



ARTIKEL **OFFEN**

Check for updates

# Zeit bis zur Diagnose und Determinanten der Diagnoseverzögerung bei Menschen mit einer seltenen Krankheit: Ergebnisse einer retrospektiven Patientenbefragung des Rare Barometer

Fatoumata Faye<sup>1</sup>, Claudia Crocione<sup>ID2</sup>, Roberta Anido de Peña<sup>3</sup>, Simona Bellagambi<sup>4</sup>, Luciana Escati Peñaloza<sup>2</sup>, Amy Hunter<sup>5</sup>, Lene Jensen<sup>6</sup>, Cor Oosterwijk<sup>7</sup>, Eva Schoeters<sup>8</sup>, Daniel de Vicente<sup>9</sup>, Laurence Faivre<sup>10</sup>, Michael Wilbur<sup>1</sup>, Yann Le Cam<sup>1</sup> und Jessie Dubief<sup>ID1</sup>

© Der/die Autor(en) 2024

Eine rechtzeitige Diagnose ist eine der größten Herausforderungen für Menschen, die mit einer seltenen Krankheit leben, und diese Studie schätzt, dass in Europa die durchschnittliche Gesamtdauer der Diagnose (TDT) fast 5 Jahre beträgt. Wir untersuchten die Dauer der TDT für PLWRD in Europa, die Schwierigkeiten, die mit ihrer Diagnose-Odyssee verbunden sind, und die wichtigsten Determinanten der Diagnoseverzögerung für alle seltenen Krankheiten (RD). Wir führten eine Umfrage unter PLWRD und ihren Familien mit Hilfe des Rare Barometer durch, der Umfrage-Initiative von EURORDIS-Rare Diseases Europe. Im geografischen Europa befragten wir 6507 Menschen, die mit 1675 seltenen Krankheiten in 41 Ländern leben. Anschließend führten wir eine deskriptive Analyse und ordinale logistische Regressionen durch, um die wichtigsten Determinanten für die Verzögerung der Diagnose zu ermitteln. Die durchschnittliche TDT beträgt 4,7 Jahre. Bei 56 % der Befragten wurde die Diagnose mehr als 6 Monate nach dem ersten medizinischen Kontakt gestellt. Die wichtigsten Determinanten für die Verzögerung der Diagnose sind das Auftreten der Symptome vor dem 30. Lebensjahr, insbesondere in der Kindheit (OR = 3,11; 95% CI: 2,4-4,0) und Jugend (OR = 4,79; 95% CI: 3,7-6,2), eine Frau zu sein (OR = 1,22; 95% CI: 1,1-1,4), in Nordeuropa (OR = 2,15; 95% CI: 1,8-2,6) oder Westeuropa (OR = 1,96; 95% CI: 1,6-2,3) zu leben, die Anzahl der konsultierten medizinischen Fachkräfte (OR = 5,15; 95% CI: 4,1-6,4), Fehldiagnosen (OR = 2,48; 95% CI: 2,1-2,9), Überweisung an ein Fachzentrum (OR = 1,17; 95% CI: 1,0-1,3), unerfüllter Bedarf an psychologischer Unterstützung (OR = 1,34; 95% CI: 1,2-1,5) und finanzieller Unterstützung (OR = 1,16; 95% CI: 1,0-1,3), das Vorliegen einer genetischen Erkrankung (OR = 1,33; 95% CI: 1,1-1,5) und eine familiäre Vorbelastung mit einer RD (OR = 1,36; 95% CI: 1,1-1,6). Diese Faktoren können als Grundlage für Strategien und Maßnahmen zur Verbesserung des Zugangs zur Diagnose für alle PLWRD dienen.

Europäische Zeitschrift für Humangenetik; <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01604-z>

## EINFÜHRUNG

In Europa haben seltene Krankheiten (RD) eine Punktprävalenz von weniger als 5 Fällen pro 10.000 Einwohner. Bislang wurden über 6000 verschiedene seltene Krankheiten identifiziert, von denen insgesamt etwa 30 Millionen Menschen in Europa und 300 Millionen weltweit betroffen sind [1]. Schätzungsweise 72 % der seltenen Krankheiten sind genetisch bedingt und 70 % beginnen in der Pädiatrie [1].

Eine genaue und rechtzeitige Diagnose ist von entscheidender Bedeutung, um die diagnostische Odyssee von PLWRD zu beenden und ihren Zugang zu einer angemessenen Gesundheits- und Sozialversorgung zu gewährleisten. Eine frühzeitige Diagnose ermöglicht eine möglichst frühzeitige unterstützende ganzheitliche Betreuung, kann das Auftreten von Symptomen und Beeinträchtigungen verzögern oder verringern und das Auftreten von Komorbiditäten hinausschieben. Die Zielvorgaben für die Diagnose von RD reichen von sechs Monaten (European Rare 2030 foresight study [2]) bis zu einem Jahr (International Rare Diseases Research Consortium - IRDiRC [3]) nach dem Auftreten der Krankheit. Die verfügbare Evidenz [4-12] ist in erster Linie krankheits- oder länderspezifisch, zeigt aber, dass die Suche

nach der Diagnose von PLWRD oft mit Besuchen bei mehreren Fachleuten des Gesundheitswesens, zahlreichen Tests, Fehldiagnosen oder unangemessenen Behandlungen, einschließlich Operationen, verbunden ist, weshalb sie oft als "diagnostische Odyssee" bezeichnet wird. Die Einführung von

Die Sequenzierung der nächsten Generation sollte die Diagnose von Menschen mit genetischer RD verbessern, die seit Jahren nicht diagnostiziert wurden. Dennoch werden diese Technologien in Europa in unterschiedlichem Tempo eingeführt, von Ländern mit langjährigen Programmen, die automatischen Zugang gewähren, bis hin zu anderen, in denen sie erst eingeführt werden.

Das erste Ziel dieser Studie besteht darin, die Gesamtdiagnosezeit (TDT) für alle PLWRD in Europa zu schätzen, d. h. die Anzahl der Jahre zwischen dem Auftreten der Symptome und der bestätigten Diagnose, und die mit der Diagnose-Odyssee verbundenen Schwierigkeiten zu beschreiben. Das zweite Ziel dieser Studie besteht darin, die

wichtigsten Determinanten für Diagnoseverzögerungen (TDT > 1 Jahr) bei PLWRD in Europa zu ermitteln und dabei zwischen Verzögerungen bei den Patienten (PD), d. h. Verzögerungen zwischen dem Auftreten der Symptome und dem ersten medizinischen Kontakt, und Verzögerungen im Gesundheitssystem (HSD), d. h. Verzögerungen zwischen dem ersten medizinischen Kontakt und der bestätigten Diagnose, zu unterscheiden.

## METHODEN

### Entwicklung der Umfrage

Diese Studie wurde im Rahmen des Rare Barometer-Programms durchgeführt, der Erhebungsinitiative von EURORDIS-Rare Diseases Europe [13]. Sie stützt sich auf eine

<sup>1</sup>EURORDIS-Rare Diseases Europe, Paris, Frankreich. <sup>2</sup>HHT Europe, Rom, Italien. <sup>3</sup>FADEPOF - Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes, Caba, Argentinien. <sup>4</sup>UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare (Italienische Vereinigung für seltene Krankheiten), Rom, Italien. <sup>5</sup>Genetic Alliance UK, London, Vereinigtes Königreich. <sup>6</sup>Sjældne Diagnoser - Seltene Krankheiten Dänemark, Taastrup, Dänemark. <sup>7</sup>VSOP - Vereniging Samenwerkende Ouder En Patiëntenorganisaties, Soest, Niederlande. <sup>8</sup>RaDiOrg - Seltene Krankheiten Belgien asbl/vzw, Brüssel, Belgien. <sup>9</sup>FEDER - Federación Española De Enfermedades Raras, Madrid, Spanien. <sup>10</sup>Centre Hospitalier Universitaire Dijon-Bourgogne, Dijon, Frankreich. E-Mail, jessie.dubief@eurordis.org

Empfangen: 21. Dezember 2023 Überarbeitet: 18. März 2024 Angenommen: 21. März 2024  
Published online: 16 May 2024



Online-Fragebogen, der auf der Grundlage einer Überprüfung früherer Studien über die Diagnoseverzögerungen bei PLWRD [4-12] entwickelt wurde, ein Online-Diskussionsforum, das zwischen dem 29. September und dem 10. Oktober 2021 mit 61 Patientenvertretern aus 48 seltenen Krankheiten und 25 Ländern durchgeführt wurde, sowie ein Expertenausschuss, der sich aus 24 Forschern, Patientenvertretern und Experten für Gesundheitspolitik zusammensetzt. Der Rat der Nationalen Allianzen von EURORDIS - Rare Diseases Europe [14], einem Zusammenschluss von Patientenorganisationen aus 40 Ländern mit einem breiten Spektrum von Krankheiten, wurde gebeten, Beiträge zu den Themen und Indikatoren, die in den Fragebogen aufgenommen werden sollten, sowie zur endgültigen Version des englischen Fragebogens zu liefern. Diese Version wurde von 9 RD-Patienten und Familienmitgliedern getestet und von professionellen Übersetzern in 26 weitere Sprachen übersetzt. 15 Übersetzungen wurden von Patientenvertretern in ihrer jeweiligen Muttersprache überprüft.

