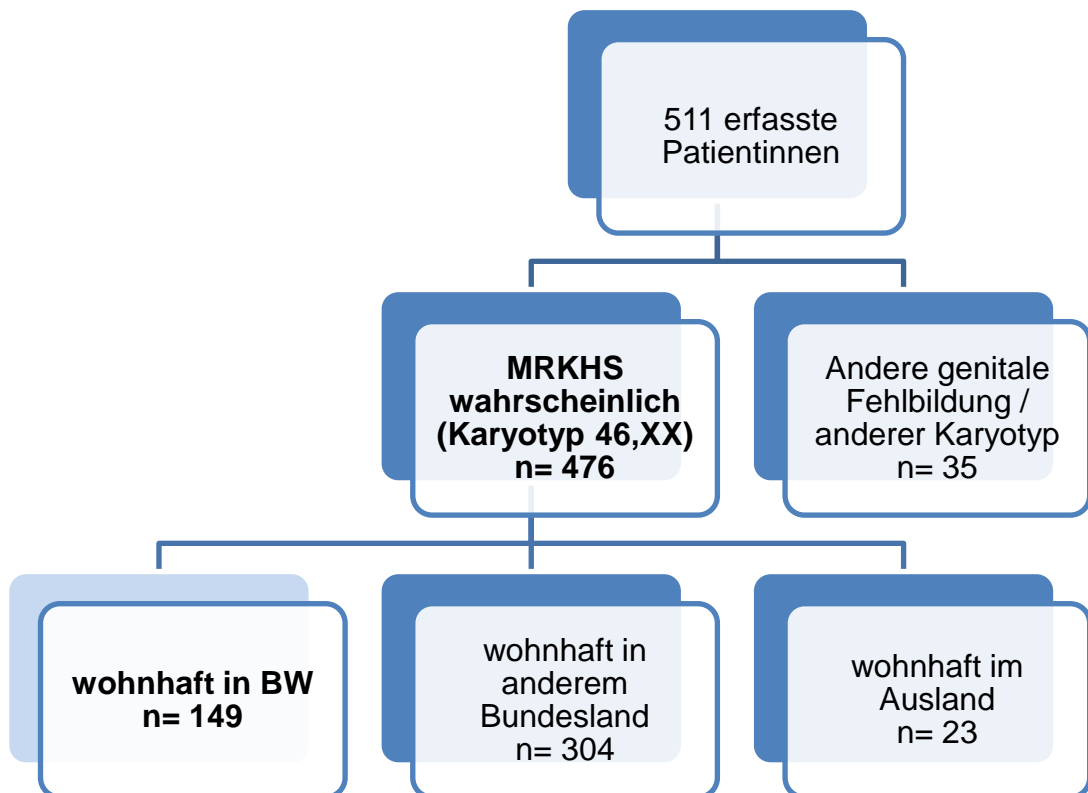


Abbildung 12 Untersuchte Studienpopulation

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.1 Daten zur Häufigkeit von MRKHS auf Basis der Diagnosestellungen pro Jahr am ZSGF Tübingen

Tabelle 8 Diagnosestellungen pro Jahr am ZSGF Tübingen von Betroffenen aus Baden-Württemberg (BW)

Jahr der Diagnosestellung	Insgesamt Neugeborene (BW)	Weibliche Neugeborene (BW)*	Neu-diagnostizierte Fälle am ZSGF aus BW	Inzidenz
2007	92 823	45 441	9	
2008	91 909	44 912	8	
2009	89 678	43 814	13	
2010	90 695	44 117	8	
2011	88 823	43 398	12	
2012	89 477	43 614	7	
2013	91 505	44 458	7	
<b>2007-2013</b>	<b>634 910</b>	<b>309 754</b>	<b>64</b>	<b>1:4.840</b>

Dargestellt ist die Inzidenz von MRKHS in den Jahren 2007 bis 2013 auf Basis der am ZSGF des Universitätsklinikums Tübingen neu-diagnostizierten und in Baden-Württemberg wohnhaften MRKHS-Fälle pro Jahr im Verhältnis zu allen weiblichen Neugeborenen in Baden-Württemberg.

\* Daten des Statistischen Landesamts Baden-Württembergs

Von den 149 in Baden-Württemberg wohnhaften MRKHS-Patientinnen des ZSGF sind 64 MRKHS-Fälle in den Jahren 2007 bis 2013 neu-diagnostiziert worden. Unter der Annahme, dass alle MRKHS-Betroffenen aus Baden-Württemberg sich am ZSGF Tübingen als nächstgelegenes Zentrum vorstellen, ergibt sich mit 309 754 weiblichen Neugeborenen in Baden-Württemberg in diesem Zeitraum eine Inzidenz von 1:4.840. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich einzelne Betroffene an einer anderen Klinik vorstellen, ist diese Schätzung ebenfalls möglicherweise als zu niedrig anzusehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.2 Verteilung der am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen auf die Bundesländer

Mit einem Anteil von 31 % (n= 149) kommen die meisten der in Tübingen vorstelligen MRKHS-Patientinnen (n= 476) aus dem Bundesland Baden-Württemberg. Die Betroffenen aus Bayern (n= 57) und Baden-Württemberg zusammen machen 43 % der MRKHS-Patientinnen in Tübingen aus. Mit 17 % hat Nordrhein-Westfalen den drittgrößten Anteil an MRKHS-Patientinnen, die sich in Tübingen behandeln lassen.

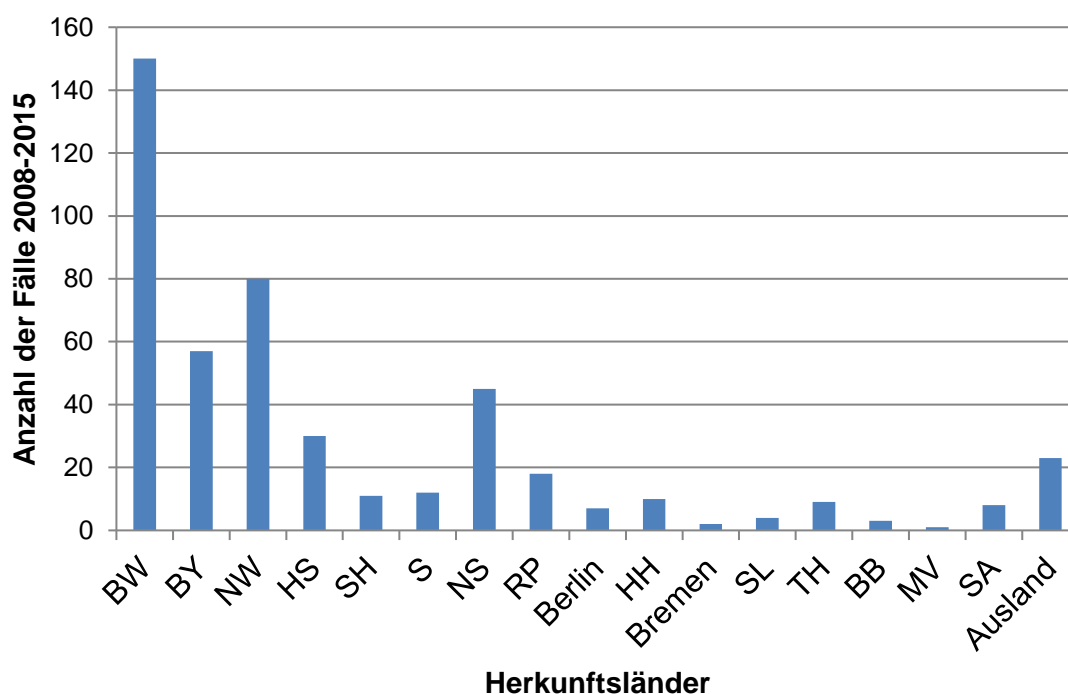


Abbildung 13 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Herkunftsländer

Dargestellt ist die Verteilung der in den Jahren 2008-2015 am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen (n= 476), nach ihrer Herkunft aus verschiedenen Bundesländern.

BW= Baden-Württemberg, BY= Bayern, NW= Nordrhein-Westfalen, HS= Hessen, SH= Schleswig-Holstein, S=Sachsen, NS= Niedersachsen, RP= Rheinland-Pfalz, HH= Hamburg, SL= Saarland, TH= Thüringen, BB= Brandenburg, MV= Mecklenburg-Vorpommern, SA= Sachsen-Anhalt

### 3 Ergebnisse

#### 3.2.3 Anteile der einzelnen MRKHS-Typen

Die Unterteilung von 476 MRKHS-Fällen in die Typen 1, 2 und MURCS erfolgte zum einen selektiv für die Gruppe der in Baden-Württemberg wohnhaften Betroffenen und zum anderen für alle in den Jahren 2008-2015 am ZSGF Tübingen behandelten MRKHS-Patientinnen, unabhängig vom Wohnort. Mit 57 % MRKHS Typ 1, 40 % MRKHS Typ 2 und 3 % MURCS gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

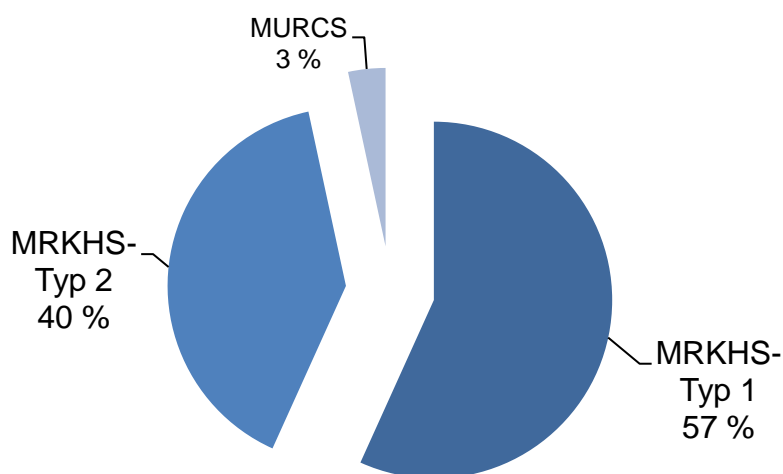


Abbildung 14 Tübinger MRKHS-Kollektiv (aus Baden-Württemberg): Anteile der MRKHS-Typen

Dargestellt sind die Anteile in Prozent der MRKHS-Typen 1, 2 und MURCS in der aus BW stammenden Patientinnengruppe, die zwischen 2008 und 2015 am ZSGF Tübingen behandelt wurden.



### 3 Ergebnisse

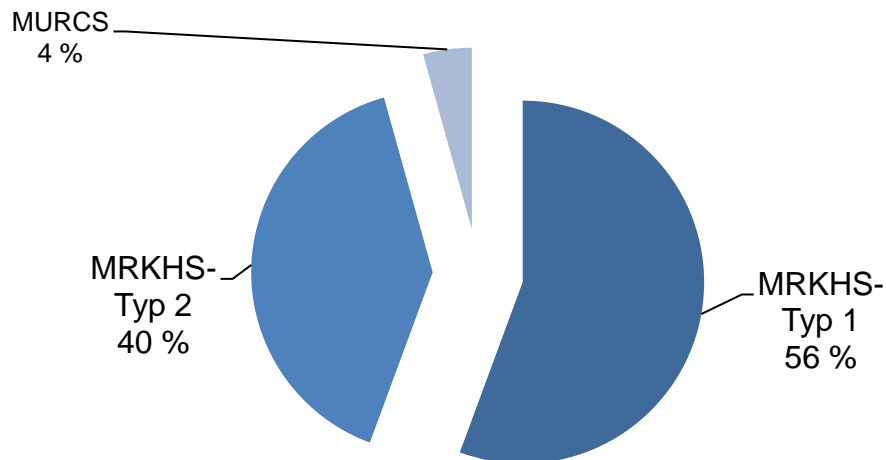


Abbildung 15 Tübinger MRKHS-Kollektiv (gesamt): Anteile der MRKHS-Typen

Dargestellt sind die Anteile in Prozent der MRKHS-Typen 1, 2 und MURCS in der aus Gesamtdeutschland stammenden Patientinnengruppe, die zwischen 2008 und 2015 am ZSGF Tübingen behandelt wurden

#### 3.2.4 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter bei Erstvorstellung

Insgesamt machten  $n=372$  Patientinnen eine Angabe zum Alter bei der Erstvorstellung beim Frauenarzt. Bei  $n=105$  Patientinnen konnten keine Angaben ermittelt werden. Der Mittelwert von 16,4 Jahren entspricht dabei annäherungsweise dem Median mit 16,5 Jahren (SD 1,95) (siehe Abb. 16).

### 3 Ergebnisse

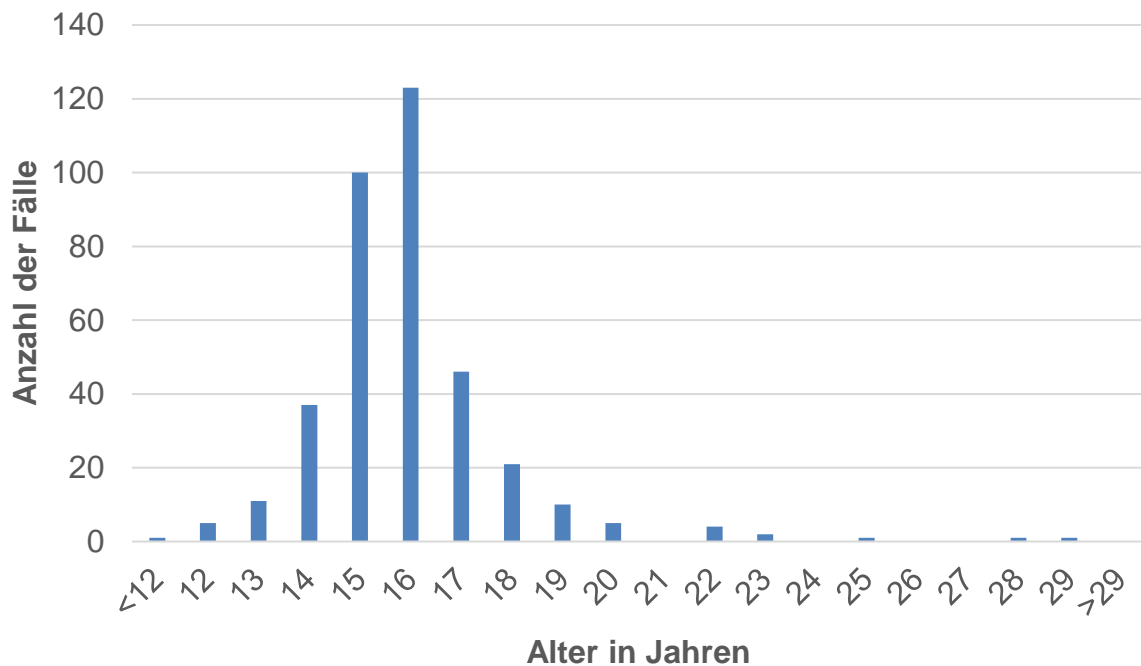


Abbildung 16 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter beim ersten Frauenarztbesuch

Dargestellt sind die Angaben zum Alter beim ersten Frauenarztbesuch der MRKHS-Patientinnen, die in den Jahren 2008 bis 2015 am ZSGF Tübingen behandelt wurden (n= 372).