### Bevölkerung und Rekrutierung

Die Umfrage richtete sich an Patienten mit RD und ihre Familienmitglieder (Eltern und enge Verwandte) über 16 Jahre, einschließlich ehemaliger oder genesender Patienten, weltweit. Befragte unter 18 Jahren durften mit Zustimmung ihres gesetzlichen Vertreters antworten. Der Fragebogen wurde von März bis Juni 2022 online verteilt; die Befragten wurden per E-Mail als Teil des EURORDIS Rare Barometer Panels [13] (14.525 Teilnehmer im März 2022) oder über Patientenorganisationen, Beiträge in sozialen Medien und Facebook-Anzeigen kontaktiert, um sicherzustellen, dass ein breites Spektrum an Erfahrungen vertreten war. Die Daten wurden gemäß den geltenden Datenschutzgesetzen behandelt und kuratiert, um nicht in Frage kommende Befragte und unvollständige Fragebögen zu entfernen.

Insgesamt wurde der Fragebogen von 13 307 Menschen in 104 Ländern mit 1931 RD ausgefüllt: 3069 Antworten gingen über das Rare Barometer-Panel ein, was einer Rücklaufquote von 21 % entspricht (3069/14 525), und 10 238 Antworten gingen über Beiträge in sozialen Medien, Facebook-Anzeigen und Patientenorganisationen ein. Dieser Beitrag konzentriert sich auf die 6507 Befragten aus Europa, die eine bestätigte Diagnose für ihre seltene Krankheit haben und das Datum des wahrgenommenen Symptombeginns und der bestätigten Diagnose angegeben haben. Diese Befragten leben in 41 europäischen Ländern mit 1684 RD (Zusatzdatei 1).

### Elemente der Umfrage

Der Fragebogen enthielt 49 Fragen, darunter den Monat und das Jahr jeder Stufe der Diagnosereise, die Merkmale des RD (Art der Symptome, Name) und die Diagnosereise selbst (Fehldiagnose, angebotene Unterstützung, durchgeführte diagnostische Tests) sowie soziodemografische Fragen zum Befragten oder zum Patienten, wenn der Befragte ein Familienmitglied eines Patienten war.

### Analyse der Daten

Alle Krankheitsnamen wurden mit einem Orphacode verknüpft und auf der Grundlage von Orphanet-Daten [15] über die Punktprävalenz, den Übertragungsmodus, das Alter des Ausbruchs und die Art der RD kodiert (eine Klassifizierung auf der Grundlage der betroffenen Organe oder Systeme und der genetischen Natur der RD ist in Zusatzdatei 2 dargestellt). Die Länder wurden nach makroökonomischen Indikatoren wie dem Bruttoinlandsprodukt (BIP), den Gesundheitsausgaben als Teil des BIP und den Gesundheitsausgaben pro Kopf gruppiert (Zusatzdatei 3). Alle Daten wurden vor der Berechnung der zeitbezogenen Variablen auf Konsistenz geprüft.

Aufgrund der Nicht-Normalität der TDT führten wir Kruskal-Wallis-Tests durch, um den Median der TDT mit den soziodemografischen und diagnosebezogenen Merkmalen der Patienten zu vergleichen. Die unabhängigen Variablen mit den signifikantesten p-Werten wurden beibehalten und in ordinale logistische Regressionen mit drei abhängigen Variablen einbezogen (Zusatzdateien 4 und 5): (i) TDT auf der Grundlage des gerundeten Medianwerts (1 Jahr) sowie des gerundeten Durchschnittswerts und des dritten Quartils (5 Jahre); (ii) die Zeit zwischen dem Auftreten der Symptome und dem ersten medizinischen Kontakt auf der Grundlage des gerundeten Medianwerts und des oberen Quartils (0 bzw. 0,25 Jahre); und (iii) die Zeit zwischen dem ersten medizinischen Kontakt und der bestätigten Diagnose unter Berücksichtigung des gerundeten Medianwerts (1 Jahr) sowie des gerundeten Durchschnittswerts und des dritten Quartils (5 Jahre). Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen den ausgewählten unabhängigen Variablen und den drei abhängigen Variablen mit Hilfe einer multivariaten ordinalen logistischen Regressionsanalyse untersucht, um die wichtigsten Prädiktoren für (i) die gesamten Diagnoseverzögerungen, (ii) die Verzögerungen bei den Patienten (PD) und (iii) die Verzögerungen im Gesundheitssystem (HSD) zu ermitteln. Zur Überprüfung der Spezifikationen der Modelle wurden Nachschätzungsanalysen durchgeführt.

### ERGEBNISSE

#### Merkmale der Befragten

Abbildung 1 zeigt einige Merkmale der Befragten: 65 % lebten selbst mit einem RD (4224/6507), und von den Patienten, die ihr Geburtsdatum mitteilten, waren 53 % (2077/3955) 50 Jahre oder älter. Die restlichen 35 % (2283/6507) der Befragten waren enge Familienangehörige von PLWRD, vor allem Eltern (2074/2283), aber auch Ehepartner (117/2283) oder andere Familienangehörige (Großeltern, Geschwister, Onkel/Tante oder andere: 92/2283). 59 % (1269/2146) der engen Familienmitglieder, die ihr Geburtsdatum mitteilten, waren zwischen 30 und 49 Jahre alt.

Von den 49 Fragen in der Umfrage wurden 20 unabhängige Variablen in den ordinalen logistischen Regressionen beibehalten: Tabelle 1 zeigt ihre deskriptiven Statistiken und TDT. Bemerkenswert sind die Punktprävalenz der RD (über oder unter 1/100.000 Fälle pro Einwohner), die Angaben der Befragten