#### 3.2.5 Tübinger MRKHS-Kollektiv: Alter bei Diagnosestellung

Von den 149 in Baden-Württemberg lebenden MRKHS-Patientinnen konnten bei n= 139 auf Grundlage der Patientenbögen das Alter bei Diagnosestellung bestimmt werden. Bei dieser Angabe handelt es sich um ein im Nachhinein von den Betroffenen selbst angegebenes Alter in ganzen Jahren ohne exaktes Datum. Befanden sich die Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zum Beispiel bereits im 17. Lebensjahr, wurde 16 als Alter angegeben. Um möglichst genau an das exakte Diagnosealter heranzukommen, wurden zu dem angegebenen Alter immer sechs Monate addiert, um dem tatsächlichen Alter, bezogen auf die Gesamtheit, möglichst nahe zu kommen. Die in Baden-Württemberg wohnhaften Betroffenen waren zum Zeitpunkt der

### 3 Ergebnisse

Diagnosestellung im Durchschnitt 17,2 Jahre alt, der Median liegt bei 16,5 Jahren (SD 3,3) vereinzelt werden MRKHS-Patientinnen aber auch erst deutlich verzögert diagnostiziert (siehe Abb. 17).

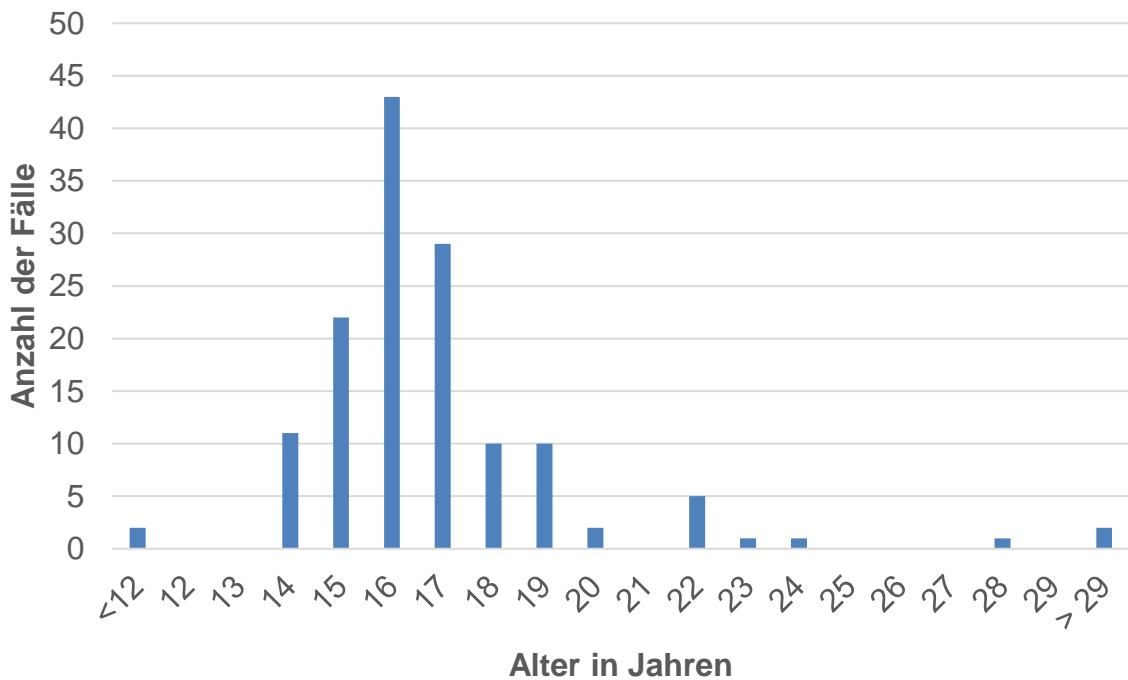


Abbildung 17 Tübinger MRKHS-Kollektiv (aus Baden-Württemberg): Alter bei Diagnosestellung

Dargestellt sind die Angaben zum Alter bei Diagnosestellung der aus BW stammenden Betroffenen, die in den Jahren 2008 bis 2015 am ZSGF Tübingen behandelt wurden (n= 139)

Von allen zwischen 2008 und 2015 in Tübingen vorstelligen MRKHS-Patientinnen (n= 476) konnten bei n= 53 keine Angaben bezüglich des Alters bei Diagnosestellung festgestellt werden. Gründe hierfür waren das Fehlen von Patientenbögen oder fehlende Angaben bezüglich des Alters bei Erstdiagnose. Bei den restlichen Betroffenen (n= 423) lag der Mittelwert bei 17,1 Jahren, der Median bei 16,5 Jahren (SD 3,1) (siehe Abb. 18).

### 3 Ergebnisse

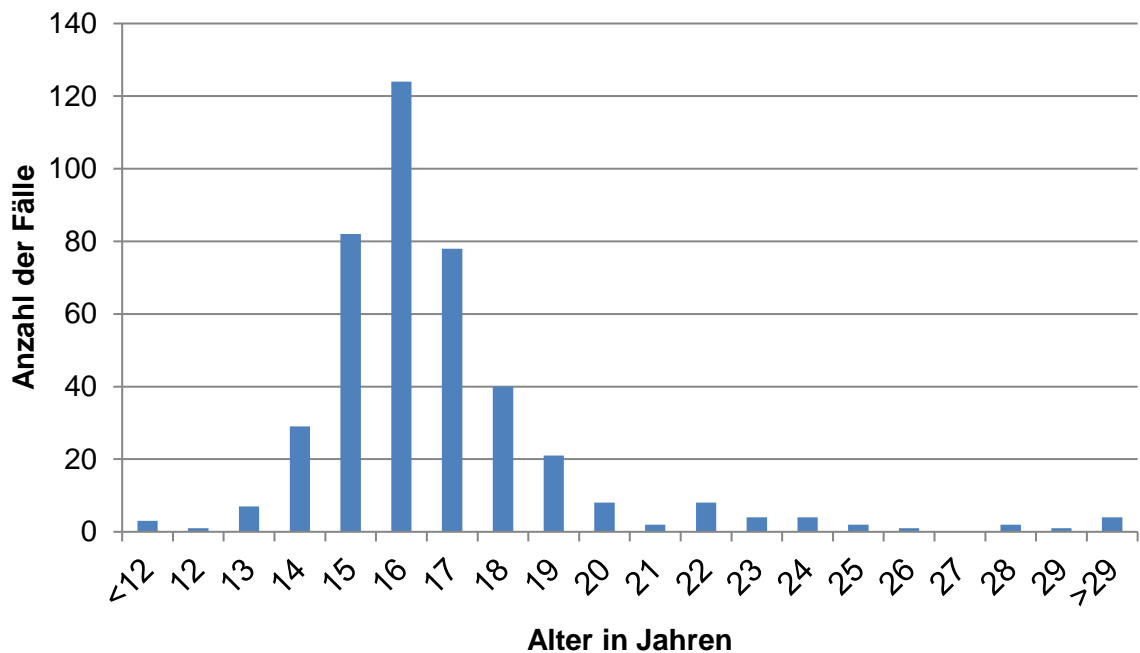


Abbildung 18 Tübinger MRKHS-Kollektiv (gesamt): Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Dargestellt sind die Angaben zum Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der 2008-2015 am ZSGF Tübingen behandelten MRKHS-Patientinnen (n= 423).

Zwischen dem durchschnittlichen Alter von 16,4 bei der Erstvorstellung beim Frauenarzt (n= 372) und 17,1 bei Diagnosestellung (n= 423) liegen 0,7 Jahre, was ungefähr acht Monaten entspricht. Wird nur der Median betrachtet, kann jeweils mit einem Median-Wert von MD= 16,5 keine Differenz zwischen Erstvorstellung und Diagnosedatum beobachtet werden. Wird das Alter der Patientinnen betrachtet, bekamen über 70 % der Betroffenen die Diagnose MRKHS innerhalb von einem Jahr nach Erstvorstellung beim Frauenarzt gestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.2.6 Anteil der Betroffenen mit Migrationshintergrund

Nur knapp Zweidrittel (n= 95) der in Baden-Württemberg wohnhaften Betroffenen (n=149) gaben Informationen über ihre Herkunft an. 27 (entspricht 28,4 %) weisen einen Migrationshintergrund auf, d.h. mindestens ein Elternteil stammt ursprünglich aus einem anderen Land.

Werden alle MRKHS-Patientinnen aus Tübingen betrachtet, die Angaben zur Herkunft machten (42,8 % aus dieser Gruppe machten Angaben zur Herkunft; n= 204) gab es 69 Betroffene mit Migrationshintergrund. Dies entspricht 33,8 %.

Da ein Großteil der Betroffenen jedoch keine Angaben zur eigenen Herkunft oder der der Eltern gemacht hat, ist die Aussagekraft dieser Angaben beschränkt.

### 3.2.7 Tübinger MRKHS-Kollektiv Stand 2012 und Stand 2016 im Vergleich

Die vorliegenden Berechnungen basieren zum Großteil auf den Daten der Patientenbögen des ZSGF, die von den MRKHS-Patientinnen selbst ausgefüllt wurden. Sowohl bei einer Arbeit aus der Universitätsfrauenklinik Tübingen von Bungartz (2012) (15), als auch bei der vorliegenden Arbeit wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung zu den Aspekten Alter bei erstem Frauenarztbesuch, Alter bei Diagnosestellung und Alter bei Neovagina-OP berechnet. In Tabelle 10 sind die hier vorgestellten Ergebnisse in Gegenüberstellung zu den Ergebnissen von Bungartz (2012) dargestellt, welche sich auf die in Tübingen behandelten Patientinnen mit MRKHS von 2008 bis 2010 beziehen (n= 183).

### 3 Ergebnisse

Tabelle 9 Charakteristika des Tübinger MRKHS-Kollektivs im Vergleich [Bungartz (2012) und vorliegende Arbeit]

Aspekte	Bungartz (2012)	Vorliegende Arbeit	Vorliegende Arbeit ohne überschneidende Daten
(Gesamt-)Kollektiv	n= 183	n= 511	
Studienjahre	2008-2010	2008-2015	2011-2015
Kollektiv	n= 177	n= 476	n= 299
Alter bei erstem Frauenarztbesuch	M= 16,3* (15,8) MD= 16,5* (16) SD= 1,7	M= 16,4 MD= 16,5 SD= 2,0	M= 16,6 MD= 16,5 SD= 2,1
Alter bei Diagnosestellung	M= 17,0* (16,5) MD= 16,5* (16) SD= 2,2	M= 17,2 MD= 16,5 SD= 3,04	M= 17,4 MD= 16,5 SD= 3,6
Alter bei Neovagina-Operation	M= 20,2 MD= 18,1 SD= 5,4 Spannweite= 14,5- 40,7	-	-
Assoziierte Fehlbildungen (gesamt)	101 (57,1 %)	210 (44,1 %)	122 (40,8 %)
Davon:			
-Nierenfehlbildungen	55 (31,1 %)	123 (25,8 %)	70 (23,4%)
-Leistenbruch	27 (15,3 %)	64 (13,4 %)	39 (13,0%)
-Skelettfehlbildungen	34 (19,2 %)	99 (20,8 %)	65 (21,7%)

Die Daten wurden auf Basis der Patientenbögen der in der Universitätsfrauenklinik des ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen von 2008 bis 2010 Bungartz (2012) und von 2008 bis 2015 vorliegende Arbeit gewonnen.

\*Da in der Arbeit von Bungartz das Alter jeweils in ganzen Jahren berechnet wurde, in vorliegender Arbeit jedoch +0.5 zu den Altersangaben hinzuaddiert worden ist (vgl. Punkt 3.2.5), wurde in dieser Tabelle zum Vergleich auch bei den Ergebnissen von Bungartz 6 Monate (+0.5) jeweils addiert. In den Klammern stehen die Ergebnisse von Bungartz mit dem Altersdurchschnitt bzw. Median in ganzen Jahren.

### 3.3 Daten basierend auf Krankenhausstatistiken

#### 3.3.1 Häufigkeit der ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 und Q52.8

Tabelle 10 Häufigkeit der Diagnosen Q51.8 und Q52.8 in den Krankenhausstatistiken

Jahr	Vierstellige ICD10-GM -Schlüssel	<10 Jahre	10-14 Jahre	15-19 Jahre	20-24 Jahre	>25 Jahre	gesamt
2014	Q51.8	0	4	25	17	99	<b>145</b>
	Q52.8	24	3	21	9	8	<b>65</b>
2013	Q51.8	0	0	30	19	120	<b>169</b>
	Q52.8	13	9	19	8	20	<b>69</b>
2012	Q51.8	1	3	25	14	108	<b>151</b>
	Q52.8	19	3	30	16	40	<b>108</b>
2011	Q51.8	1	1	17	30	107	<b>156</b>
	Q52.8	16	6	22	17	23	<b>84</b>

Dargestellt ist die Häufigkeit der ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 (Sonstige angeborene Fehlbildungen des Uterus und der Cervix uteri) und Q52.8 (Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane) in den Jahren 2011 bis 2014 in Deutschland auf Basis der Daten des Statistischen Bundesamts (Krankenhausstatistiken), untergliedert in Altersgruppen zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts.

Das Ergebnis der Berechnung der Häufigkeit von MRKHS auf Basis der Diagnoseschlüssel Q51.8 und Q52.8 ist eine ungefähre Schätzung, die nur als Anhaltspunkt für die MRKHS-Häufigkeit herangezogen werden kann, da die Diagnosecodes nicht spezifisch für MRKHS sind (siehe Punkt 2.2.3).

An der Universitätsfrauenklinik Tübingen ist im Rahmen einer Doktorarbeit von Frau Hölting (54) unter anderem eine Auswertung aller Patientinnen mit den Diagnoseschlüsseln Q51.8 und Q52.8 erfolgt. Es wurde untersucht, wieviel dieser Patientinnen tatsächlich MRKHS-Patientinnen sind. Dabei wurden

### 3 Ergebnisse

allerdings sowohl stationäre als auch teilstationäre Fälle berücksichtigt, während die deutschlandweiten Daten des Statistischen Bundesamtes nur stationäre Fälle berücksichtigen. Auf Basis der für die Arbeit von Frau Hölting verwendeten Daten wurden von Frau Dr. Schönfisch (UFK Tübingen) nur die stationären Fälle ausgewählt und für den hier relevanten Zeitraum ausgewertet: in dem Vierjahreszeitraum 2010 bis 2013 wurden an der Universitätsfrauenklinik Tübingen 288 Einträge mit der Diagnose Q51.8 und 167 Einträge zur Diagnose Q52.8 registriert; dies entspricht zusammen 455 Fälle, die unter diesen beiden Hauptdiagnosen erfasst wurden (Mehrfachbehandlungen inbegriffen). Im selben Zeitraum wurden jedoch nur 186 MRKHS-Patientinnen operiert. Davon ausgehend, dass von den 455 Fällen, die unter den hier betrachteten ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 und Q52.8 erfasst worden sind, nur 186 MRKHS-Patientinnen dabei sind, entspricht dies einem Anteil von 40,9 %. Der Wert 0,409 wird als Umrechnungsfaktor für die vom statistischen Bundesamt deutschlandweit erfassten Fälle genutzt, um auf die tatsächliche Häufigkeit von MRKHS zu schließen (siehe Tab. 12).

Ein anderer Weg die Diagnosen auf MRKHS einzugrenzen ist, das Alter auf 0-25 Jahre einzuschränken, da in diesem Zeitraum mit hoher Wahrscheinlichkeit der Großteil der Frauen mit MRKHS detektiert wird, unter der Annahme, dass Fehlbildungen, die aufgrund von Tumoren, Infektionen, Traumen oder ähnlichem entstanden sind, eher in einem späteren Lebensalter auftreten. Davon ausgehend wurden folgende Fallzahlen pro Jahr ermittelt:



### 3 Ergebnisse

Tabelle 11 Häufigkeit der Diagnosen Q51.8 und Q52.8: Schätzung des MRKHS-Kollektivs

Häufigkeit der vollstationären Fälle mit den Diagnosen Q51.8 und Q52.8 pro Jahr:			
Jahr	Gesamtanzahl Q51.8 und Q52.8*	Berücksichtigung Umrechnungsfaktor [Hölting (2016)]	Eingrenzung auf die Altersgruppe 0-25-Jähriger
2014	210	86	103
2013	238	97	98
2012	259	106	111
2011	240	98	110
Durchschnitt/ Jahr	236,8	96,8	105,5

\* auf Basis der Tiefgegliederten Diagnosedaten der Krankenhauspatienten

\*\* ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 (Sonstige angeborene Fehlbildungen des Uterus und der Cervix uteri) und Q52.8 (Sonstige näher bezeichnete angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane)

Auf Basis dieser Schätzungen ergibt sich eine Zahl von etwa 96,8 bzw. 105,5 Patientinnen (siehe Tab. 12), die jedes Jahr vollstationär mit der Hauptdiagnose MRKHS in deutschen Krankenhäusern behandelt werden. Bei durchschnittlich 327 000 weiblichen Neugeborenen pro Jahr in Deutschland in dem Zeitraum 2011- 2014 würde das einer Inzidenz von einer Betroffenen pro 3 378 bzw. 3 100 weiblicher Neugeborenen entsprechen. Berücksichtigt werden muss hier allerdings, dass unter Umständen die Betroffenen mehrmals im Jahr mit der Hauptdiagnose MRKHS im Krankenhaus vollstationär aufgenommen werden, zum Beispiel im Rahmen von Langzeit-Komplikationen oder Re-Operationen. Die Häufigkeit von MRKHS liegt somit eher niedriger, daher ist diese geschätzte Inzidenzrate lediglich als ein oberster Wert zu berücksichtigen.

## 3 Ergebnisse

### 3.3.2 Altersverteilung zum Zeitpunkt des Klinikaufenthaltes

Die Altersverteilung der Patientinnen, die mit der Hauptdiagnose Q51.8 oder Q52.8 vollstationär behandelt wurden, lässt sich aus den tiefgegliederten Krankenhausstatistiken ableiten. Werden die Anzahl der Fälle sowie das Alter bei Krankenhausaufenthalt betrachtet, wird erkennbar, dass Q51.8 häufiger auftritt und Patienten in der Regel zwischen dem 15. und 39. Lebensjahr im Krankenhaus behandelt werden. Q52.8 hingegen zeigt eine zweigipflige Verteilung: bereits im ersten Lebensjahr führt hier ein Teil der Fälle zur stationären Behandlung, der Rest wird vorrangig im Alter zwischen 15 und 25 im Krankenhaus stationär behandelt (Abb. 19 und 20).

### 3 Ergebnisse

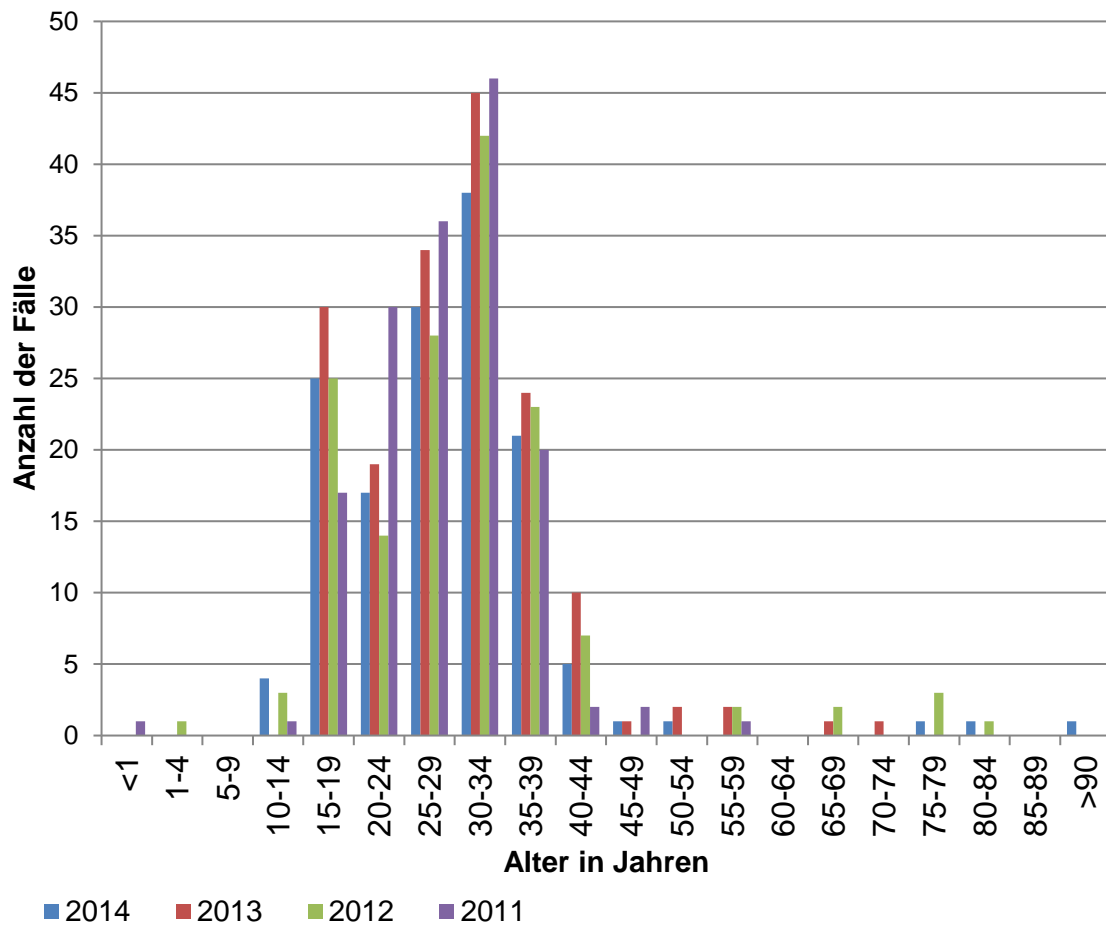


Abbildung 19 Stationäre Fälle mit der Diagnose Q51.8: Altersverteilung

Dargestellt ist die Altersverteilung (nach Altersgruppen in Jahren) der Patienten bei vollstationärem Krankenhaus unter der Hauptdiagnose nach ICD10-GM Q51.8 in den Jahren 2011-2014 (deutschlandweit)

### 3 Ergebnisse

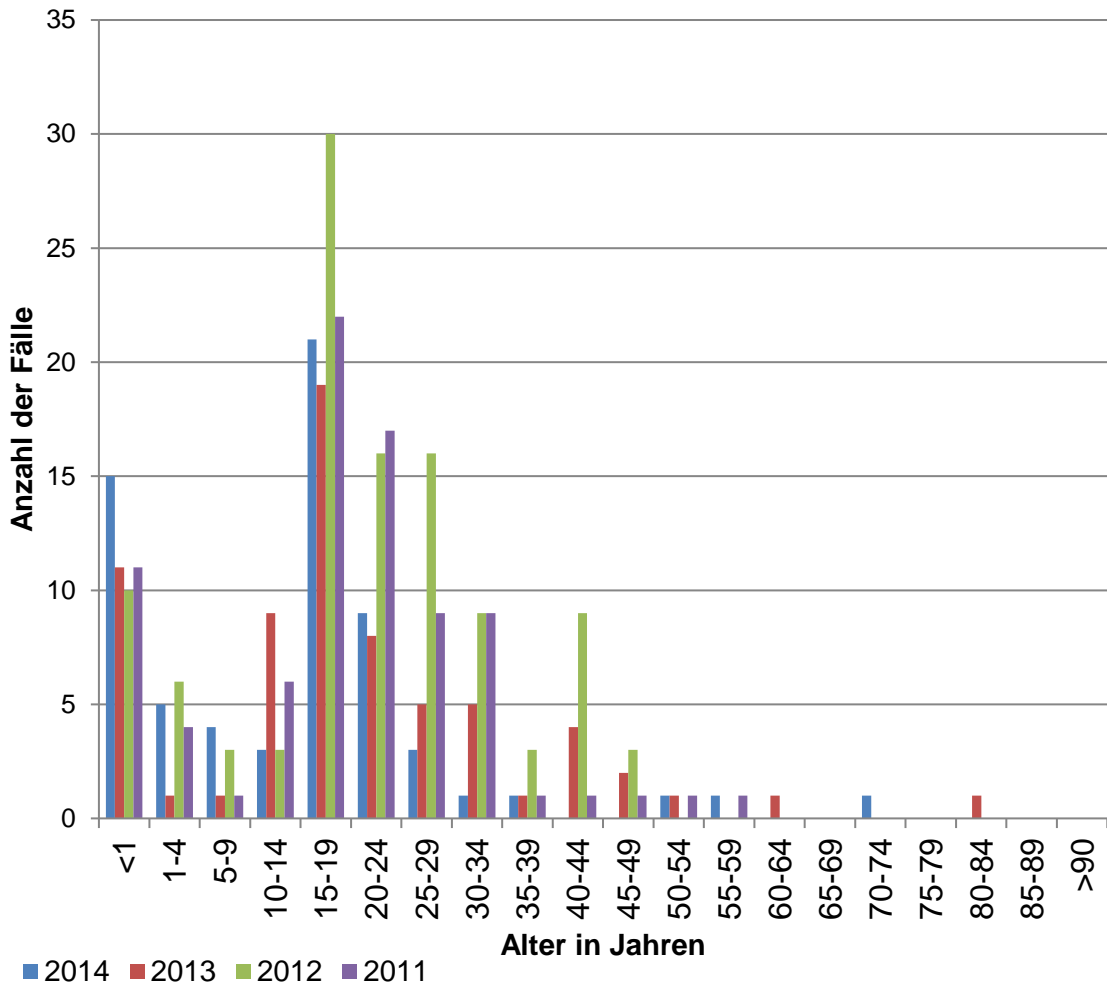


Abbildung 20 Stationäre Fälle mit der Diagnose Q52.8: Altersverteilung

Dargestellt ist die Altersverteilung (nach Altersgruppen in Jahren) der Patienten bei vollstationärem Krankenhaus unter der Hauptdiagnose nach ICD10-GM Q52.8 in den Jahren 2011-2014 (deutschlandweit)

### 3 Ergebnisse

#### 3.3.3 Anzahl der Operationen: „Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“ (OPS-Ziffer 5-705) in Deutschland

Tabelle 12 Häufigkeit der Operation „Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“ in Deutschland im Jahr 2014

Neovagina-Operationen 2014 nach der OPS-Ziffer 5-705 auf Basis der DRG MDC 13	„Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“	Anzahl der Fälle 2014
5-705.0	mit freiem Hauttransplantat	68
5-705.1	mit Darmtransplantat	11
5-705.2	mit myokutanem Transpositionsflappen	21
5-705.3	mit Peritoneum	11
5-705.4	mit Dura	0
5-705.5	nach Vecchietti	65
gesamt	176	

Legende:

OPS= Operationen- und Prozeduren Schlüssel (Version 2016)

ICPM= engl.: International Classification of Procedures in Medicine

DRG= engl.: diagnosis-related groups, Fallpauschalen-basiertes Abrechnungssystem

MDC= engl.: Major Diagnostic Category, Hauptdiagnosegruppen

MDC 13= Krankheiten und Störungen der weiblichen Geschlechtsorgane

Die Informationen zur Häufigkeit der Prozedur 5-705 „Konstruktion und Rekonstruktion der Vagina“ an deutschen Krankenhäusern wurde mithilfe des G-DRG-Browsers<sup>7</sup> ermittelt. Über diesen öffentlich zugänglichen Browser können auf Basis der InEK-Daten über verschiedene Auswahlmöglichkeiten (Hauptdiagnose, Nebendiagnosen und Prozeduren) alle Diagnose- (ICD10-GM) bzw. Prozedurencodes (OPS), die mindestens vier Fälle an deutschen Kliniken repräsentieren, angezeigt werden.

<sup>7</sup> Download unter: [http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System\\_2015/Abschlussbericht\\_zur\\_Weiterentwicklung\\_des\\_G-DRG-Systems\\_und\\_Report-Browser/Report-Browser\\_2013\\_2015](http://www.g-drg.de/cms/G-DRG-System_2015/Abschlussbericht_zur_Weiterentwicklung_des_G-DRG-Systems_und_Report-Browser/Report-Browser_2013_2015)

### 3 Ergebnisse

Für die vorliegende Arbeit wurden die OPS-Prozeduren mit den Codes 5-705.0 bis 5-705.5 ermittelt, die unter der Hauptdiagnosegruppe MDC 13 (Krankheiten und Störungen der weiblichen Geschlechtsorgane) abgerechnet wurden (siehe Tab. 13). Geschlechtsumwandelnde Operationen wurden hierunter somit nicht miterfasst (Verschlüsselung 5-705.6).

Mit jährlich 176 (Re)Konstruktionen der Vagina kann hier jedoch nur ein grober Rahmen für die Häufigkeit von Neovagina-Anlagen bei MRKHS aufgezeigt werden, da auch Rekonstruktionen nach Traumata, oder bösartigen Erkrankungen unter diesen OPS-Codes mitverschlüsselt sein können und nicht nur anlagebedingte Vaginalaplasien als OP-Indikation vorliegen. Bei den 65 Neovagina-Operationen, modifiziert nach Vecchiatti (OPS-Code 5-705.5), handelt es sich jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit um Fälle von MRKHS: von diesen 65 Operationen wurden, laut dem Qualitätsbericht<sup>8</sup> des Universitätsklinikums Tübingen von 2014, allein 50 Operationen (OPS-Ziffer 5-705.5) in der Universitätsfrauenklinik Tübingen als Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen durchgeführt (55).

Würden die 176 ermittelten Neovagina-Operationen alle im Rahmen eines MRKHS erfolgt sein, ließe sich daraus eine Inzidenz von 1:1.857 ableiten, was jedoch aufgrund der Unspezifität eine zu große Verzerrung aufweist und daher an dieser Stelle nicht weiter vertieft wird.

---

<sup>8</sup> Krankenhäuser sind seit 2005 gesetzlich dazu verpflichtet Qualitätsberichte zu veröffentlichen, in denen unter anderem Fallzahlen und Leistungen der Klinik aufgezeigt werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.3.4 Diagnosestellung im Geburtsmonat

Tabelle 13 Anzahl von Patientinnen, die bereits im Geburtsmonat die Hauptdiagnose Q51 oder Q52 gestellt bekommen

Hauptdiagnose	Anzahl der Fälle pro Jahr			
	2014	2013	2012	2011
Q51	-	1	-	2
Q52	37	29	41	41

Legende:

ICD10-GM-Code Q51: Angeborene Fehlbildungen des Uterus und der Cervix uteri

ICD10-GM-Code Q52: Sonstige angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane

Die wenigen Fälle von Diagnosestellungen für Q51 und Q52 innerhalb des ersten Geburtsmonats weisen darauf hin, dass ein Großteil der Erkrankungen, die unter diesen Codes verschlüsselt sind, erst zu einem späteren Zeitpunkt detektiert beziehungsweise klinisch auffällig wird. Zudem sind die hier dargestellten Diagnosecodes zu unspezifisch und weitgefasst, um die Häufigkeit einer einzelnen Seltenen Erkrankung abzubilden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.4 Vergleich der Ergebnisse

##### 3.4.1 Inzidenz- und Prävalenzwerte

Im Rahmen der verschiedenen methodischen Ansätze zur Häufigkeitsberechnung ergaben sich aus der Datenerhebung unterschiedliche Werte zur Inzidenz und Prävalenz.