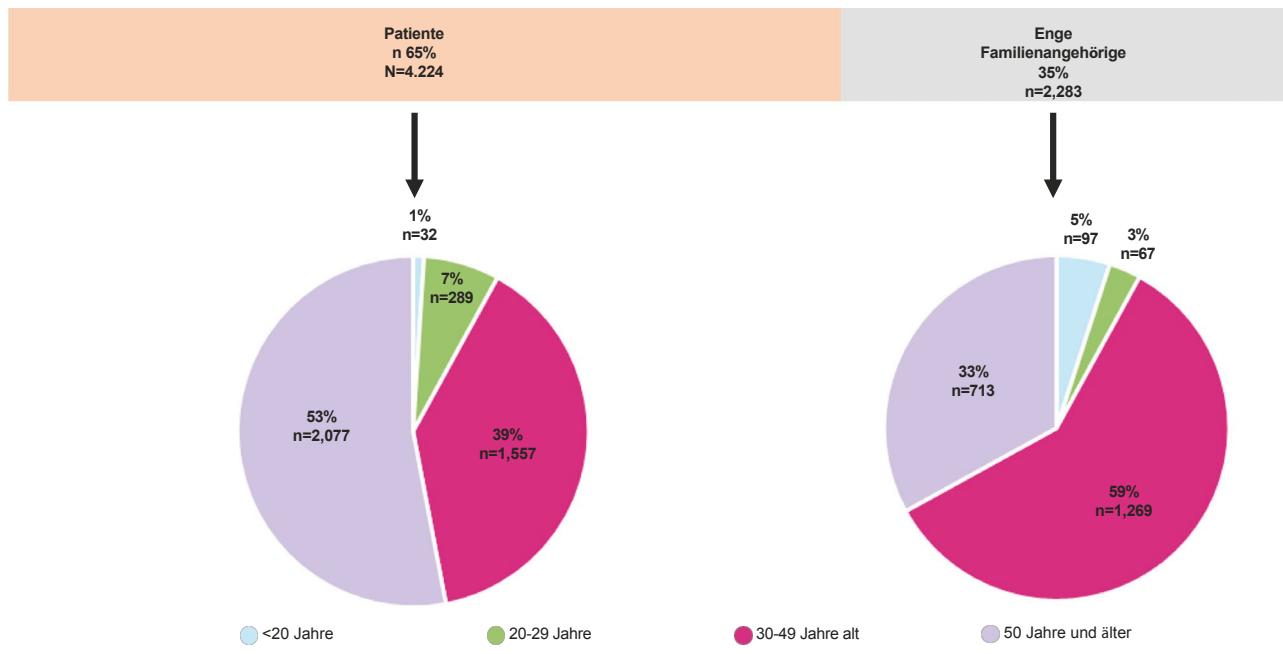


Abb. 1 Status der Befragten (Patienten oder enge Familienangehörige) und Alter zum Zeitpunkt der Studie für jede Gruppe. % Prozentualer Anteil, n Anzahl der Beobachtungen. Aufgrund fehlender Werte sind die Gesamtwerte zwischen den Kategorien möglicherweise nicht gleich.

Das Alter am Ende des Studiums und die Stadtgröße hatten keinen signifikanten Einfluss auf die TDT. Die Ergebnisse der ordinalen logistischen Regressionen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Das Alter der Patienten beim Auftreten der Symptome wurde auf der Grundlage des angegebenen Geburtsdatums der Patienten (das von Familienmitgliedern angegeben wurde, wenn die Befragten nicht selbst Patienten waren) und des Datums des Auftretens der Symptome berechnet. 11 % (707/6504) der Befragten gaben an, dass bei einem Familienmitglied bereits vor der Diagnose des Patienten dieselbe Krankheit diagnostiziert wurde, 55 % (2506/6507) der Patienten hatten im Rahmen ihrer Diagnosesuche Gentests durchführen lassen, und 23 % (1493/6507) der Befragten hatten die Erfahrung gemacht, dass die Ärzte zögerten, einen Gtentest zu verschreiben. Bemerkenswert ist, dass bei 90 % (699/781) der Patienten, die trotz des Zögerns der Ärzte einen Gtentest durchführen ließen, eine genetische Erkrankung diagnostiziert wurde. Von den 3632 Patienten mit einem genetischen RD gaben 26 % (943/3632) an, dass die Ärzte zögerten, einen Gtentest zu verschreiben, und 75 % (2724/3632) hatten Zugang zu einem Gtentest. Von den 2423 Patienten, die sich einem Gtentest unterzogen und nach 2010 diagnostiziert wurden, gaben 26 % (623) an, dass sie eine Einzelgen-Sequenzierung, 34 % (819) eine Gen-Panel-Sequenzierung, 24 % (591) eine Genom-Sequenzierung (GS) oder Exom-Sequenzierung (ES) und 25 % (597), dass sie nicht wussten, welcher Test durchgeführt wurde.

22 % (1451/6507) der Patienten konsultierten auf der Suche nach einer Diagnose mindestens acht Angehörige der Gesundheitsberufe, 73 % (4756/6507) wurden mindestens einmal fehldiagnostiziert, d. h. ihre Symptome wurden einer anderen körperlichen Krankheit zugeschrieben, vernachlässigt, nicht ernst genommen oder als psychisch betrachtet. Die Befragten sahen eine Auswirkung der Fehldiagnose auf den Zugang zur am besten geeigneten Versorgung, Behandlung oder Operation: Für 68 % von ihnen (3254/4756) wurde der Zugang verzögert, für 59 % (2819/4756) verhindert oder für 52 % (2477/4756) unangemessen (Abb. 2). Viele Patienten mit rheumatoider Arthritis, bei denen die Diagnose innerhalb eines Jahres gestellt wurde, stießen ebenfalls auf Schwierigkeiten: 28 % von ihnen (956/3383) konsultierten fünf oder mehr Angehörige der Gesundheitsberufe, und 62 % (2110/3383) erhielten mindestens einmal eine Fehldiagnose.

Auf die Frage nach den Veränderungen nach der Diagnose (Abb. 3) gaben die meisten Befragten an, dass sich ihr Verständnis des Krankheitsverlaufs und ihr Zugang zu der am besten geeigneten Pflege, Behandlung oder Operation verbessert habe (59 % bzw. 49 %); die meisten gaben an, dass ihr Zugang zu finanzieller Unterstützung und Produkten, zu sozialen Diensten, zu klinischen Studien sowie ihre Integration am Arbeitsplatz oder in der Schule unverändert geblieben sei (zwischen 40 % und 50 %); 53 % der Befragten gaben an, dass sich ihr soziales Leben seit der Diagnose verschlechtert habe.

#### Gesamtdauer der Diagnose und damit verbundene Schwierigkeiten

In Europa dauerte die TDT im Durchschnitt 4,7 Jahre. 50 % der PLWRD warteten nach Auftreten der Symptome mindestens 9 Monate (Median) auf eine bestätigte Diagnose, und 25 % warteten mehr als 5 Jahre (drittes Quartil). Die Verzögerungen bei der Diagnosestellung waren hauptsächlich auf das Gesundheitssystem zurückzuführen: Die durchschnittliche Zeit vom Auftreten der Symptome bis zum ersten Arztkontakt betrug etwa 5 Monate, während die durchschnittliche Zeit vom ersten Arztkontakt bis zur bestätigten Diagnose 4,3 Jahre betrug.

Bei Patienten, die im Rahmen ihrer Diagnosestellung mehr als acht medizinische Fachkräfte konsultierten (OR = 5,06, 95 % CI: 4,1-6,4), und bei Patienten, die mindestens einmal eine Fehldiagnose erhielten (OR = 2,42, 95 % CI: 2,1-2,8), war die Wahrscheinlichkeit größer, dass sich die Diagnose verzögerte (Tabelle 2).

#### Hauptfaktoren für Verzögerungen bei der Diagnose

Die wichtigste Determinante für die Diagnoseverzögerung war das Alter des Patienten bei Auftreten der Symptome: Patienten, die bei Auftreten der Symptome Kinder (OR = 3,10; 95 % CI: 2,4-3,9), Jugendliche (OR = 4,74; 95 % CI: 3,7-6,2) und junge Erwachsene (OR = 2,44; 95 % CI: 1,9-3,1) waren, hatten ein höheres Risiko für eine diagnostische Odyssee als Patienten, die bei Auftreten der Symptome älter waren, was auf ein höheres Risiko für Morbus Parkinson und für HSD zurückzuführen ist. Patienten in Ost-, Mittel- und Südeuropa hatten ein geringeres Risiko, eine Diagnoseverzögerung zu erleiden, als Patienten in Westeuropa (OR = 1,95, 95 % CI: 1,6-2,3) und Nordeuropa (OR = 2,11, 95 % CI: 1,7-2,5).

Verzögerungen bei der Diagnose traten häufiger bei Frauen auf (OR = 1,22; 95% CI: 1,1-1,4), und das Geschlecht hatte einen größeren Einfluss auf die HSD (OR = 1,27; 95% CI: 1,1-1,5) als auf die PD (OR = 1,13; 95% CI: 1,0-1,3).

Die Überweisung an ein Fachzentrum trug bei den 60 % (3875/6469) der Patienten, die an ein solches Fachkrankenhaus überwiesen wurden, zur Begrenzung des Risikos einer Diagnoseverzögerung bei (OR = 1,17, 95 % CI: 1,0-1,3) (Tabelle 1). Befragte, deren Bedarf an finanzieller (OR = 1,17; 95 % CI: 1,0-1,3) und psychologischer Unterstützung (OR = 1,33; 95 % CI: 1,2-1,5) während ihrer Diagnosesuche erfüllt wurde, hatten ein geringeres Risiko, eine Diagnoseverzögerung zu erleben, während ein begrenzter Zugang zu psychologischer Unterstützung mit einem erhöhten Risiko für HSD (OR = 1,20; 95 % CI: 1,0-1,4) verbunden war.

Unerwarteterweise hatten Patienten, bei denen bei einem Familienmitglied bereits dieselbe RD diagnostiziert wurde, ein höheres Risiko, dass sich die Diagnose verzögert (OR = 1,37, 95% CI: 1,1-1,6), unabhängig davon, ob die RD genetisch bedingt war (OR = 1,23; 95% CI: 1,0-1,5,  $p = 0,05$ ) oder nicht (OR = 2,14; 95% CI:

1,3-3,6;  $p < 0,01$ ). Diese Verzögerung war hauptsächlich auf die Parkinson-Krankheit zurückzuführen. Von den Befragten, die eine Familienanamnese der gleichen Krankheit angaben, lebten 25 % (176/707) mit HHT und 5 % (33/707) mit EDS: Nach Kontrolle der Überrepräsentation der Krankheit durch Berücksichtigung nur der Befragten, die nicht mit HHT oder EDS lebten, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Familienanamnese, auch nicht bei den anderen genetischen Krankheiten.

Die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Diagnose verzögert, war bei Menschen mit genetischer RD (OR = 1,34, 95% CI: 1,1-1,6) höher als bei Menschen mit nicht-genetischer RD. Bei Patienten, die sich schließlich genetischen Tests unterzogen, war die Wahrscheinlichkeit höher, dass sich die Diagnose verzögerte (OR = 1,55, 95 % CI: 1,3-1,8). Eine ergänzende Analyse der 2376 Befragten mit genetischer RD, die nach 2010 diagnostiziert wurde, zeigte, dass das Risiko einer Diagnoseverzögerung nicht von der Art des durchgeföhrten Gentests (Einzelgen-Sequenzierung, Gen-Panel-Sequenzierung, GS oder ES) abhing.

Hinsichtlich der Art der Erkrankungen und der betroffenen Organe stellten wir fest, dass Menschen mit gastroenterologischen, gynäkologischen oder Nieren-RD im Gegensatz zu Menschen mit Hauterkrankungen seltener von Diagnoseverzögerungen betroffen waren. Bei Krankheiten, die sich in Form von Symptomausbrüchen manifestieren, besteht ein höheres Risiko für Diagnoseverzögerungen (OR = 1,16; 06% CI: 1,0-1,03), was hauptsächlich auf HSD zurückzuführen ist, während Personen mit plötzlich auftretenden Symptomen, die eine Notfallversorgung erfordern, ein geringeres Risiko für Diagnoseverzögerungen haben (OR = 0,88; 95% CI: 0,7-0,9), was auf ein geringeres Risiko sowohl für PD als auch für HSD zurückzuführen ist.

## DISKUSSION

Die diagnostische Odyssee: eine lange und schwierige Reise für die meisten Europäer, die mit einer diagnostizierten RD leben

Dieser Artikel ist der erste, der die TDT für Menschen, die mit einem so breiten Spektrum von RD in Europa leben, untersucht und die wichtigsten Determinanten für ihre Diagnoseverzögerungen ermittelt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass PLWRD, auch wenn sie sich individuell unterscheiden, mit gemeinsamen Herausforderungen konfrontiert sind, von denen die erste darin besteht, eine Diagnose zu erhalten. Diese Suche nach einer Diagnose dauert oft Jahre: Bei 56 % der Befragten wurde die Diagnose mehr als sechs Monate

nach der ärztlichen Behandlung gestellt (ein zentrales Systemziel aus der Studie Rare 2030 foresight [2]), und 48 % warten mehr als ein Jahr (ein zentrales Systemziel aus IRDiRC [3]), was mit der vorhandenen Literatur in Europa [4], Spanien [5, 6], Frankreich [7] und dem Vereinigten Königreich [8] übereinstimmt.

Um besser zu verstehen, wie sich Diagnoseverzögerungen verringern lassen, haben wir zwischen PD und HSD unterschieden und festgestellt, dass die Zeit, die für die Suche nach einer Diagnose im Gesundheitssystem aufgewendet wird, 90 % der durchschnittlichen TDT ausmacht. Zu den in der Literatur genannten Hindernissen für eine schnellere Diagnose innerhalb der Gesundheitssysteme gehören das mangelnde Verständnis und Bewusstsein der Ärzte für RD, lange Wartezeiten für die Überweisung an einen Spezialisten oder die Konsultation eines solchen sowie der fehlende Zugang zu geeigneten Diagnoseinstrumenten [9]. Diese Beschränkungen könnten auch erklären, warum Patienten mit dem höchsten Risiko für Diagnoseverzögerungen dazu neigen, mehrere Fachleute aufzusuchen.

Tabelle 1. Merkmale der Befragten.

Variabel	Kategorie	Vertrieb % (n)	Gesamtdauer der Diagnose in Jahren			
			Mittlere	Median (IQR)	% < 1	% 1-4
<b>Soziodemografische Merkmale</b>						
Alter des Patienten bei Auftreten des Symptoms	24		<225 (1502)	4.9	0.8 (0.1-4.5)	5224
Beginn	2-9	11 (666)	8.8	2.0 (0.1-12.0)	42	19
	10-19	11 (629)	10.4	5.3 (0.3-18.3)	34	15
	20-29	12 (691)	5.5	1.3 (0.2-7.9)	46	22
	30-49	28 (1671)	2.7	0.7 (0.1-3.4)	55	26
	50 und mehr	14 (807)	0.6	0.3 (0.0-1.2)	72	22
Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Studie	<2	2 (108)	0.5	0.2 (0.0-0.6)	83	15
	2-9	11 (648)	1.2	0.5 (0.1-1.6)	63	32
	10-19	12 (709)	2.7	0.9 (0.1-4.6)	50	26
	20-29	10 (570)	4.1	1.1 (0.1-6.5)	48	22
	30-49	29 (1752)	5.7	1.1 (0.1-7.3)	49	21
	50 und mehr	37 (2206)	6.2	0.8 (0.1-7.0)	51	20
Datum der bestätigten Diagnose	<2000	12 (775)	2.5	0.3 (0.0-3.3)	61	19
	2000-2009	19 (1217)	4.5	0.6 (0.0-4.6)	55	20
	2010-2014	18 (1153)	4.8	0.8 (0.1-4.8)	53	22
	2015-2019	31 (1989)	5.5	1.0 (0.1-5.8)	49	24
	2020-2022	20 (1309)	5.2	1.1 (0.2-5.8)	47	26
Geschlecht des Patienten	Weiblich	70 (4193)	5.4	1.0 (0.1-6.0)	50	22
	Männlich	30 (1839)	3.7	0.6 (0.1-3.6)	56	23
Ländergruppe	Ost-, Mittel- und Südeuropa	16 (989)	3.1	0.5 (0.1-2.7)	59	22
	Westeuropa	53 (3357)	4.8	0.8 (0.1-5.3)	52	23
	Nordeuropa	32 (2019)	5.4	1.0 (0.1-6.2)	49	23
<b>Merkmale der Diagnosereise (Gesundheitssystem)</b>						
Anzahl der konsultierten medizinischen Fachkräfte	0-1	13 (824)	2.5	0.2 (0.0-1.0)	74	13
	2-7	65 (4232)	3.5	0.6 (0.1-3.2)	56	24
	8+	22 (1451)	9.6	4.6 (0.8-14.8)	26	25
Fehldiagnosen	Nein	27 (1751)	2.2	0.2 (0.0-1.2)	73	15
	Ja	73 (4756)	5.6	1.3 (0.2-6.9)	44	26
Genetische Tests	Nein	39 (2506)	3.9	0.5 (0.1-3.7)	58	25
	Ja	55 (3565)	5.6	1.2 (0.2-6.6)	46	25
	Weiß nicht / nicht relevant	7 (436)	2.9	0.3 (0.0-2.2)	65	20
Angehörige der Gesundheitsberufe zögern oder sind nicht ausreichend informiert, Gentests zu verschreiben (deklarativ)	Ja	23 (1493)	7.7	2.5 (0.3-10.7)	35	24
	Nein	56 (3664)	3.9	0.6 (0.1-3.5)	56	23
	Nicht relevant	21 (1350)	3.8	0.5 (0.1-3.4)	59	21
Patient wurde an ein Fachzentrum überwiesen	Nein	40 (2594)	5.4	1.0 (0.1-6.2)	48	23
	Ja	60 (3875)	4.3	0.7 (0.1-4.2)	54	23
<b>Merkmale des Diagnoseverlaufs (Familie und Unterstützung)</b>						
Bereits diagnostizierte Familienmitglieder	Nein	89 (5797)	4.4	0.8 (0.1-4.5)	53	23
	Ja	11 (707)	7.1	1.2 (0.0-10.0)	47	17
Finanzielle Unterstützung	Erfüllte Bedürfnisse	28 (1801)	3.8	0.6 (0.1-3.5)	56	23
	Unerfüllte Bedürfnisse	72 (4668)	5.1	0.9 (0.1-5.8)	50	23
Psychologische Unterstützung	Erfüllte Bedürfnisse	27 (1754)	3.8	0.6 (0.0-3.4)	57	22
	Unerfüllte Bedürfnisse	73 (4753)	5.1	1.0 (0.1-5.7)	50	23
<b>Merkmale der seltenen Krankheit und damit verbundene Symptome</b>						
Anzahl der betroffenen Körperteile	1-7	88 (5733)	4.3	0.7 (0.1-4.3)	54	23
	8+	22 (774)	7.9	2.3 (0.3-11.0)	39	22
						39