Tabelle 14 Vergleich der Ergebnisse; Inzidenz von MRKHS in Deutschland

	Bundesweite Erfassung von MRKHS (Frauen-ärzte)	Auswertung MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen	Bundesweite Gesamterfassung nach Diagnoseschlüsseln (ICD 10)	
Methodik	<b>A)</b>	<b>B)</b>	<b>C)</b>	
	Neu-diagn. Fälle 2015	Neu-diagnostizierte Fälle 2007-2013	1) Mit Umrechnungsfaktor	2) Nach Altersbegrenzung
Inzidenz	<b>1:5.564</b>	<b>1:4.840</b>	<b>1:3.378</b>	<b>1:3.100</b>

Legende:

A) Primärdatenerhebung mittels deutschlandweiter Befragung aller niedergelassenen Gynäkologen nach neu-diagnostizierten MRKHS-Fällen 2015

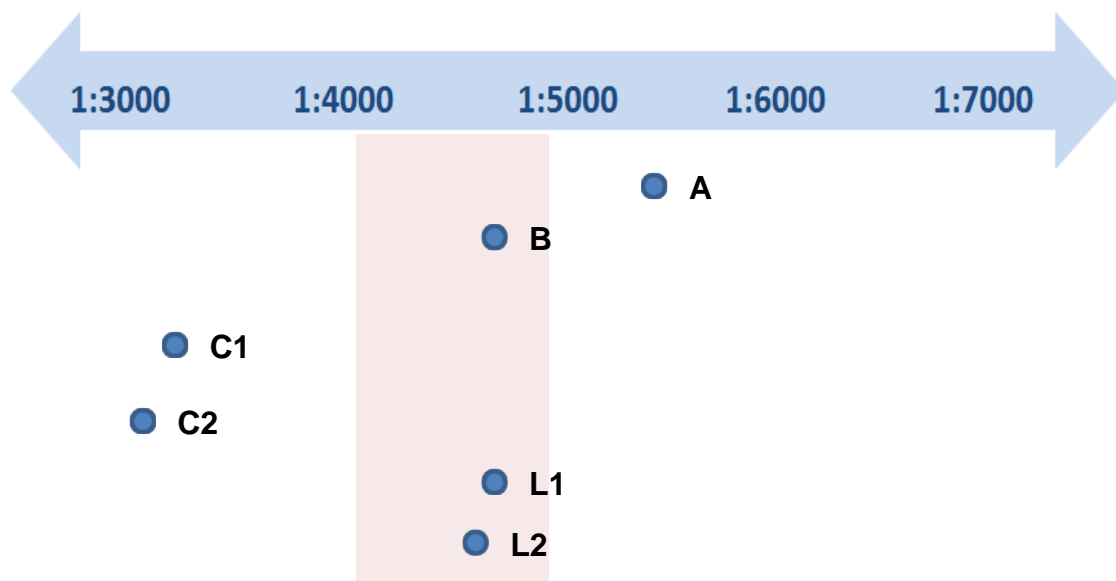
B) Berechnung aus Patientenbögen der 2008-2015 am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen aus BW

C) Berechnung aus den deutschen Krankenhausstatistiken des Statistischen Bundesamts (Destatis)



### 3 Ergebnisse

Abbildung 21 Darstellung der geschätzten Inzidenz von MRKHS abhängig von der angewandten Methodik



Legende:

**A=** Inzidenz 1:5.564: Ergebnis aus Primärdatenerhebung mittels deutschlandweiter Fragebogenerhebung an alle niedergelassenen Gynäkologen für das Jahr 2015

**B=** Inzidenz 1:4.840: Auswertung der Patientenbögen von den in BW wohnhaften MRKHS-Patientinnen aus der Universitätsfrauenklinik Tübingen in den Jahren 2008-2015

**C1=** Inzidenz 1:3.378: Auswertung der deutschen Krankenhausdiagnosestatistiken des statistischen Bundesamts nach den ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 und Q52.8 für die Jahre 2011-2014 mit Umrechnungsfaktor

**C2=** Inzidenz 1:3.100: Auswertung der deutschen Krankenhausdiagnosestatistiken des statistischen Bundesamts nach den ICD10-GM-Diagnosen Q51.8 und Q52.8 für die Jahre 2011-2014 nach Alter (0-25-Jährige)

**L1=** Inzidenz von 1:3.803-1:7.530 (mittlere Inzidenz= 1:4.961): Ergebnis einer finnischen Studie von Aittomäki et al., 2001 (43)

**L2=** Inzidenz von 1:4.216-1:5.887 (mittlere Inzidenz= 1:4.982): Ergebnis einer Studie von Herlin et al. (Dänemark), 2016 (56)

**Roter Bereich** = bisherige Schätzungen in der Literatur (1:4.000-1:5.000)

● = geschätzte Inzidenz

L = Literatur

### 3 Ergebnisse

Werden die Einzelergebnisse betrachtet (siehe Tab. 15) kann, basierend auf den Ergebnissen zur Inzidenz vom MRKH-Syndrom, eine Prävalenz berechnet werden, die ungefähr zwischen 7519 und 13 495 betroffene Frauen in Deutschland liegt (ausgehend von einem weiblichen Bevölkerungsstand im Jahr 2015 von 41 835 500 Frauen).

Tabelle 15 Vergleich der Ergebnisse; geschätzte Prävalenz und Lebendgeburten pro Jahr

Methodik	A)	B)	C)	
Inzidenz	1:5.564	1:4.840	1:3.378	1:3.100
Prävalenz: Anzahl Betroffener 2015	7519	8644	12385	13495
Prävalenz pro 100.000 Frauen*	18	21	30	32
Lebendgeburten pro Jahr** mit MRKHS	65	74	106	116

Legende:

A) Primärdatenerhebung mittels deutschlandweiter Befragung aller niedergelassenen Gynäkologen nach neu-diagnostizierten MRKHS-Fällen 2015

B) Berechnung aus Patientenbögen der 2008-2015 am ZSGF Tübingen vorstelligen MRKHS-Betroffenen aus BW

C) Berechnung aus den deutschen Krankenhausstatistiken des statistischen Bundesamts (Destatis)

\* ausgehend von weiblicher Bevölkerung 2015 von 41 835 500

\*\*berechnet auf Basis der Anzahl weiblicher Neugeborener 2015 in Deutschland (359 097)

### 3.4.2 Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Das Alter bei Erstdiagnose bzw. erster Verdachtsdiagnose MRKHS beträgt sowohl bei den Betroffenen aus Baden-Württemberg, als auch insgesamt bei den MRKHS-Patientinnen, die in der Frauenklinik Tübingen in den Jahren 2008-2015, unabhängig vom Wohnort, behandelt wurden, 16,5 Jahre (Median). Im Vergleich dazu wurden die Betroffenen, die 2015 neu diagnostiziert wurden, auf Basis der Informationen der niedergelassenen Frauenärzte, im Durchschnitt später diagnostiziert: 42,6 % aller gemeldeten Fälle waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits volljährig. Werden nun die deutschlandweiten Fälle noch mit einberechnet, die von den Frauenärzten unabhängig vom Diagnosejahr angegeben wurden, wird auch hier im Alter zwischen 14 und 17 Jahren mit 50,6 % am häufigsten die Diagnose gestellt. Der Anteil der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 18-Jährigen ist hier jedoch deutlich größer, als bei Betrachtung des Tübinger Patientinnenkollektivs für sich genommen.

### 3 Ergebnisse

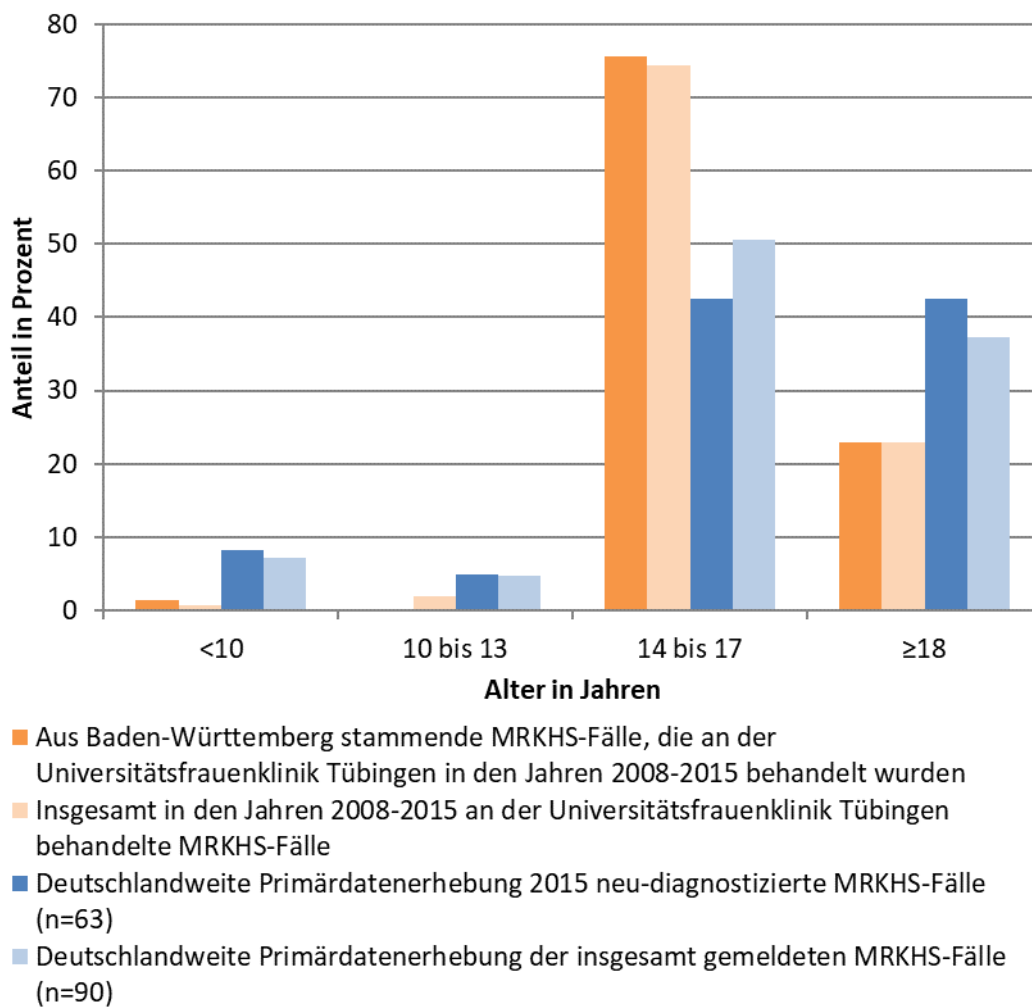


Abbildung 22 Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung: Tübinger MRKHS-Kollektiv und deutschlandweite Primärdaten im Vergleich

Von den 63 deutschlandweit gemeldeten Fällen für 2015 sind 27 (43 %) mindestens 18 Jahre alt. Im Tübinger Patientinnenkollektiv aus Baden-Württemberg sind es nur 2 von 11 Fällen (18 %). Im Vergleich dazu waren 8 der 10 gemeldeten Fälle (80 %) aus NRW und 3 der 4 Fälle (75 %) aus Brandenburg bereits 18 Jahre oder älter. Insgesamt betrachtet (Tabelle 18) lässt sich eine gewisse Tendenz zu einer eher späten Diagnosestellung in nördlichen oder nordöstlichen Bundesländern im Vergleich zu südlichen Bundesländern beobachten.

### 3 Ergebnisse

Tabelle 16 Anteil später Diagnosestellungen pro Bundesland

BL	≥18 Jahre bei Diagnose-stellung	Gemeldete Fälle pro BL	Anteil später Diagnosen pro BL
BW	2	11	18 %
BY	3	8	37 %
HS	1	6	16 %
RP	1	5	20 %
TH	2	3	66 %
NS	5	10	50 %
BB	3	4	75 %
NW	8	10	80 %
SH	1	1	100 %

Legende:

BL= Bundesland; BW= Baden-Württemberg, BY= Bayern, HS= Hessen, RP= Rheinland-Pfalz, TH= Thüringen, NS= Niedersachsen, BB= Brandenburg, NW= Nordrhein-Westfalen, SH= Schleswig-Holstein.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

Diese Arbeit, die auf das Jahr 2015 Bezug nimmt, konnte über verschiedene Methoden Schätzungen für die MRKHS-Inzidenz zwischen 1:3.100 und 1:5.564 ermitteln. Für die Bestimmung der Häufigkeit von MRKHS in Deutschland wurde die erste bundesweite Primärdatenerhebung in Deutschland durchgeführt. Neben dem deutschlandweiten Anschreiben aller niedergelassenen Gynäkologen fand parallel mit n= 511 Patientinnen eine Untersuchung des größten MRKHS-Kollektivs statt, wie es bis dato in der Literatur noch nie zuvor beschrieben worden ist. Mit der Auswertung der Krankenhausstatistiken für die Erfassung der Anzahl aller vollstationären Patientinnen mit der Hauptdiagnose MRKHS pro Jahr konnte auf einem dritten Weg ein Anhaltspunkt für die tatsächliche Häufigkeit von MRKHS gewonnen werden.

#### **4.1.1 Die wissenschaftliche Literatur enthält nur grobe Schätzungen**

Den Angaben zu Inzidenz und Prävalenz Seltener genitaler Fehlbildungen liegen in der Regel nur Ergebnisse aus Hochrechnungen auf Basis von einzelnen krankenhausspezifischen Statistiken oder regionalen Registern zugrunde. Die exakte Bestimmung der Häufigkeit von MRKHS mithilfe eines Neugeborenen Screenings, der Anlage eines deutschlandweiten Patienten-Registers oder der Analyse spezifischer Diagnosedaten ist bei MRKHS eingeschränkt bis gar nicht realisierbar.

Laut der AWMF S1-Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“, in der ein sinnvolles diagnostisches und therapeutisches Vorgehen für Patientinnen mit angeborenen Fehlbildungen des Genitales dargestellt wird, beschäftigt sich der

## 4 Diskussion

Großteil der epidemiologischen Studien zu genitalen Fehlbildungen überwiegen mit dem Aspekt der Fertilität und geburtshilflichen Fragestellungen bei uterinen Anomalien. In den Leitlinien wird auf eine Metaanalyse von 1998 (57) als umfangreichste epidemiologische Untersuchung zu Genitalfehlbildungen verwiesen, bei der jedoch nur eine *allgemeine* Prävalenz von Müller-Fehlbildungen von 0,5 % aller Frauen genannt wird (siehe Punkt 4.1.3). Somit stellt die vorliegende Studie den ersten Versuch in Deutschland dar, durch eine vollständige bundesweite Datenerhebung genaue Zahlen zur Häufigkeit von MRKHS zu erhalten.

### 4.1.2 Registerdaten weisen vergleichbare Angaben zur Inzidenz auf

Die internationale Plattform für Seltene Erkrankungen, **Orphanet**, gibt für das MRKH-Syndrom eine Häufigkeit von *mindestens* 1:4.500 an. Diese Angabe stimmt mit den in der hier vorliegenden Untersuchung ermittelten Schätzungen der Inzidenz zwischen 1:3.100 und 1:5.564 annähernd überein. Diese Studienergebnisse basieren jedoch im Gegensatz zu Orphanetangaben nicht nur auf Literaturdaten, sondern auch auf primär erhobenen und aktuellen Datensätzen.

In der von Orphanet im Juli 2015 publizierten Berichtsreihe zu Prävalenzen und Inzidenzen Seltener Krankheiten wird für MRKHS (Orpha-Nr. 3109) eine geschätzte **(Geburts-)Prävalenz von 11 pro 100 000** angegeben. Für MURCS (Orpha-Nr. 2578) wird, separat genannt, eine Geburtsprävalenz von 1:100 000 geschätzt, zusammengenommen wird somit von einer Häufigkeit von 12 pro 100 000 ausgegangen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei der Erfassung von MRKHS keine spezielle Abgrenzung von MURCS-Fällen unternommen. Das Ergebnis für die Häufigkeit von MRKHS (Typ 1, 2 und MURCS zusammen) liegt in dieser Arbeit mit 18 bis 32 Fällen pro 100 000 deutlich über dem von Orphanet angegebenen Wert.