Tabelle 1.

Genetische Krankheit	Ja	66 (3632)	5.9	1.2 (0.1-7.4)	47	22	30
	Nein	34 (1888)	2.6	0.4 (0.1-2.3)	63	21	16
Hautkrankheiten	Ja	25 (1385)	7.6	1.8 (0.2-11.0)	41	22	37
	Nein	75 (4135)	3.8	0.6 (0.1-3.7)	56	22	22
Gastroenterologische Erkrankungen	Ja	4 (217)	2.9	0.2 (0.0-1.9)	69	15	16
	Nein	96 (5303)	4.9	0.8 (0.1-5.3)	52	22	26
Gynäkologisch-geburtshilfliche Erkrankungen	Ja	4 (214)	2.8	0.3 (0.0-3.1)	61	22	16
	Nein	96 (5306)	4.9	0.8 (0.1-5.3)	52	22	26
Nierenkrankheiten	Ja	9 (594)	3.3	0.4 (0.0-2.4)	61	21	18
	Nein	91 (4926)	5.0	0.8 (0.1-5.5)	51	22	26
Odontologische Krankheiten	Ja	2 (116)	12.3	6.9 (0.8-20.2)	26	19	55
	Nein	98 (5404)	4.6	0.8 (0.1-4.9)	53	22	25
Hepatische Erkrankungen	Ja	10 (620)	6.2	0.7 (0.0-7.9)	53	16	31
	Nein	90 (4900)	4.6	0.8 (0.1-4.9)	52	23	25
Erkrankungen der Atemwege	Ja	8 (546)	6.7	0.8 (0.0-8.8)	51	18	31
	Nein	92 (4947)	4.6	0.8 (0.1-4.9)	53	23	25
Neurologische Erkrankungen	Ja	43 (2802)	4.3	0.8 (0.1-4.5)	52	24	24
	Nein	57 (2718)	5.3	0.7 (0.1-5.7)	53	20	27
Plötzliches Auftreten von Symptomen, die eine dringende Behandlung erfordern	Ja	45 (2940)	4.8	0.7 (0.1-5.0)	54	21	25
	Nein	54 (3280)	4.6	0.9 (0.1-5.0)	51	24	25
	Ich weiß es nicht	4 (287)	5.1	0.9 (0.0-5.7)	50	23	26
Ausbrüche (klinische Anzeichen oder Symptome, die kommen und gehen)	Ja	56 (3680)	5.4	1 (0.1-6.2)	48	23	28
	Nein	37 (2417)	3.8	0.6 (0.1-3.3)	57	21	21
	Ich weiß es nicht	6 (410)	4.1	0.7 (0.0-4.1)	54	24	22
Insgesamt		100 (6507)	4.7	0.8 (0.1-5.0)	52	23	25

Verteilung: Prozentsatz und Häufigkeit der Befragten für die Kategorien der einzelnen Variablen (die Prozentsätze in den Spalten - die Summen können wegen fehlender Werte zwischen den Variablen ungleich sein); % < 1, % 1-4, %  $\geq$  5 = Prozentsatz der Befragten, die eine TDT von weniger als 1 Jahr; 1-4 Jahren; 5 Jahren oder mehr in jeder Kategorie erlebt haben (Prozentsätze in der Zeile).

% Prozentsatz, N Anzahl der Beobachtungen (die Gesamtwerte sind aufgrund fehlender Werte zwischen den Kategorien nicht gleich), IQR Interquartilsbereich. Die fettgedruckten Werte beziehen sich auf die entsprechenden Zahlen für die gesamte Stichprobe (6507 Personen): Die durchschnittliche TDT beträgt 4,7 Jahre, der Median der TDT liegt bei 0,8 Jahren (IQR = 0,1-5,0), bei 52 % der Befragten wurde die Diagnose in weniger als einem Jahr gestellt, bei 23 % innerhalb von 1 bis 4 Jahren und bei 25 % innerhalb von 5 Jahren oder mehr.

Wie andere Studien bestätigt auch unsere Umfrage, dass die diagnostische Odyssee der PLWRD durch ihre Dauer und die damit verbundenen Schwierigkeiten gekennzeichnet ist, da sie häufig mehrere Besuche bei Angehörigen der Gesundheitsberufe und zahlreiche Fehldiagnosen umfasst (die letztlich zu unangemessener Pflege, Behandlung oder Operationen oder zum Fehlen einer spezialisierten Versorgung führen [4-12]), selbst wenn die Patienten innerhalb eines Jahres diagnostiziert wurden. Die Studie zeigt auch, dass die Diagnose häufig den Zugang zu Pflege, Behandlung oder Operation für PLWRD verbessert. Der Zugang zu finanzieller und sozialer Unterstützung wurde nach der Diagnose jedoch nur selten verbessert, was höchstwahrscheinlich an der mangelnden gesellschaftlichen Akzeptanz von RD und ihren Auswirkungen liegt, die den Zugang zu angemessenen Sozialleistungen und Unterstützung für ein unabhängiges Leben für PLWRD und ihre Familie erschwert. Für viele der Befragten hatte sich das soziale Leben nach der Diagnose sogar verschlechtert, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass sie jeden Tag mehr Zeit für Aufgaben im Zusammenhang mit der Pflege und der Pflegekoordination aufwenden mussten [16].

Hauptfaktoren für die Verzögerung der Diagnosestellung bei Europäern, die mit einem RD leben

In unserer Studie war das Alter des Patienten beim Auftreten der Symptome der wichtigste Faktor für die Verzögerung der Diagnose. Menschen, die bei Auftreten der Symptome Kinder, Europäische Zeitschrift für Humangenetik

Jugendliche oder junge Erwachsene waren, hatten ein höheres Risiko, dass sich die Diagnose verzögert, da sie ein höheres Risiko sowohl für PD als auch für HSD haben. Eine 2016 durchgeführte Umfrage unter 844 Franzosen, die mit 22 RD leben [7], ergab ebenfalls, dass die Verzögerungen bei der Krankenhouseinweisung und der Diagnose länger waren, wenn die Patienten bei Auftreten der Symptome zwischen 2 und 18 Jahre alt waren, als wenn die Symptome im Kindes- oder Erwachsenenalter auftraten. In der

6 In der Literatur über seltene und häufige Krankheiten wird im Gegensatz dazu beschrieben, dass die Eltern in der Regel eine positive Rolle im Diagnoseprozess von Säuglingen und Kindern spielen und deren Betreuung initiieren oder koordinieren [17-19]. Der Großteil der vorhandenen Literatur zur PD in der pädiatrischen RD konzentriert sich auf pädiatrische Krebserkrankungen: Eine Fallstudie über zwei Jugendliche mit Genitaltumoren [20] zeigte, wie Scham und Angst der Jugendlichen zu einer erweiterten PD führten. Eine andere Studie über die Erfahrungen von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Krebs vor der Diagnose [21] zeigte, dass Verzögerungen bei der Diagnose von Patienten, Ärzten und Gesundheitssystemen herrühren können, wobei die Erwachsenen häufig der Meinung sind, dass junge Menschen keinen Krebs bekommen. Diese Erfahrung wurde entweder als "Normalisierung/Anpassung" beschrieben, bei der die Symptome in der Regel von den Patienten oder den sie umgebenden Erwachsenen (Familienmitglieder oder Angehörige der Gesundheitsberufe) bewertet und minimiert wurden, oder als "akute Symptome/unmittelbare Bedrohung", wenn es kaum oder gar keine Möglichkeit der Normalisierung, Minimierung oder Anpassung gab. Aussagen von Eltern, deren Kinder mit einer RD leben, zeigen, dass der größte Teil der Diagnosesuche auf ihnen lastet, einschließlich des Zeitdrucks, der damit verbunden ist, Experten für die RD ihres Kindes zu werden, sich im Gesundheitssystem zurechtzufinden, während sie sich um ihre Familie kümmern, und den emotionalen Prozess der Akzeptanz der Folgen der RD für ihr Kind und ihre Familie zu bewältigen [22-26]. Dies könnte erklären, warum der Zugang zu finanzieller und psychologischer Unterstützung das Risiko einer verzögerten Diagnose verringert.

Nachdem wir die Überrepräsentation von Patienten mit HHT und EDS unter den Befragten, die eine Familiengeschichte mit

Tabelle 2. Hauptvariablen, die mit Verzögerungen bei der Diagnosestellung in Verbindung stehen, und ihr Zusammenhang mit Verzögerungen bei Patienten und im Gesundheitssystem.  
Fortsetzung

Variablen	Kategorie	Verzögerung	P	Verzögerung	P	Verzögerung der	P
		der Patienten		im Gesundheitss ystem		Diagnose	
		OR (95% CI)		OR (95% CI)		OR (95% CI)	
<b>Soziodemografische Merkmale</b>							
Alter des Patienten bei Auftreten der Symptome	<2	1.92 (1.5-2.4)	***	1.17 (0.9 - 1.5)	NS	2.26 (1.8 - 2.8)	***
	2-9	1.57 (1.2-2.0)	***	1.95 (1.5-2.5)	***	3.10 (2.4-3.9)	***
	10-19	2.70 (2.1-3.5)	***	1.71 (1.3-2.2)	***	4.74 (3.7-6.2)	***
	20-29	1.74 (1.4-2.2)	***	1.54 (1.2-2.0)	***	2.44 (1.9-3.1)	***
	30-49	1.33 (1.1-1.6)	***	1.36 (1.1-1.7)	***	1.70 (1.4-2.0)	***
	50 und mehr	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
Geschlecht des Patienten	Männlich	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	Weiblich	1.13 (1.0-1.3)	*	1.27 (1.1-1.5)	***	1.22 (1.1-1.4)	***
Ländergruppe	Ost-, Mittel- und Südeuropa	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	Westeuropa	1.23 (1.0-1.5)	**	1.89 (1.5-2.3)	***	1.95 (1.6-2.3)	***
	Nordeuropa	1.07 (0.9-1.3)	NS	2.30 (1.9-2.8)	***	2.11 (1.7-2.5)	***
<b>Merkmale der Diagnosereise (Gesundheitssystem)</b>							
Anzahl der konsultierten medizinischen Fachkräfte	0-1	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	2-7	0.96 (0.8-1.1)	NS	2.03 (1.6-2.5)	***	1.86 (1.5-2.3)	***
	8+	0.90 (0.7-1.1)	NS	6.15 (4.7-8.0)	***	5.06 (4.1-6.4)	***
	Nein	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
Fehldiagnosen	Ja	1.04 (0.9-1.2)	NS	2.72 (2.4-3.2)	***	2.42 (2.1-2.8)	***
	Nein	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	Ja	0.91 (0.8-1.1)	**	1.64 (1.4-1.9)	***	1.55 (1.3-1.8)	***
Genetische Tests	Weiβ nicht/nicht relevant	0.76 (0.6-1.0)	**	0.78 (0.6-1.0)	*	0.57 (0.4-0.7)	***
Angehörige der Gesundheitsberufe zögern oder sind nicht ausreichend informiert, Gentests zu verschreiben (deklarativ)	Nein	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	Ja	1.0 (0.9-1.2)	NS	1.65 (1.4-1.9)	***	1.54 (1.3-1.8)	***
	Nicht relevant	0.93 (0.8-1.1)	NS	1.16 (1-1.4)	*	1.07 (0.9-1.2)	NS
	Nein	1.09 (0.97-1.22)	NS	1.10 (1.0-1.2)	NS	1.17 (1.0-1.3)	***
Der Patient wurde an ein Fachzentrum überwiesen	Ja	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
<b>Merkmale des Diagnoseverlaufs (Familie und Unterstützung)</b>							
Bereits diagnostizierte Familienmitglieder	Nein	ref (-)		ref (-)		ref (-)	
	Ja	1.37 (1.1-1.7)	***	1.01 (0.8-1.2)	NS	1.37 (1.1-1.6)	***
Finanzielle Unterstützung	Erfüllte Bedürfnisse	ref (-)		ref (-)		ref (-)	



Tabelle 2.

Variablen	Kategorie	Verzögerung der Patienten	Gesundheitssystem Verzögerung	P	Verzögerung der Diagnose	P
Psychologische Unterstützung	Unerfüllte	1.06 (0.9-1.2)	NS (1.0-1.3)	NS	1.17 (1.0-1.3)	**
	Erfüllte	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
	Unerfüllte	1.10 (1.0-1.2)	NS (1.0-1.4)	**	1.33 (1.2-1.5)	***
Merkmale der seltenen Krankheiten und Symptome						
Anzahl der Körperteile betroffen	1-7	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
	8+	0.94 (0.8-1.1)	NS (1.0-1.5)	**	1.10 (0.9-1.3)	NS
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Genetische Krankheit	Ja	0.89 (0.8-1.0)	NS (1.5-2.0)	***	1.34 (1.1-1.6)	***
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Gastroenterologische Krankheit	Ja	0.64 (0.5-0.9)	*** (0.5-1.1)	*	0.52 (0.4-0.7)	***
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Gynäkologisch-geburtshilfliche Krankheit	Ja	0.94 (0.7-1.3)	NS (0.5-0.9)	**	0.63 (0.5-0.8)	***
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Nierenerkrankung	Ja	0.90 (0.7-1.1)	NS (0.4-0.6)	***	0.54 (0.4-0.7)	***
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Neurologische Erkrankung	Ja	1.15 (1.02-1.3)	NS (0.8-1.0)	NS	1.00 (0.9-1.1)	NS
	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
Ausbrüche (klinische Anzeichen oder die kommen und gehen)	Ja	0.96 (0.8-1.1)	NS (1.0-1.3)	**	1.16 (1.0-1.3)	**
	Ich weiß es nicht	1.09 (0.8-1.4)	NS (0.7-1.2)		1.08 (0.8-1.4)	
Plötzliches Auftreten von Symptomen, die Notfallversorgung	Nein	ref (-)	ref (-)		ref (-)	
	Ja	0.72 (0.6-0.8)	*** (0.7-0.9)	***	0.88 (0.7-0.8)	***
	Ich weiß es nicht	0.86 (0.64-1.1)	NS (0.7-1.2)		0.91 (0.7-1.2)	NS
Konstante Schnitt1		0.39 (0.3-0.5)	*** (28.9-65.9)	***	50.2 (34.3-73.5)	***
Konstante cut2		5.5 (3.9-7.7)	*** (102.8-240.5)	***	172.19 (116.4-254.8)	***
Beobachtungen		4617	4617		5220	
R2		0.02	13.94		13.97	

Alle Modelle sind bereinigt um die Kriterien "Kein Kontakt zu anderen Patienten aufgrund von Zugangsproblemen", "Odontologische Erkrankungen", "Hepatische Erkrankungen" und "Erkrankungen der Atemwege". Konstante Cut- oder "Cut-Point"-Werte werden durch das Verhältnis von Fällen unterhalb des Cut-Points zu Fällen oberhalb des Cut-Points definiert.