### 4.1.3 Weitere Studien zu MRKHS mit Hochrechnungen

Eine Quelle, auf die regelmäßig im Zusammenhang mit der Inzidenzangabe von MRKHS verwiesen wird, ist eine Studie von Wottgen et al. (2008) (58), in der es um die Häufigkeit assoziierter Fehlbildungen bei MRKHS geht. Neben einer Inzidenzangabe von 1:4.000 weiblichen Neugeborenen wird eine Häufigkeit von 80 neuen Fällen jährlich bei 700 000 Neugeborenen in Deutschland pro Jahr angegeben. Diese Studie wiederum, sowie weitere zahlreiche Veröffentlichungen über das MRKH-Syndrom, geben als Quellenangabe eine Studie von Oppelt et al. aus 2006 (22) an, in der eine Inzidenz von 1:4.000 weiblichen Neugeborenen ohne Quellennachweis genannt wird. Diese Angaben sind mit vorliegenden Ergebnissen mit 65 bis 116 Neuerkrankungen pro Jahr und einer Inzidenz von 1:3.100 bis 1:5.564 annähernd vergleichbar. In der Arbeit von **Bungartz von 2012** (15) wird eine auf einer Literaturrecherche basierende Inzidenz von 1:4.000 bis 1:5.000 aller weiblichen Lebendgeburten genannt, bei einer Häufigkeit in der gesamten weiblichen Bevölkerung von 1:14.000-1:50.000. Von einer Inzidenz von 1:5.000 ausgehend bei einer Bevölkerungsdichte von 41 818 000 Frauen in Deutschland wird für das Jahr 2009 eine Prävalenz von 8 364 MRKHS Betroffenen und 65 neugeborenen Mädchen pro Jahr mit diesem Syndrom berechnet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit einer geschätzten Prävalenz zwischen 7 519 und 13 495 Betroffenen in Deutschland decken sich annähernd mit diesen Berechnungen.

Eine **Metaanalyse von 1998** (57) untersuchte unter Einbeziehung von 47 Studien aus verschiedenen Ländern die Häufigkeit von Müller-Fehlbildungen und kam auf eine Prävalenz von 1 auf 201 Frauen, bzw. 498 pro 100 000 Frauen. Die Verteilung der Subtypen von Müller-Malformationen zeigte dabei folgende Anteile: 7 % Uterus arcuatus, 34 % septierter Uterus, 39 % Uterus bicornis, 11 % didelphys, 5 % unicornis und 4 % hypo-/ aplastische Formen. Ein hypo- oder aplastischer Uterus tritt in der Regel im Rahmen von MRKHS auf. Werden die 4 % der hypo-/aplastischen Formen mit der allgemeinen



Prävalenz Müllerscher Fehlbildungen von 498 pro 100 000 Frauen verglichen, kommt der hypo-/ aplastische Uterus mit einer Häufigkeit von **20 pro 100 000, bzw. 1 von 5 000 Frauen** vor. Diese Berechnung deckt sich annäherungsweise mit der hier errechneten Prävalenz von 18 bis 32 pro 100 000 Frauen.

### 4.1.4 Internationale Ergebnisse zur Inzidenzerfassung

Besonders hervorzuheben ist die im Punkt 1.3 beschriebene **finnische populationsbezogene Studie** aus dem Jahr 2001 (43), bei der mithilfe der Krankenhaus- und Diagnosedaten der fünf großen Universitätskliniken des Landes zwischen den Jahren 1978 - 1993 die Häufigkeit von Aplasien der Müller-Gänge anhand der behandelten Patientinnen mit Vaginal- oder Uterusfehlbildungen bestimmt wurde. Die Patientinnen wurden nach den Diagnoseschlüsseln ICD9-CM 752.1-4 (engl.: *Congenital anomalies of genital organs*) bestimmt, welche im ICD10-GM ungefähr den Q51-Q52 Codes entsprechen. In einem zweiten Schritt wurden die Fälle aussortiert, bei denen eine andere Fehlbildung oder ein Karyotyp von 46,XY festgestellt wurde. In der finnischen Studie wurden alle Betroffenen mit einer Aplasie der Müllergänge bei einem Chromosomensatz von 46,XX mit eingeschlossen. Aittomäki et al. unterscheidet in seinem Kollektiv zwei Formen von Müllergangs-Aplasien: Betroffene, bei denen die Eileiter vorhanden sind (MRKHS) und Betroffene ohne Eileiter (vollständige Müllergangs-Aplasie, häufig mit weiteren Fehlbildungen); in anderen Studien - wie auch in der vorliegenden - werden diese zwei Formen beide unter MRKHS zusammengefasst und als Typ I bzw. Typ II und MURCS bezeichnet (siehe Punkt 1.2.2). Die Berechnung der Inzidenz erfolgte durch Zurückrechnen auf die jeweiligen Geburtsjahre der diagnostizierten Frauen, um mit der Anzahl der Geburten für diese Jahre auf die Häufigkeit hochrechnen zu können. Zwischen 1960 und 1969 variierte die Inzidenz zwischen 1:3.803 und 1:7.530, lag im Schnitt aber bei **1:4.961 weiblichen Neugeborenen**.

## 4 Diskussion

Tabelle 17 Beobachtete Fälle mit einer Aplasie der Müller-Gänge (inkl. MRKHS) pro Jahr in Finnland (1960-1969)

Year of birth	No. of patients	No. of newborn girls	Incidence
1960	9	40,101	1:4,455
1961	9	40,128	1:4,458
1962	8	39,741	1:4,976
1963	8	40,121	1:5,015
1964	8	39,219	1:4,902
1965	10	38,031	1:3,803
1966	8	38,146	1:4,768
1967	5	37,650	1:7,530
1968	7	36,053	1:5,150
1969	5	32,833	1:6,566
1960–1969	77	382,023	1:4,961

Diese Studie ist sowohl von der Methodik als auch von den Ergebnissen vergleichbar mit der hier vorgelegten Auswertung der MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen und entspricht weitestgehend den Ergebnissen nach Auswertung aller methodischen Ansätze. Die Anzahl der Fälle pro Jahr liegt in Baden-Württemberg auf Basis des Tübinger MRKHS-Kollektivs ähnlich wie in Finnland bei 7 bis 12. Da die Geburtenzahlen pro Jahr in Finnland etwas unter denen von Baden-Württemberg liegen und nicht ausschließlich MRKHS-Fälle miteingeschlossen wurden, ist die relative Häufigkeit in Finnland verhältnismäßig höher.

Die durchschnittliche Fallzahl von 9-10 Betroffenen pro Jahr, die sich am ZSGF Tübingen vorstellen und in Baden-Württemberg wohnhaft sind, ist trotz sinkenden Geburtenzahlen über ein Jahrzehnt nahezu unverändert geblieben.

Eine weitere Studie zur Häufigkeit von MRKHS von **Herlin et al.** (2016) wurde in den Studienjahren 1994 bis 2015 in **Dänemark** durchgeführt (56). In einem ersten Schritt wurden auch bei dieser Erhebung - basierend auf dem nationalen Patientenregister von Dänemark (Danish National Patient Registry; DNPR) -

unspezifische Diagnosecodes für MRKHS herangezogen und in einem zweiten Schritt die Diagnose MRKHS durch Hinzuziehen der einzelnen Patientenakten verifiziert. Mit dieser landesweiten Erhebung konnte in Dänemark eine **Inzidenz für MRKHS von 1:4.982** (95%-Konfidenzintervall 1:4.216-1:5887) berechnet werden. Dieser Wert ist annähernd vergleichbar mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

### **4.1.5 Räumliche Verteilung der neu-diagnostizierten MRKHS-Fälle im Bundesgebiet (A)**

Die räumliche Verteilung der gemeldeten MRKHS-Fälle mit deutlich geringeren Fallzahlen in einigen Bundesländern, kann ein Hinweis darauf sein, dass regionale Unterschiede bestehen - sowohl zwischen den Bundesländern, als auch zwischen städtischen und ländlichen Gebieten: zum einen bezüglich der Hemmschwelle betroffener Frauen, sich bei einem niedergelassenen Gynäkologen vorzustellen, zum anderen bezüglich des Alters, wann eine junge Frau zum ersten Mal einen Frauenarzt aufsucht.

Ein weiterer Grund für die ungleiche Verteilung der gemeldeten Fälle auf die Bundesländer könnte die weniger stark ausgeprägte Bekanntheit des MRKH-Syndroms in diesen Regionen sein. Ein Zusammenhang zwischen der Bekanntheit von MRKHS und dem räumlichen Abstand zu Deutschlands größten Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen in Tübingen kann nicht sicher angenommen werden, wäre jedoch möglich: seit über zehn Jahren werden vermehrt Vorträge, Schulungen und Fortbildungen vom ZSGF zu diesem Thema angeboten, mit dem Ziel, niedergelassene Gynäkologen bei der Vorstellung einer jungen Frau mit MRKHS-typischen Beschwerden differentialdiagnostisch an diese Genitale Fehlbildung denken zu lassen. Die, in der Folge daraus resultierende, schnellere Diagnosestellung ist ein entscheidender Baustein in der Vermeidung einer Fehl- und Unterversorgung von Betroffenen mit einer Seltenen Erkrankung. Das gezielte Überweisen an ein Zentrum mit entsprechenden Unterstützungsangeboten und Behandlungs-

## 4 Diskussion

möglichkeiten stellt zudem einen wichtigen Aspekt in der Gesundheitsförderung und einer Verbesserung der Versorgungsstruktur von Frauen mit MRKHS dar.

### 4.1.6 Untersuchung des Tübinger MRKHS-Kollektivs (B)

Die Auswertungsergebnisse der Daten von 299 MRKHS-Patientinnen des ZSGF Tübingen (Jahre 2011 bis 2015) sind mit den Ergebnissen von Bungartz (Jahre 2008 bis 2010) auf Basis der Daten von 183 Patientinnen bezüglich **Alter bei erstem Frauenarztbesuch** und **Alter bei Diagnosestellung** vergleichbar (vgl. Tab. 10). Der Median von 16,5 Jahren beim erstem Frauenarztbesuch und bei Diagnosestellung ist in den unterschiedlichen Kollektiven gleich.

Bei Bungartz (15) konnten bei  $n=101$  (57,1 %) der befragten Betroffenen **assoziierte Fehlbildungen** festgestellt werden, in dem hier untersuchten Kollektiv lag dieser Wert mit 40,8 % etwas niedriger ( $n=122$ ). Vor allem die Häufigkeit von Nierenfehlbildungen lag deutlich unter dem Wert von Bungartz. Skelettale Fehlbildungen sowie Leistenbrüche in der Vorgeschichte kamen in etwa genauso häufig vor. Oppelt et al. beschreibt in 53 % weitere assoziierte Fehlbildungen: 36 % renale und 28 % skelettale Fehlbildungen bei einem Kollektiv von 53 untersuchten MRKHS-Patientinnen. Auch diese Angaben liegen etwas über den hier ermittelten Ergebnissen. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen von MRKHS-Kollektiven können hier jedoch lediglich aufgezeigt und auf die Notwendigkeit weiterer Klärung hingewiesen werden. Eine Aussage zu den ursächlichen Faktoren, die für die teils großen Abweichungen zwischen den Studienergebnissen verantwortlich sind, kann hier nicht getroffen werden.

Bei den Frauen, die sich erst in einem höheren Alter in der Universitätsfrauenklinik Tübingen vorgestellt haben (späte Diagnosestellungen, vgl. Abbildung 17), handelt es sich um Betroffene, die aus Scham und fehlender Aufklärung über das MRKH-Syndrom weniger häufig zum Frauenarzt gingen.

## 4 Diskussion

Zu dieser Zeit wurde mit den Betroffenen normalerweise gar nicht über das Syndrom gesprochen. Eine Information fand, wenn überhaupt, dann nur über die Eltern statt. Eine Aufklärung über eine mögliche Therapie, da diese zu dieser Zeit noch gar nicht bekannt war, fand gar nicht statt (mündliche Information von Prof. Dr. Sara Brucker, Ärztliche Direktorin Forschungsinstitut für Frauengesundheit, Tübingen).

### **4.1.7 Herkunft kein Risikofaktor für MRKHS**

Eine weitere Zielsetzung dieser Arbeit war die Untersuchung, ob das MRKH-Syndrom bei Frauen mit Migrationshintergrund häufiger auftritt, da es zu dieser Thematik bis dato noch keinerlei veröffentlichte Daten gibt. Bei der deutschlandweiten Fragebogenerhebung wurde bei 14 von 63 gemeldeten MRKHS-Fällen ein Migrationshintergrund angegeben. Dies entspricht mit 22,2 % annäherungsweise der Häufigkeit von Frauen mit Migrationshintergrund in der deutschen Gesamtbevölkerung (~20 %) (59), was eher gegen eine Verbindung zwischen dem Auftreten von MRKHS und der Herkunft der Frauen spricht.

Da bei den am ZSGF Tübingen behandelten Patientinnen in weniger als 40 % der Fälle überhaupt eine Angabe zur Herkunft gemacht wurde, unterliegt der Anteil von 33 % mit Migrationshintergrund (n= 69) einer möglichen positiven Verzerrung dahingehend, dass besonders die Gruppe der Betroffenen eine Angabe gemacht hat, die einen Migrationshintergrund tatsächlich aufweist. Der Anteil von 33 % Betroffener mit Migrationshintergrund in diesem Kollektiv ist somit möglicherweise zu hoch geschätzt.

### 4.2 Stärken und Limitationen der methodischen Herangehensweise

#### 4.2.1 Limitationen

##### Primärdatenerhebung (A):

##### Größerer zeitlicher Rahmen erhöht Validität

Das Zusammentragen von Fällen über mehrere Jahrzehnte führt bei einer Seltenen Erkrankung zu valideren Ergebnissen und kann mögliche populationsbasierte Schwankungen besser ausgleichen. Dies konnte bei dieser Arbeit nur bedingt gewährleistet werden. Verglichen mit dem Studiendesign aus Island, wie es von **Agustsson 2015** (46) zur Erhebung der Inzidenz der Seltenen Erkrankungen Akromegalie und Hypophysenadenome in einer Zeitperiode von fast 60 Jahren eingesetzt wurde, wurden in dieser Arbeit bei der deutschlandweiten primären Datenerhebung nur die Fälle *eines* Jahres (2015) bundesweit analysiert.

Um die Falsch-positive Rate an gemeldeten Diagnosen bzw. falsch codierten Erkrankungen zu reduzieren, empfiehlt sich bei einer Seltenen Erkrankung mit geringen Fallzahlen eine Überprüfung der erfassten Fälle. Bei Agustsson et al. wurden stellvertretend für ganz Island Patientenakten des Universitätsklinikums sowie der drei größten Krankenhäuser des Inselstaats, in Zusammenarbeit mit dem nationalen Krebsregister, den Instituten für Pathologie und Radiologie, nach spezifischen Diagnoseschlüsseln für Akromegalie überprüft. Die Patientendaten der niedergelassenen Endokrinologen und Gynäkologen flossen ebenfalls in die Datenerfassung mit ein. Im Gegensatz zum Vorgehen in dieser Studie gingen Agustsson et al. (2015) - wie auch Aittomäki et al. (43) und Herlin et al. (56) (siehe Punkt 4.1.4) - aber noch einen Schritt weiter und ließen die einzelnen Fälle durch Begutachtung der Patientenakten und sämtlich verfügbarer Befunde der zuvor detektierten Patienten ein weiteres Mal von einem Experten überprüfen, ob es sich tatsächlich um die gesuchte Diagnose handelte. Da in der vorliegenden Studie eine anonymisierte Datenerhebung

## 4 Diskussion

erfolgte, können die deutschlandweit gemeldeten Fälle nachträglich nicht nochmals von Experten verifiziert werden.

### **Geringe Rücklaufquote und potenzielle Verzerrung der Daten**

Die Rücklaufquote von nur 14,0 % ist bei diesem methodischen Ansatz als sehr kritisch zu bewerten. Eine Hochrechnung auf das Gesamtkollektiv aus diesen wenigen Antworten ist auf den ersten Blick mit großer Ungenauigkeit behaftet. Mit der Hochrechnung von 14,0 % auf eine Rücklaufquote von 100,0 % würde man auf eine Anzahl von  $63 / 0,14 = 450$  MRKHS-Fällen im Jahr 2015 kommen. Dies entspricht nicht annähernd den klinischen Beobachtungen.

Es ist zu vermuten, dass Frauenärzte, die bereits Kontakt mit einer MRKHS-Betroffenen hatten, eher auf das Anschreiben geantwortet haben, als Frauenärzte, die noch keinen persönlichen Kontakt zu Frauen mit MRKHS hatten. Durch dieses positive Bias würde die Inzidenz bei Hochrechnung der 14,0 % Rücklaufquote zu hoch geschätzt. Da die Rechnungen in vorliegender Arbeit daher auf der Annahme einer 100 %igen Rücklaufquote beruhen, ist jedoch von einer Verzerrung hin zu einer falsch niedrigen Inzidenz auszugehen.

Bei der deutschlandweiten Befragung könnte es zu Doppelmeldungen gekommen sein, wenn eine Frau, bei der 2015 MRKHS neu-diagnostiziert wurde, im selben Jahr mehr als einen niedergelassenen Frauenarzt aufsuchte. Doppelmeldungen durch Rücksendungen des Fragebogens aus der Zeitschrift und erneuter Rückmeldung auf das nachfassende Fax sind eher unwahrscheinlich, da der Fragebogen nur von 13 Ärzten zurückgesandt wurde und die restlichen 992 Antworten auf das nachfassende Fax erfolgten.

### **Sterblichkeitsraten und Geburtenzahlen**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Inzidenz jeweils mit der Anzahl der neu-diagnostizierten Fälle pro Jahr mit der Anzahl der weiblichen Neugeborenen im Diagnosejahr berechnet, ohne dass eine Zurückrechnung auf die Geburtenzahlen im tatsächlichen Geburtsjahr stattfand, das im Mittel 16 Jahre früher war. Da die Geburtenzahlen über die Jahre jedoch nicht konstant waren, wurden die Ergebnisse der Inzidenz in vorliegender Arbeit verfälscht. Zur richtigen Berechnung der Inzidenz hätte die Anzahl der weiblichen Neugeborenen mit MRKHS im jeweiligen Geburtsjahr der Betroffenen herangezogen werden müssen. Da bei der vorliegenden Arbeit aufgrund von Datenschutzgründen keine genauen Geburtsdaten der Betroffenen bei der deutschlandweiten Befragung erfasst wurden, konnten die genauen Geburtsjahrgänge und die richtigen Geburtenzahlen nicht genutzt werden.

Die Sterblichkeitsraten wurden in vorliegender Arbeit nicht mit einbezogen und berücksichtigt. Es wird angenommen, dass die Sterblichkeitsrate in der Altersgruppe der 0-16-jährigen Mädchen in Deutschland von 0,47 % (Stand: 2015; Statistik der Sterbefälle, Statistisches Bundesamt, Destatis) keinen relevanten Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse hat.

### **MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen (B):**

#### **Nicht-Erfassungen aufgrund von Wegzug in andere Bundesländer oder Behandlung in anderer Klinik**

Bei der Auswertung der Betroffenen, die zwischen den Jahren 2008 und 2015 während ihres Klinikaufenthaltes in Tübingen erfasst wurden, erfolgte die Selektion der neu-diagnostizierten und in Baden-Württemberg wohnhaften Fälle entsprechend dem im SAP-System hinterlegten Wohnort. Sind Patientinnen seit ihrem Klinikaufenthalt aus Baden-Württemberg in ein anderes Bundesland gezogen, könnten diese gegebenenfalls bei bereits aktualisierten Wohnort-Daten nicht mit erfasst worden sein.



## 4 Diskussion

Bei der Auswertung der Tübinger Patientendaten kann es zu einer unvollständigen Erfassung der in Baden-Württemberg wohnhaften Betroffenen gekommen sein, zum Beispiel wenn sich Frauen mit MRKHS dazu entschlossen haben sich in einer anderen Klinik behandeln zu lassen. Das Tübinger Kollektiv umfasst somit nicht sicher alle Betroffenen aus Baden-Württemberg. Da die Inzidenz auf Basis der Tübinger Patientendaten bei diesem Ansatz mit der Anzahl der weiblichen Neugeborenen in ganz Baden-Württemberg berechnet wurde, ergibt sich hier womöglich eine Verfälschung des berechneten Wertes.

### **Krankenhausstatistiken als Basis (C):**

Am Universitätsklinikum Tübingen konnte mit den Daten zu einer Arbeit von Hölting (54) durch erweiterte Auswertungen festgestellt werden, dass in den Jahren 2010 - 2013 in nur 40,9 % der stationären Fälle mit der Diagnose Q51.8 und/ oder Q52.8 MRKHS-Betroffene waren. Wird dieser Wert als Umrechnungsfaktor für die deutschlandweiten Diagnosedaten der Krankenhausstatistiken genutzt, muss berücksichtigt werden, dass die Arbeit von Hölting nur die am ZSGF in Tübingen behandelten Patientinnen untersucht hat. Bei fehlendem spezifischem ICD10-GM-Schlüssel für MRKHS ist eine Übertragbarkeit auf die Codierungspraxis von MRKHS auf Einrichtungen aus ganz Deutschland somit mit Unsicherheiten verbunden. Für die Übertragbarkeit des Umrechnungsfaktors spricht hingegen, dass 40,9 % der Fälle von Q51.8 und Q52.8 (2013: 97 Fälle) ungefähr dem Anteil der 0-25-Jährigen (2013: 98 Fälle) dieser Patientinnengruppe entspricht, und damit dem typischen Diagnose- und Behandlungsalter für MRKHS.

Davon ausgehend, dass der Umrechnungsfaktor von 0,409 für die Diagnoseschlüssel stimmig mit anderen Zentren ist, werden jährlich 1 von 3 378 Frauen aufgrund von MRKHS an einem Krankenhaus in Deutschland stationär behandelt. Der tatsächliche Wert liegt vermutlich etwas niedriger, da

## 4 Diskussion

Doppelerfassungen in Fällen von Zweitvorstellungen innerhalb eines Jahres mit Hauptdiagnose MRKHS, zum Beispiel im Rahmen von Komplikationen oder Re-Operationen, nicht ausgeschlossen werden können.

Die Auswertung der Prozeduren und Operationsstatistiken der Krankenhäuser nach (Re-)Konstruktionen der Vagina (OPS-Ziffern 5-705.0 bis 5-705.5), zum Beispiel nach Vecchiotti, liefern keine auf die Häufigkeit von MRKHS übertragbaren Ergebnisse, da auch im Rahmen anderer Erkrankungen diese Operationen durchgeführt werden. Auch die unter 3.3.2 aufgeführte Altersverteilung der Patientinnen, die mit der Hauptdiagnose Q51.8 oder Q52.8 vollstationär behandelt wurden, ist zu unspezifisch, um daraus einen Rückschluss auf das genaue Alter bei Diagnosestellung bei MRKHS zu ziehen.

Werden die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und die Häufigkeit der Diagnosestellung bereits im ersten Geburtsmonat in einer Zusammenschau betrachtet, lässt sich zwischen den Diagnoseschlüsseln Q51 und Q52 ein deutlicher Unterschied nachweisen: Q51 bezieht sich vorwiegend auf angeborene Fehlbildungen des Uterus und der Cervix uteri, die von außen in der Regel nicht sichtbar sind, wie es auch bei MRKHS der Fall ist. Aus diesem Grund werden diese Erkrankungen und Fehlbildungen erst zu Beginn der Pubertät diagnostiziert; im ersten Geburtsmonat sind diese Fälle noch nicht detektierbar und schlagen sich in den Krankenhausstatistiken auch nicht nieder. Im Gegensatz dazu werden unter sonstige angeborene Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane Q52 auch verschiedene Erkrankungen zusammengefasst, die das äußere Genitale der Frau betreffen und somit bereits bei der U1-Untersuchung auffallen können. Dies trifft nicht auf MRKHS zu, weshalb eine klinische Untersuchung von Neugeborenen beim Vorliegen vom MRKH-Syndrom in der Regel keine Auffälligkeiten zeigt.

### **Potentielle Störfaktoren und Ungenauigkeiten (A-C):**

Weitere potentielle Quellen für Ungenauigkeiten bei dieser Beobachtungsstudie (6) sind bei allen methodischen Ansätzen auf der einen Seite das Problem der

## 4 Diskussion

Vollständigkeit und auf der anderen Seite das Problem der Unvollständigkeit: die Miterfassungen von Differenzial-/ Fehldiagnosen und potentiellen Doppelmeldungen können, ebenso wie fehlende Dokumentation und damit Nicht-Erfassung einzelner MRKHS-Fälle, in dieser Studie nicht ausgeschlossen werden. Bei der Ergebnisdarstellung wurde an den entsprechenden Stellen darauf hingewiesen.

### 4.2.2 Stärken

Bei der vorliegenden Arbeit wurden mehrere verschiedene methodische Ansätze gewählt. Der Bedarf an einem solchen methodischen Vorgehen für die Häufigkeitserfassung einer Seltenen Erkrankung ergab sich aus den Besonderheiten von MRKHS, da diese Fehlbildung bislang weder mithilfe eines eigenen spezifischen Diagnoseschlüssels noch über Biomarker im Rahmen eines Neugeborenen Screenings erfasst werden kann.

Obwohl die einzelnen Ergebnisse, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit gewonnen wurden, etwas voneinander abweichen, konnte hier ein Rahmen aufgezeigt werden, in dem die tatsächliche Inzidenz vermutlich liegt.

### **MRKHS-Fälle für 2015 wurden aus ganz Deutschland gemeldet (A)**

Die im März 2016 im Rahmen der Primärdatenerhebung durchgeführte deutschlandweite Umfrage für das Studienjahr 2015 konnte mit einer Rücklaufquote von 14,0 % (n= 1005) und 63 gemeldeten Fällen einen größeren Anteil der niedergelassenen Frauenärzte erreichen als erwartet. Da keine Vollerhebung erzielt werden konnte, können folglich auch keine unmittelbaren Rückschlüsse auf die tatsächliche Inzidenz von neu-diagnostizierten MRKHS-Fällen in Deutschland gezogen werden. Berücksichtigt werden muss bei der angewandten Erfassungsmethodik in Hinblick auf die Inzidenzbestimmung jedoch ein potentiell positives Bias bezüglich einer vorbestehenden Sensibilität

bei der Studienpopulation im Falle eines bereits stattgehabten Kontaktes mit einer MRKHS-Patientin. Als Rückkehrschluss lässt sich daraus ableiten, dass bei fehlendem Kontakt mit dem Krankheitsbild MRKHS, Artikel und Fragebogen potentiell weniger Aufmerksamkeit erweckt haben und diese seltener/ gar nicht zurückgesandt wurden. Da jedoch keine Sicherheiten für diese Annahme vorliegen, haben die Auswertungsergebnisse keine direkte Repräsentanz für die Grundgesamtheit, können jedoch als eine Schätzung für einen unteren Wert der tatsächlichen Inzidenz angesehen werden.

### **Auswertung des bisher größten MRKHS-Patientinnenkollektivs in Baden-Württemberg (B)**

Die Auswertung der Diagnosestellungen nach Jahren von insgesamt 129 MRKHS-Patientinnen aus Baden-Württemberg ergab eine Inzidenz von 1:4.840 bei 7-11 neu-diagnostizierten MRKHS-Fällen jährlich und ist damit vergleichbar mit den bisherigen Schätzungen in der Literatur. Die 11 gemeldeten Fälle von MRKHS in Baden-Württemberg, die auf Basis der Primärdatenerhebung für das Jahr 2015 detektiert werden konnten, stützen das Ergebnis aus der Auswertung der Patientenbögen des ZSGF, dass in diesem Bundesland jährlich zwischen 7-11 MRKHS-Fälle neu-diagnostiziert werden.

Die zusätzliche Auswertung aller, seit 2008 am ZSGF Tübingen behandelten Patientinnen mit MRKHS, ermöglichte die Untersuchung eines Studienkollektivs in einer Größenordnung, die besonders für die Untersuchung einer Seltenen Erkrankung bemerkenswert ist. Schwerpunkte lagen auf der Analyse des medizinischen Behandlungsprozesses und der Krankenanamnese der MRKHS-Patientinnen. Neben dem Alter beim ersten Frauenarztbesuch und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnten jedoch noch weitere wichtige Informationen zu verschiedenen klinischen Aspekten gewonnen werden, wie etwa der Häufigkeit der einzelnen MRKHS-Typen, der Anzahl der Betroffenen mit anderen ethnischen Hintergrund, sowie der Herkunft der Tübinger Patientinnen anteilig auf die einzelnen Bundesländer.

### **Krankenhausstatistiken zeigen weiteren Vergleichswert (C)**

Mit der Durchsicht der Krankenhausstatistiken zu Diagnose- und Prozedurenschlüssel wurde ein weiterer Vergleichswert gewonnen. Da es sich hier nur um die Fälle handelt, die pro Jahr mit der entsprechenden Hauptdiagnose stationär in einem Krankenhaus aufgenommen wurden, unabhängig davon ob es der erste oder ein wiederholter Krankenhausaufenthalt unter derselben Hauptdiagnose ist, und auch vereinzelt andere Krankheitsbilder unter diesen Diagnoseschlüsseln codiert sind, liegt der tatsächliche Wert folglich eher unter der errechneten Inzidenz von 1:3.100 bis 1:3.378 (basierend auf den Daten 2011- 2014): dennoch kann dieses Ergebnis als eine Schätzung für einen oberen Wert der Inzidenz von MRKHS gedeutet werden. Daneben konnte durch diesen methodischen Ansatz auf die Relevanz eines eigenen spezifischen Diagnoseschlüssels für MRKHS hinsichtlich epidemiologischer Fragestellungen hingewiesen werden.

### 4.2.3 Abwägung der Ergebnisse

Eine Aussage darüber, welcher der hier durchgeführten methodischen Ansätze die höchste Validität und Genauigkeit aufweist ist nicht sicher zu sagen. Jeder methodische Ansatz weist Stärken und Limitationen auf, weshalb hier nur eine Tendenz aufgezeigt werden kann.

**A)** Die Ergebnisse auf Basis der deutschlandweiten Primärdatenerhebung mit Befragung aller niedergelassenen Frauenärzte weisen aufgrund der niedrigen Rücklaufquote eine zu hohe Unsicherheit bezüglich der tatsächlich neu-diagnostizierten Fälle in diesem Jahr auf, und lassen somit keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Häufigkeit von MRKHS zu.

**B)** In der Datenauswertung auf Basis des Tübinger Patientenregisters konnten wichtige Informationen zum Vorkommen von MRKHS in Baden-Württemberg gewonnen werden. Inwieweit diese Ergebnisse jedoch auf ganz Baden-Württemberg und Deutschland übertragbar sind ist mit Unsicherheiten verbunden.

**C)** Aufgrund der Unsicherheiten bei der Codierpraxis von MRKHS bei fehlendem spezifischen ICD-10 Schlüssel ist die Auswertung der Krankenhausstatistiken möglicherweise ebenfalls mit Ungenauigkeiten verbunden. Gleichzeitig aber liegt diesem methodischen Ansatz durch die Objektivität und das *bundesweite* Vorgehen der Datenerhebung eine gewisse Aussagekraft zugrunde. Um die hier gewonnenen Ergebnisse auf ihre Genauigkeit zu überprüfen, müsste jedoch zunächst die genaue Codierpraxis von MRKHS aus anderen Kliniken in Deutschland geprüft werden, ob diese mit der Codierpraxis der Tübinger Universitätsfrauenklinik übereinstimmt.