OR Odd Ratios, CI Confidence Interval, Ref(-) Reference group, RD rare disease, NS non-significant, R<sup>2</sup> Coefficient of determination.

\*\*\*p < 0,01, \*\*p < 0,05, \*p < 0,1.

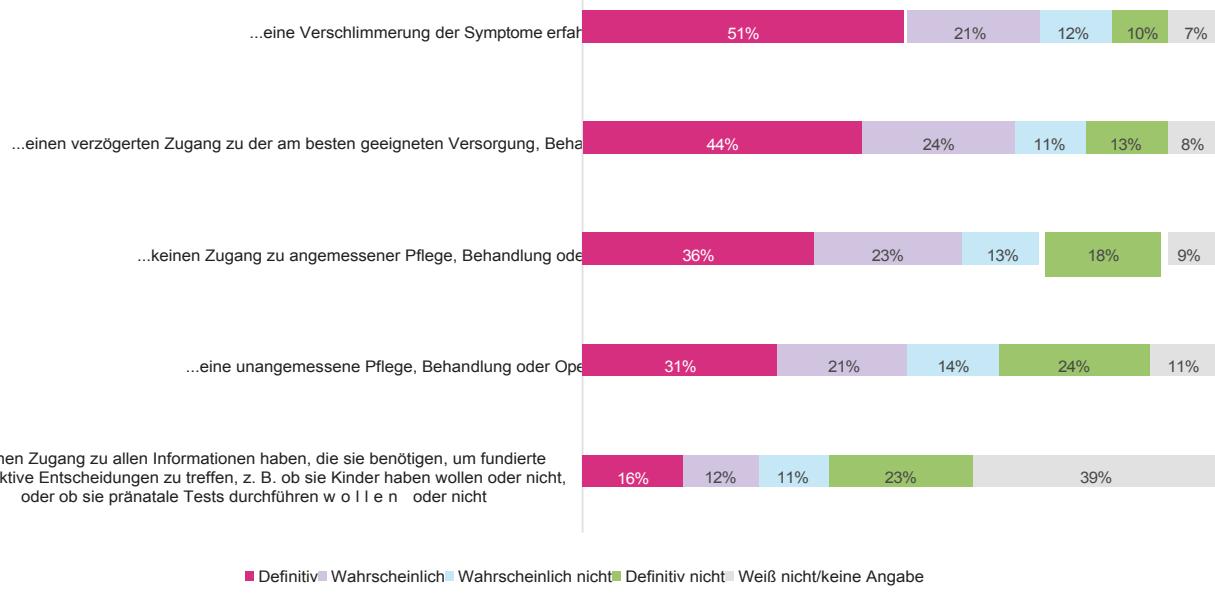
Wir fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Familienanamnese der RD, auch nicht bei den übrigen genetischen Störungen. Eine italienische retrospektive Studie über HHT ergab, dass Patienten mit einer HHT-Familienanamnese im Vergleich zu Patienten, die als erste in ihrer Familie eine HHT-Diagnose erhielten, eine kürzere TDT (29,1 vs. 22,6 Jahre; p < 0,02) und keine signifikant längere PD (15,5 vs. 14,8 Jahre; p = 0,68) aufwiesen [27]. In unserer

Da die Verzögerung von den Patienten ausging, besteht die Möglichkeit, dass diese Patienten und ihre Familien die Bestätigung der RD-Diagnose hinauszögert oder verweigert haben, z. B. weil sie davon ausgingen, dass sie mit der gleichen RD leben wie ihr Familienmitglied, weil die Symptome zu diesem Zeitpunkt nicht sehr schwerwiegend waren, aufgrund einer Form der Verleugnung oder aus Angst, mehr Krankenversicherungsbeiträge zu zahlen. Was die HSD betrifft, so

haben unsere Ergebnisse gezeigt, dass in ~~den~~  
8 Gesundheitssystemen die Patienten

Tabelle 2.  
Fortsetzung

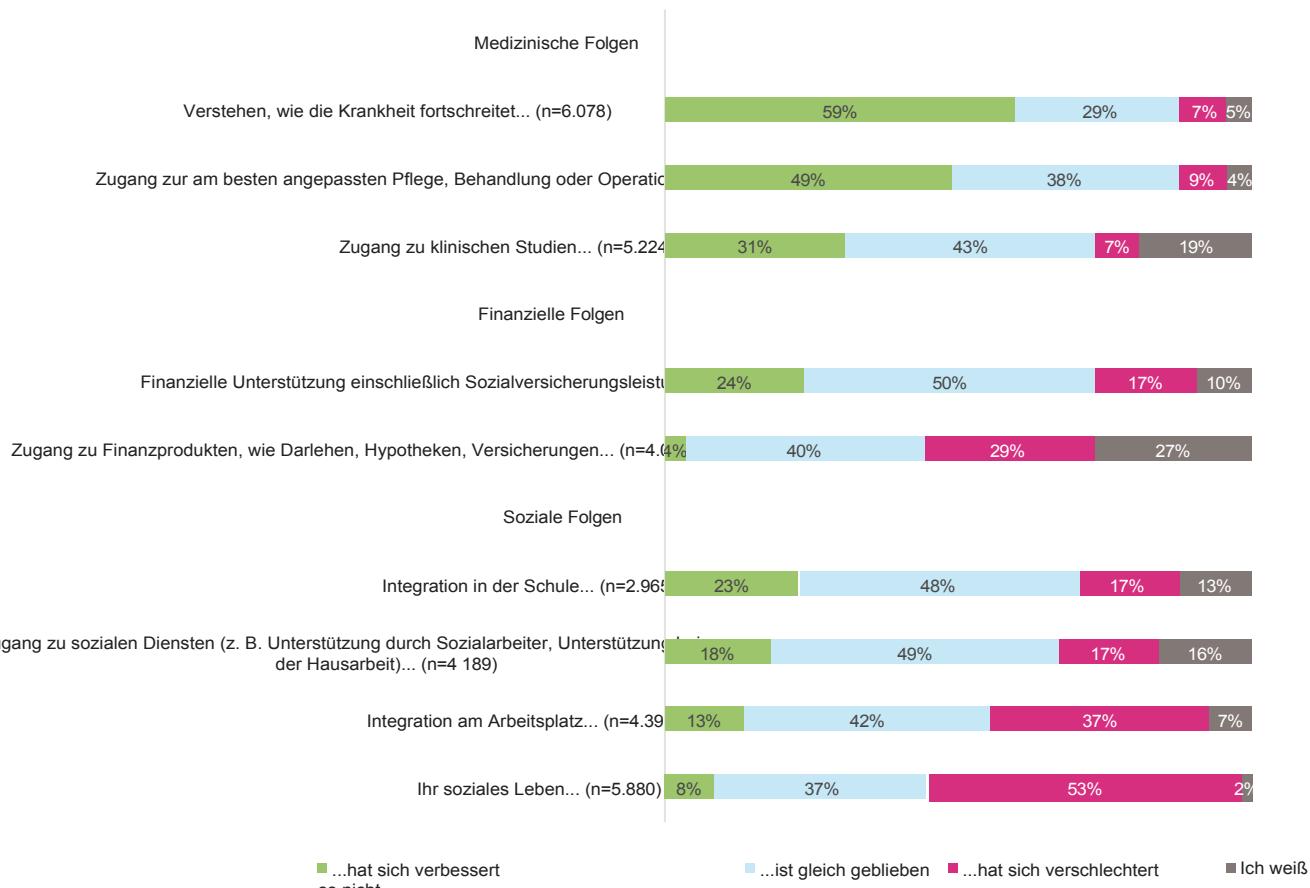
Sagen Sie uns bitte, ob Sie oder die Person, für die Sie sorgen, als Folge der Fehldiagnose...