### 4.3 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Seltene Erkrankungen, auf die die Gesellschaft aufmerksam geworden ist, profitieren häufiger von neuen Forschungsförderungen und dem Zugewinn an öffentlicher Akzeptanz. Ein aktuelles Beispiel stellt die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) dar, die mit einer Prävalenz von 3-8 pro 100 000 noch deutlich seltener vorkommt als MRKHS: dennoch gelang es im Juli 2014 durch einen Spendenaufruf für ALS, der durch die *Ice Bucket Challenge* in den sozialen Netzwerken auf große Begeisterung stieß, weltweit die Aufmerksamkeit auf diese Seltene Erkrankung zu lenken. Die ALS-Ambulanz der Charité und die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. profitieren bis heute in hohem Ausmaß, besonders finanziell, von dieser (Spenden-)Aktion (60). Mehr Aufmerksamkeit auf die Seltene Erkrankungen zu lenken könnte somit ein wichtiger Baustein sein - zum einen für die dringend notwendige Finanzierung der weiteren Forschung auf diesem Gebiet, und zum anderen für eine größere Akzeptanz und Toleranz Seltener (genitaler) Fehlbildungen, beziehungsweise Seltene Krankheiten allgemein.

Eine Förderung und ein weiterer Ausbau von regelmäßigen Vorträgen, Fortbildungsveranstaltungen und Schulungsangeboten zu MRKHS könnten möglicherweise einen positiven Einfluss auf eine frühere Diagnosestellung bei MRKHS haben. Dafür sprechen würden die Diskrepanzen zwischen dem Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen den einzelnen Bundesländern, die im Rahmen dieser Untersuchung beobachtet werden konnten (siehe Punkt 4.1.5).

Als ein weiterer bundesweiter Ansatz zur Optimierung der Versorgungssituation und des Forschungsstands zu MRKHS erscheint die Einführung einer G1- und G2-Untersuchung beim Gynäkologen im Alter von 12 und 14 Jahren - zum Beispiel in Verbindung mit den HPV-Impfungen - überlegenswert zu sein, bei der spezielle Untersuchungen (siehe Punkt 1.2.4) routinemäßig durchgeführt werden. Auf diese Weise könnte MRKHS rechtzeitig diagnostiziert und die Rate an verzögerten Diagnosestellungen möglicherweise reduziert werden. Die im

## 4 Diskussion

Rahmen der G1/ G2 detektierten Fälle könnten zudem direkt in einem zentralen Patientenregister gesammelt werden, welches die weitere Forschung zu MRKHS, insbesondere auch die Häufigkeitserfassung dieser Seltenen Erkrankung, unterstützen würde.



### 4.4 Schlussfolgerung

Die in dieser Studie berechneten Werte für die Inzidenz von MRKHS decken sich annäherungsweise mit den bisherigen Häufigkeitsangaben in der Literatur.

Die Berechnungen zur Häufigkeit einer Seltenen Erkrankung werden jedoch sehr stark von den Fallzahlen pro Jahr und den Geburtenzahlen beeinflusst. Die Angabe eines genauen Wertes zur Häufigkeit einer Seltenen Erkrankung ist folglich nur schwer möglich und mit Unsicherheiten verbunden. Die Inzidenzwerte in vorliegender Arbeit, die auf Basis der Geburtenzahlen im Diagnosejahr und nicht der im Geburtsjahr der Betroffenen berechnet wurden, sind aufgrund der nicht konstanten Geburtenzahlen in Deutschland verfälscht und somit nur eingeschränkt aussagekräftig.

Um die Validität und Reliabilität der Inzidenzerfassung einer Seltenen Erkrankung wie MRKHS in Deutschland zu optimieren, wäre zudem das Heranziehen eines noch größeren zeitlichen Rahmens sowie das Überprüfen der gemeldeten Fälle auf das tatsächliche Vorliegen von MRKHS zum Ausschluss von Differentialdiagnosen wünschenswert.

Eine weitere Studie in einem zeitlichen Abstand von wenigen Jahren mit Überprüfung der Diagnose MRKHS auf ihre Richtigkeit und der Berechnung der Inzidenz mit den richtigen Geburtenzahlen wäre aus diesem Grund wünschenswert.

Das in Abhängigkeit von der räumlichen Entfernung zum ZSGF bundesweit etwas nach oben hin abweichenden Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Vergleich zu den Tübinger Patientinnenkollektiv, ist möglicherweise eine Auswirkung der seit Jahren vorangetriebenen Sensibilisierung der Ärzteschaft durch das Engagement der Tübinger Experten für MRKHS und würde dafür sprechen, entsprechende Aktivitäten deutschlandweit mehr einzusetzen.

Ein weiterer bundesweiter Ansatz zur Optimierung der Versorgungssituation zu MRKHS, und gleichzeitig eine Möglichkeit einer exakteren Häufigkeitserfassung dieser Seltenen genitalen Fehlbildung wäre, neben einem eigenen ICD10-GM-

#### 4 Diskussion

Schlüssel, die Einführung routinemäßiger G1 und G2 Vorsorgeuntersuchungen beim Gynäkologen (siehe Punkt 4.3).

## 5 Zusammenfassung

Das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom ist eine genitale Fehlbildung, die zu den Seltenen Erkrankungen zählt. Es existieren abgesehen von der internen MRKHS-Datenbank der Universitätsfrauenklinik Tübingen keine öffentlichen Datenbanken, Studien oder bundesweite Register zur Erfassung der Häufigkeit von MRKHS, sodass es sich bei bisherigen Literaturangaben zu diesem Thema für Deutschland lediglich um Schätzungen handelt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz des MRKH-Syndroms deutschlandweit zu erfassen.

Die Erfassung der Häufigkeit von MRKHS fand bei der vorliegenden Arbeit auf drei verschiedenen Wegen statt. Die Primärdatenerhebung zur Erfassung der 2015 neu-diagnostizierten Fälle von MRKHS erfolgte mithilfe eines Fragebogenversands und eines nachfassenden Fax vier Wochen später. Parallel wurden die MRKHS-Patientenbögen des ZSGF Tübingen ausgewertet. Als dritten Ansatzpunkt der Datengewinnung wurden die Diagnosestatistiken für die Jahre 2011- 2014 ausgewertet, mithilfe derer ein weiterer Anhaltspunkt für die Inzidenz in Deutschland gewonnen werden konnte.

Bei einer Rücklaufquote der deutschlandweiten Fragebogenerhebung von 14,0 % (n= 1005) und einem Vergleich der Ergebnisse, konnte eine Inzidenz für MRKHS zwischen 1:3.100 und 1:5.564 weiblichen Lebendgeborenen berechnet werden. Mit 7 519 bis 13 495 Betroffenen in Deutschland ergibt sich für 2015 eine Prävalenz von 18 bis 32 pro 100 000 Frauen. Die Berechnung auf Basis der deutschlandweiten Fragebogenerhebung basiert jedoch auf der Annahme einer Rücklaufquote von 100 %, daher unterschätzt der hier berechnete Wert bei einer geringen Rücklaufquote von 14 % womöglich die tatsächliche Inzidenz. Durch das Heranziehen falsch niedriger Geburtenzahlen zur Berechnung der Inzidenz sind die Inzidenzwerte hier zudem insgesamt verfälscht worden.

## 5 Zusammenfassung

Für eine mögliche Assoziation zwischen dem Auftreten von MRKHS und einem Migrationshintergrund ergab sich kein Anhalt (22,2 % bei MRKHS-Betroffenen und 20,0 % in der weiblichen Gesamtbevölkerung).

Die ermittelte Inzidenzrate deckt sich annäherungsweise mit den bisher in der Literatur angegebenen Schätzungen von 1:4.000 bis 1:5.000 weiblichen Neugeborenen. Diese deutschlandweite Datenerhebung zeigt, dass die weitere epidemiologische Erforschung einer seltenen Genitalfehlbildung wie MRKHS langfristig ein einheitliches Erfassungssystem erfordert, um die vorliegende Datenlage zu spezifizieren und zu sichern. Ein zentrales Patientenregister würde zudem zukünftige Forschungsvorhaben zu dieser seltenen genitalen Fehlbildung vereinfachen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. EURODIS. [www.eurordis.org/de](http://www.eurordis.org/de) [Zugriff 12/ 2015]
2. Eidt D, Frank M, Reimann A, Wagner T, Mittendorf T, Graf von der Schulenburg. Maßnahmen zur Verbesserung der gesundheitlichen Situation von Menschen mit Seltenen Erkrankungen in Deutschland [online]. Hannover, Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2009.  
URL: [http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Autorentexte\\_Massnahmen-seltene-Krankheiten\\_200908.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Autorentexte_Massnahmen-seltene-Krankheiten_200908.pdf).  
[http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/\\_media/Autorentexte\\_Massnahmen-seltene-Krankheiten\\_200908.pdf](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/_media/Autorentexte_Massnahmen-seltene-Krankheiten_200908.pdf). [Zugriff 11/2015]
3. Simoes E, Kronenthaler A, Emrich C, Rieger MA, Rall KK, Schäffeler N, Hiltner H, Ueding E, Brucker SY. Development of a Provisional Model to Improve Transitional Care for Female Adolescents with a Rare Genital Malformation as an Example for Orphan Diseases [online]. BioMed Research International, 2014. Article ID 913842.  
URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/913842>. [Zugriff 11/2015]
4. Simoes E, Sokolov A, Kronenthaler A, Hiltner H, Schaeffeler N, Rall KK, Ueding E, Rieger M, Wagner A, Poesch LS, Baur MC, Kittel J, Brucker SY. Information ranks highest: Expectations of female adolescents with a rare genital malformation towards health care services [online]. PLOS one, 2017.  
URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174031>. [Zugriff 06/2017]
5. Marckmann G. Das Problem der seltenen und vernachlässigten Erkrankungen [online]. worldmapper, 2010.  
URL: [http://www.worldmapper.org/articles/2010\\_dtm.pdf](http://www.worldmapper.org/articles/2010_dtm.pdf). [Zugriff 11/2015]
6. Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen. IQWiG-Bericht Nr. 241. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [online], 2014.  
URL: [https://www.iqwig.de/download/MB13-01\\_Rapid-Report\\_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf](https://www.iqwig.de/download/MB13-01_Rapid-Report_Studien-bei-seltenen-Erkrankungen.pdf). [Zugriff 11/2015]
7. Zentrum für Seltene genitale Fehlbildungen (ZSGF) [online]. Tübingen.  
URL: <https://www.medizin.uni-tuebingen.de/Forschung/Zentren/Zentrum+f%C3%BCr+Seltene+Erkrankungen+%E2%80%93+ZSE/Spezialzentren/Zentrum+f%C3%BCr+Seltene+genitale+Fehlbildungen+der+Frau.html>. [Zugriff 11/2015]
8. Jahresbericht für 2012 bis 2014. Drei Jahre erfolgreiche Arbeit für die "Waisenkinder der Medizin" [online]. Tübingen: Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE), 2014.  
URL: [http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Zentren/Zentrum+f%C3%BCr+Seltene+Erkrankungen/PDF\\_Archiv/ZSE+Jahresbericht+12\\_14-port-10011-p-56520.pdf](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Zentren/Zentrum+f%C3%BCr+Seltene+Erkrankungen/PDF_Archiv/ZSE+Jahresbericht+12_14-port-10011-p-56520.pdf). [Zugriff 11/2015]
9. European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT).  
<http://www.eurocat-network.eu/>. [Zugriff 11/2015]

10. RARECARE. <http://www.rarecare.eu/>. [Zugriff 11/2015]
11. Neugeborenencreening Sachsen-Anhalt. Medizinische Fakultät. Universitätsklinikum Magdeburg. <http://www.stwz.ovgu.de/Neugeborenencreening.html>. [Zugriff 11/2015]
12. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. Dtsch Arztebl, 2006; 103(38): 2464-2471.
13. Bean EJ, Mazur T, Robinson AD. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome: Sexuality, Psychological Effects and Quality of Life. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009; 22(6): 339-345.
14. Rall K, Brucker S. Die drei A der Vaginalaplasie- kein differenzialdiagnostisches Chamäleon. FRAUENARZT 2007; 48(10): 940-948.
15. Bungartz J. Das MRKH-Syndrom: Klinik, Analyse der Fehldiagnosen und Entwicklung eines Leitfadens zur Differenzialdiagnostik und zur Vermeidung von „Malpractice“ [online]. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen, 2012.  
URL: [https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/45952/pdf/Dissertation\\_Bungartz.pdf?sequence=1](https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/45952/pdf/Dissertation_Bungartz.pdf?sequence=1) [Zugriff 05/2017]
16. Kim SY, Yoo RE, Cho JY, Kim SH, Seoul/KR. Magnetic Resonance Imaging-based Differential Diagnosis of Congenital Müllerian Duct Anomalies and Their Mimics [online]. EPOS, 2014.  
URL: <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0795> [Zugriff 12/ 2015]
17. Morcel K. The Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2008, 37(6): 539-546.
18. Orphanet.  
[http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=2783&disease=Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-syndrome&search=Disease\\_Search\\_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=2783&disease=Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-syndrome&search=Disease_Search_Simple). [Zugriff 12/2015]
19. Rall KK. Typical and Atypical Associated Findings in a Group of 346 Patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014; 28(5): 362-368.
20. Grimbizis GF, Gordts S, Sardo ADS. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod, 2013; 28(8): 2032-2044.
21. S1-Leitlinie Gynäkologie 015/052: Weibliche genitale Fehlbildungen. [Online], 2010.  
URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-052l\\_S1\\_Weibliche\\_genitale\\_Fehlbildungen\\_2010\\_abgelaufen\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-052l_S1_Weibliche_genitale_Fehlbildungen_2010_abgelaufen_01.pdf). [Zugriff 11/2015]

22. Oppelt P. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser Syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod*, 2006; 21(3): 792-797.
23. Charoki C, Krepischi-Santos AC, Rosenberg C. Report of a del22q11 in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) anomaly and exclusion of WNT-4, RAR-gamma, and RXR-alpha as major genes determining MRKH anomaly in a study of 25 affected women. *Am J Med Genet Part A*, 2006; 140: 1339-1342.
24. Morgan EM, Quint EH. Assessment of Sexual Functioning, Mental Health, and Life Goals in Women with Vaginal Agenesis. *Archives of Sexual Behavior*, 2006; 35(5): 607-618.
25. Burel A, Mouchel A, Odent S. Role of HOXA7 to HOXA13 and PBX1 genes in various forms of MRKH syndrome (congenital absence of uterus and vagina). *J Negat Results Biomed*, 2006; 5: 4.
26. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A, Seeber S, Humeny A, Beckmann MW, Strick R. DNA sequence variations of the entire anti-Müllerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod*, 2004; 20(1): 149-157.
27. Morcel K, Camborieux L, PRAM, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome [online]. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2007; 13(2). DOI: 10.1186/1750-1172-2-13. [Zugriff 06/2017]
28. Nennstiel-Ratze UI, Lüders A, Blankenstein O et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2013. Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (DGNS), 2013. URL: [http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport\\_2013.pdf](http://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport_2013.pdf). [Zugriff 11/2015]
29. Brucker S, Oppelt P, Ludwig KS, Wallwiener D, Beckmann MW. Vaginale und uterine Fehlbildungen- Teil 2. *Geb Frau*, 2005; 66(11): 221-224.
30. Wallwiener D, Friese K. Neovagina. Atlas der gynäkologischen Operationen. 7.Auflage. Georg Thieme Verlag, 2009: 457-469.
31. Laparoskopisch assistierte Anlage einer Neovagina n. BRUCKER/WALLWIENER: KARL STORZ [online]. *EndoWorld*, 2010; 19(3). URL: [https://www.karlstorz.com/cps/rde/xbcr/karlstorz\\_assets/ASSETS/2148420.pdf](https://www.karlstorz.com/cps/rde/xbcr/karlstorz_assets/ASSETS/2148420.pdf). [Zugriff 11/2015]
32. Brucker S, Zubke W, Wallwiener D. Optimierung der laparoskopisch-assistierten Neovagina-Anlage durch neue Applikationsinstrumente inklusive einem neuen mechanischen Spannapparat. *Geburtsh Frauenheilkd*, 2004; 64(1): 70-75.

33. Rall K, Kraemer D, Wallwiener D, Brucker S. Genitale Rekonstruktion bei angeborenen Aplasien. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Gynäkologe, 2016; 49: 87–93.
34. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, Enskog A, Milenkovic M, Ekberg J, Diaz-Garcia C, Gäbel M, Hanafy A, Hagberg H, Olausson M, Nilsson L. Livebirth after uterus transplantation. Lancet [online], 2015; 9968(385): 607–616.
35. Erste Gebärmuttertransplantation in Deutschland durchgeführt [online]. Universitätsklinikum Tübingen, 2016.  
URL: [http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Allgemeine+Chirurgie/Pressemeldungen/2016\\_11\\_09-port-10011-p-210045.html](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/Patienten/Kliniken/Allgemeine+Chirurgie/Pressemeldungen/2016_11_09-port-10011-p-210045.html). [Zugriff 08/2017]
36. Loos S, Sander M, Albrecht M. Bestandsaufnahme zur Forschungssituation bei seltenen Erkrankungen in Deutschland [online]. Berlin: IGES-Institut, BMBF, 2014.  
URL: [http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/Leitfaden/SE\\_Bestandsaufnahme2014.pdf](http://www.dlr.de/pt/Portaldata/45/Resources/Dokumente/Leitfaden/SE_Bestandsaufnahme2014.pdf). [Zugriff 11/2015]
37. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED).  
<http://www.esped.uni-duesseldorf.de/> [Zugriff 11/2015]
38. Deutsches Kinderkrebsregister (DKKR).  
<http://www.kinderkrebsregister.de/dkkkr/ueber-uns/uebersicht.html>. [Zugriff 11/2015]
39. DIMDI. OPS Operationen- und Prozedurenschlüssel.  
<https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/index.htm>. [Zugriff 11/2015]
40. Bericht über die Durchführung der Mitteilung der Kommission über seltene Krankheiten – eine Herausforderung für Europa und der Empfehlung des Rates vom 8. Juni 2009 für eine Maßnahme im Bereich seltener Krankheiten (2009/C 151/02) [online]. Brüssel: Europäische Kommission, 2014.  
URL: [http://ec.europa.eu/health/rare\\_diseases/docs/2014\\_rarediseases\\_implementationreport\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/2014_rarediseases_implementationreport_de.pdf). [Zugriff 11/2015]
41. Groft SC, DeLaPaz MP. Rare diseases-Avoiding misperceptions and Establishing realities: The need for reliable epidemiological data. Experimental Medicine and Biology, 2010; 686: 3-14.
42. DeLaPaz MP, Villaverde-Hueso A, Alonso V, János S, Zurriaga O, Pollán M, Abaitua-Borda I [online]. Rare diseases epidemiology research. Adv Exp Med Biol, 2010; 686:17-39.
43. Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of müllerian aplasia in Finland. FertStert, 2001; 76(3): 624–625.



## 6 Literaturverzeichnis

44. Pösch LS, Graf J, Sokolov AN, Rall KK, Wallwiener D, Brucker SY, Simoes E. Klinische Merkmale und Versorgungslücken bei Seltenen Erkrankungen: anamnestische Besonderheiten bei MRKHS-Patientinnen. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2016; 76: 175.
45. Rocheste Epidemiology Project (REP). <http://rochesterproject.org/>. [Zugriff 11/2015]
46. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, Thorsson AV, Carroll PV, Korbonits M, Benediktsson R. Epidemiology of pituitary adenomas in Iceland [online]. Eur J Endocrinol, 2015; 173(5): 655-664
47. Fielding N, Schreier M. Introduction: On the Compatibility between Qualitative and Quantitative Research Methods [online]. 2001; 2(1). URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0114-fqs010146>. [Zugriff 11/2015]
48. FRAUENARZT. <http://www.frauenarzt.de/>. [Zugriff 06/2016]
49. Die Zeitschrift FRAUENARZT: Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. URL: <http://www.dggg.de/publikationen/publikationsorgane/frauenarzt/>. [Zugriff 06/2016]
50. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von guter epidemiologischer Praxis (GEP) [online]. Robert-Koch-Institut (RKI), 1999. URL: [http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GEP\\_mit\\_Ergaenzung\\_GPS\\_Stand\\_24.02.2009.pdf](http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/GEP_mit_Ergaenzung_GPS_Stand_24.02.2009.pdf). [Zugriff 11/2015]
51. Anzahl der Arztpraxen für Frauenheilkunde (Gynäkologie) in Deutschland nach Praxisform im Jahr 2011 [online]. statista, 2011. URL: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/292146/umfrage/anzahl-der-arztpraxen-fuer-gynaekologie-in-deutschland/>. [Zugriff 11/2015]
52. Statistisches Bundesamt. Unternehmen und Arbeitsstätten. Kostenstruktur bei Arzt- und Zahnarztpraxen sowie Praxen von psychologischen Psychotherapeuten [online]. Fachserie 2, Reihe 1.6.1, 2016. URL: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/DienstleistungenFinanzdienstleistungen/KostenStruktur/KostenstrukturAerzte2020161119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/DienstleistungenFinanzdienstleistungen/KostenStruktur/KostenstrukturAerzte2020161119004.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff 12/2016]
53. Response Quote / Antwortquote / Rücklaufquote Mailing [online]. Baden-Baden. Kindermann KG, 2012. URL: <http://kindermann-kg.de/response-quote-antwortquote-rucklaufquote-mailing/>. [Zugriff 11/2015]
54. Hölting M. 10-Jahresanalyse des Kollektivs des Zentrums für Seltene Genitale Fehlbildungen im Department für Frauengesundheit. Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen, voraussichtliche Einreichung 2018.

55. Strukturierter Qualitätsbericht für das Berichtsjahr 2014 [online].  
Universitätsklinikum Tübingen, 2015.  
URL: [https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Verwaltung/Med\\_Strukturplanung+und+Qualit%C3%A4tsmanagement/PDF\\_Archiv/Qualit%C3%A4tsmanagement/Qualit%C3%A4tsbericht+2014\\_pdf-port-10443-p-12210.pdf](https://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/EINRICHTUNGEN/Verwaltung/Med_Strukturplanung+und+Qualit%C3%A4tsmanagement/PDF_Archiv/Qualit%C3%A4tsmanagement/Qualit%C3%A4tsbericht+2014_pdf-port-10443-p-12210.pdf). [Zugriff 12/2015]
56. Herlin M, Bjørn AM, Rasmussen M, Trolle B, Petersen MB. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Hum Reprod*, 2016; 31(10): 2384-2390.
57. Nahum GG. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? *J Reprod Med*, 1998; 43(10): 877-887.
58. Wottgen M, Brucker S, Renner SP, Strissel PL, Strick R, Kellermann A, Wallwiener D, Beckmann MW, Oppelt P. Higher incidence of linked malformations in siblings of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrome patients [online]. *Hum Reprod*, 2008; 23(5): 1226-1231.
59. Statistisches Bundesamt (Destatis). Migration und Integration.  
URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/MigrationIntegration/MigrationIntegration.html;jsessionid=93BE4FB8755283F0809C74618D0A9829.cae4>. [Zugriff 12/2016]
60. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM).  
<https://www.dgm.org/aktiv-werden/benefiz-aktionen/ice-bucket-challenge-2014/ergebnis>. [Zugriff 11/2015]
61. Rall K, Wallwiener D, Brucker S. Entwicklung eines Algorithmus zur Diagnose und Therapie der Vaginalaplasie anhand von 120 Fällen [online]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2008.  
DOI: 10.1055/s-0028-1088651. [Zugriff 11/2015]

## **7. Erklärungen zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsfrauenklinik Tübingen (Forschungsinstitut für Frauengesundheit) unter Leitung von Frau Prof. Dr. S. Y. Brucker, Ärztliche Direktorin des Forschungsinstituts für Frauengesundheit, durchgeführt. Betreut wurde die Arbeit über die gesamte Zeitdauer von Frau Prof. Elisabeth Simoes.

Die Studie sowie das methodische Vorgehen wurden in Eigenarbeit konzipiert. Eine beratende Funktion übernahm das statistische Bundesamt in Trier durch Herrn Münnich, sowie Frau Prof. Brucker und Frau Prof. Simoes.

Die Daten- und Literaturrecherche sowie die Verfassung des Artikels für die Zeitschrift der FRAUENARZT sowie die Erstellung des Fragebogens habe ich selbstständig, mit Unterstützung von Frau Prof. Simoes und Frau Prof. Brucker übernommen. Den Faxversand habe ich organisiert und dazu die Faxadressen aller kontaktierten Frauenärzte in Deutschland aus dem öffentlichen Register gesammelt. Der Faxversand selbst erfolgte über den Onlineanbieter SimpleFax. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte in Eigenarbeit. Die Patientendaten vom ZSGF Tübingen wurden durch OÄ Frau Dr. Rall zur Verfügung gestellt. Die Daten, auf Basis derer die Berechnung des „Umrechnungsfaktors“ für die Diagnosedaten erfolgte, wurden von Frau Hölting bereitgestellt. Die Berechnung des „Umrechnungsfaktors“ erfolgte durch Frau PD. Dr. Schönfisch. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Beratung durch Frau PD. Dr. Schönfisch.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig, nach Anleitung durch Frau Prof. Simoes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

## 8. Veröffentlichungen

### **8. Veröffentlichungen**

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift mit Hinweis auf diese Studie wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

- Pösch L.-S. et al. Genitale Fehlbildungen: so häufig, wie verkannt. Frauenarzt, 2016; 57(3); 276-281.

## 9 Anhang

### 9.1 Arztfragebogen veröffentlicht in DER FRAUENARZT 2016

#### Fragebogen zur Erfassung der Häufigkeit des MRKH-Syndroms

1. Wie viele MRKHS-Fälle wurden im Jahr 2015 von Ihnen in Ihrer Praxis neu diagnostiziert?  
(Auch V. a. MRKHS nennen, wenn Diagnose im Nachhinein ex domo bestätigt wurde.)

\_\_\_\_\_ neu-diagnostizierte Fälle im Jahr 2015.

2. Wie viele Fälle von MRKHS kommen durchschnittlich im Jahr in Ihre Praxis?

\_\_\_\_\_ Fälle/ Jahr.

3. Wie alt waren die Betroffenen jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung?  
(Zutreffendes bitte mit „X“ ankreuzen)

Patientin Nr.	< 10 Jahre	10–13 Jahre	14–17 Jahre	≥ 18 Jahre
1				
2				
3				
4				
5				

4. Weist die Patientin Ihrem Wissen nach einen Migrationshintergrund auf?

Patientin Nr.	ja, und zwar (z.B. türkische Eltern)	nein/nicht bekannt
1		
2		
3		
4		
5		

5. Ich habe eine Patientin für die Screening-Warteliste zur Uterustransplantation

- ja (bei ja: E-Mail an [sara.brucker@med.uni-tuebingen.de](mailto:sara.brucker@med.uni-tuebingen.de))  
 nein

6. In welchem Bundesland ist Ihre Praxis ansässig?

## 9.2 Modifizierter Arztfragebogen zum Nachfassen per Fax

EBERHARD KARLS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



Tübingen, den 21.04.2016

### Umfrage zur Erfassung der Häufigkeit des MRKH-Syndroms

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen,

das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (kurz: MRKHS) ist eine angeborene genitale Fehlbildung und zeichnet sich durch eine Vaginalaplasie und einen unvollständig ausgebildeten oder fehlenden Uterus aus. Vorstellig werden die Betroffenen meist aufgrund einer primären Amenorrhö, der weibliche Phänotyp ist dabei unauffällig. Mit einer geschätzten Inzidenz von 1:4500 weiblichen Neugeborenen zählt MRKHS zu den seltenen Erkrankungen. (Nähere Informationen dazu finden Sie unter <http://www.neovagina.de/aerzte/>.)

Um die weiterhin noch offen gebliebene Frage klären zu können, wie viele MRKHS-Neuerkrankungen es in Deutschland pro Jahr gibt, sind wir auf Ihre Unterstützung als niedergelassene\_r Frauenärzt\_in angewiesen. Wir bitten Sie darum sich zwei Minuten Zeit zu nehmen, um uns den unten beigefügten Abschnitt ausgefüllt zurückzufaxen.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mühe im Voraus. Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Sara Brucker

Cand. med. Leonie-Sophia Pösch

Universitätsklinikum  
Tübingen  
Forschungsinstitut für  
Frauengesundheit  
Department für Frauengesundheit

Ärztliche Direktorin

Prof. Dr. med. Sara Brucker

Pforte/ Notfälle: (07071) 29-82681

Fax: (07071) 29-5381

Tel. (07071) 29-80791

Fax: (07071) 29-4663

[www.uni-frauenklinik-tuebingen.de](http://www.uni-frauenklinik-tuebingen.de)

[Sara.Brucker@med.uni-tuebingen.de](mailto:Sara.Brucker@med.uni-tuebingen.de)

### RÜCKSENDEFAX

1. Wie viele MRKHS-Fälle wurden im Jahr 2015 von Ihnen in Ihrer Praxis neu diagnostiziert?  
(Auch Verdachtsdiagnose MRKHS nennen, wenn die Diagnose im Nachhinein ex domo bestätigt wurde.)

\_\_\_\_\_ neu-diagnostizierte Fälle im Jahr 2015.

2. Wie alt waren die Betroffenen jeweils zum Zeitpunkt der Diagnosestellung? Weist die Patientin Ihrem Wissen nach einen Migrationshintergrund auf? (Zutreffendes bitte mit „x“ ankreuzen)

Patientin Nr.	<10 Jahre	10-13 Jahre	14-17 Jahre	≥18 Jahre	Migrationshintergrund bekannt? (z.B. wenn Eltern türkischer Abstammung sind)
1					
2					
3					
4					

4. Ich habe eine Patientin für die Screening-Warteliste zur Uterustransplantation

Ja (bei ja: E-Mail an [sara.brucker@med.uni-tuebingen.de](mailto:sara.brucker@med.uni-tuebingen.de))

Nein

3. In welchem Bundesland ist Ihre Praxis ansässig?

\_\_\_\_\_

Vielen Dank!

Danksagung

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Univ.-Prof. Dr. Sara Brucker, für die freundliche Überlassung dieses Promotionsthemas und der sehr herzlichen Unterstützung während der gesamten Entstehungsphase dieser Studie bedanken.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. Elisabeth Simoes für die großartige und freundliche Betreuung, sowie für die sehr bereichernde Zusammenarbeit in den vergangenen Jahren.

Bei Frau PD. Dr. Katharina Rall bedanke ich mich für die geduldige und stets sehr freundliche Beantwortung und Hilfe in Zusammenhang mit Fragen rund um klinische Themen. Ebenso gilt mein Dank Frau PD. Dr. Birgitt Schönfisch, die immer ein offenes Ohr für sämtliche statistische Belange hatte, sowie Prof. Dr. Ralf Münnich für seine Beratung.

Ein besonderer Dank gilt auch Frau Herzog, die mir in den administrativen Fragen und allen organisatorischen Herausforderungen geholfen hat, sowie Frau Hilcher, ohne die der Rücklauf von über 1000 Faxen nie so koordiniert funktioniert hätte.

Vor allem aber bedanke ich mich bei meinen Eltern, meinen Geschwistern und meinem Partner, die mich über die ganze Zeit hinweg seelisch wie geistig unterstützt, ehrliches Interesse gezeigt und mir stets zugehört haben.