■ Definitiv ■ Wahrscheinlich ■ Wahrscheinlich nicht ■ Definitiv nicht ■ Weiß nicht/keine Angabe

Abb. 2 Folgen von Fehldiagnosen. Befragte, die angaben, dass ihr RD oder das RD der Person, die sie betreuen, mindestens einmal fehldiagnostiziert wurde ( $n = 4756$ ), d. h. dass die Symptome des RD einer anderen körperlichen Krankheit zugeschrieben wurden, oder dass die Symptome vernachlässigt, nicht ernst genommen oder als psychisch betrachtet wurden.

Wie haben sich seit der Diagnose der seltenen Krankheit die folgenden Aspekte für Sie oder für die Person, die Sie betreuen, verändert?



■ ...hat sich verbessert ■ ...ist gleich geblieben ■ ...hat sich verschlechtert ■ Ich weiß  
■ ...hat sich verbessert ■ ...ist gleich geblieben ■ ...hat sich verschlechtert ■ Ich weiß  
■ ...hat sich verbessert ■ ...ist gleich geblieben ■ ...hat sich verschlechtert ■ Ich weiß

Abb. 3 Veränderungen nach der Diagnosestellung. Antworten "nicht relevant" wurden entfernt: Die Gesamtwerte sind aufgrund der unterschiedlichen Anzahl von Antworten "nicht relevant" und fehlender Werte nicht gleich zwischen den Kategorien.



mit einer familiären Vorgeschichte der Krankheit können auf ähnliche Schwierigkeiten gestoßen sein wie Patienten ohne familiäre Vorgeschichte.

Wir haben festgestellt, dass Frauen ein höheres Risiko für Diagnoseverzögerungen haben, insbesondere nach Eintritt in das Gesundheitssystem. Dies spiegelt sich in einer Studie wider, die zeigt, dass in Frankreich jeder Schritt des Diagnosewegs für Frauen länger war als für Männer, die mit 22 verschiedenen RD leben, selbst wenn man die geschlechtsspezifische Prävalenz kontrolliert, indem man nur RD analysiert, die bei beiden Geschlechtern ähnlich häufig vorkommen [7]. In der Allgemeinbevölkerung zeigte eine Studie, in der die Gesundheitsdaten von fast 7 Millionen Männern und Frauen im dänischen Gesundheitssystem über einen Zeitraum von 21 Jahren untersucht wurden, ebenfalls, dass Frauen bei mehr als 700 Erkrankungen später diagnostiziert wurden als Männer [28]. Ein Scoping Review aus dem Jahr 2020 zeigte, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in der spezialisierten Gesundheitsversorgung verringert und sogar beseitigt werden könnten, wenn sich die Kliniker stärker an die Leitlinien hielten, und dass es an Studien fehlte, die sich mit diesem Problem in der primären Gesundheitsversorgung befassten, wo die Auswirkungen einer Verringerung der geschlechtsspezifischen Verzerrungen bedeutender sein könnten [29]. Es müssten jedoch weitere Analysen durchgeführt werden, um festzustellen, ob es krankheits- oder länderspezifische Phänomene in Bezug auf geschlechtsspezifische Ungleichheiten in der Gesundheitsversorgung bei RD gibt, wie dies in einigen Studien festgestellt wurde [30-32].

Weitere Untersuchungen wären erforderlich, um festzustellen, warum Nord- und Westeuropäer ein höheres Risiko für Diagnoseverzögerungen haben. Die Unterschiede könnten darauf zurückzuführen sein, dass in den nord- und westeuropäischen Ländern mehr in Diagnosedienste investiert wird [33], so dass die Gesundheitssysteme besser ausgestattet sind, um lange Diagnosewege zu beenden oder ein breiteres Spektrum von RD zu diagnostizieren. Ebenso kann PLWRD in ost-, mittel- und südeuropäischen Ländern (die ein niedrigeres BIP und geringere Investitionen in Gesundheitssysteme haben) entweder schnell oder gar nicht diagnostiziert werden und somit unerkannt bleiben.

Der Einsatz von Gentests verbessert zweifellos die Diagnose von genetischen Krankheiten. Obwohl unsere Ergebnisse auf einen positiven Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Gentests oder einer genetischen Störung und der Verzögerung der Diagnose hinweisen, spiegeln sie vor allem die Schwierigkeiten beim Zugang zu Gentests und die lange Wartezeit bis zum Vorliegen der Ergebnisse wider, so dass Strategien und Maßnahmen zur Verbesserung der Verfügbarkeit und Erschwinglichkeit von Gentests und Beratung für PLWRD erforderlich sind.

Menschen, die mit sehr seltenen Krankheiten leben, hatten keine signifikant höheren Diagnoseverzögerungen, was bedeutet, dass bei der Diagnose und bei der Betrachtung aller RD "selten ist selten". Die Größe der Stadt, in der die Befragten lebten, und ihr Bildungsniveau erwiesen sich nicht als Prädiktoren für Diagnoseverzögerungen, was mit den Ergebnissen ähnlicher spanischer [5, 6, 11] und französischer Studien [7] über seltene Krankheiten übereinstimmt, sich aber deutlich von Studien über häufige Krankheiten unterscheidet, die zeigen, dass sich die Gesundheitsfaktoren für seltene Krankheiten erheblich von denen für häufige Krankheiten unterscheiden [34].

#### Verkürzung der Diagnosezeit bei PLWRD

Auch wenn PLWRD bei der Suche nach einer Diagnose auf gemeinsame Herausforderungen stoßen, zeigen einige in unserer Studie beobachtete Unterschiede, dass die Messung der Zeit bis zur Diagnose für alle PLWRD nicht als eigenständiger Indikator zur Überwachung der RD-Diagnose auf nationaler und europäischer Ebene verwendet werden kann, da (i) die TDT zunehmen kann, wenn RD besser bekannt sind und in den Europäischen Zeitschrift für Humangenetik

nationalen Gesundheitssystemen besser verwaltet werden oder wenn neue Diagnosetechnologien es ermöglichen, mehr diagnostische Odysseen zu beenden, und (ii) diese Messung nicht RD-Patienten einschließt, die noch auf eine bestätigte Diagnose warten. In Verbindung mit einem besseren Verständnis der wichtigsten Determinanten für Diagnoseverzögerungen ist TDT jedoch ein robuster Indikator zur Information über Strategien und Maßnahmen, die ergriffen werden könnten, um den Zugang zur Diagnose für PLWRD zu verbessern.

Zwar macht die Parkinson-Krankheit nur 10 % der durchschnittlichen TDT aus, doch ist sie für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene von größerer Bedeutung, so dass es von Vorteil wäre, wenn das Wissen über die Parkinson-Krankheit in der Allgemeinbevölkerung verbessert würde. Eine bessere Anerkennung der PLWRD in der Gesellschaft könnte auch dazu beitragen, die Angst vor Diskriminierung zu nehmen und Online-Diagnoseinstrumente zu verbreiten, die einer breiteren Öffentlichkeit zugänglich sind.

Die Verbesserung der Kenntnisse über RD bei den Angehörigen der Gesundheitsberufe, insbesondere in der Primärversorgung, dürfte die Identifizierung von

Sie sollten die Angehörigen der Gesundheitsberufe dazu ermutigen, über den Tellerrand der üblichen Symptome und Krankheiten zu blicken, mit denen sie täglich konfrontiert werden, und ihnen angemessene Informationen über bestehende Fachzentren und Netzwerke auf nationaler und europäischer Ebene (Europäische Referenznetzwerke) zur Verfügung stellen, an die sie Patienten mit Verdacht auf RD überweisen können. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das plötzliche Auftreten von Symptomen, wahrscheinlich aufgrund ihrer Dringlichkeit, schnell erkannt und untersucht wird, was zu einer kürzeren Diagnosereise führt. Die Herausforderung besteht weiterhin in den eher schlechrenden oder inkonsistenten Manifestationen. Daher könnten auf nationaler Ebene Kurse über RD in den Lehrplänen für Medizinstudenten und die kontinuierliche Fortbildung von Fachkräften im Gesundheitswesen durchgesetzt werden, um das Bewusstsein für die gemeinsamen Merkmale, Erscheinungsformen und die Prävalenz von RD (3,5-5,9 % der Bevölkerung, 30 Millionen Menschen in Europa) zu schärfen und gleichzeitig Hindernisse wie geschlechtsspezifische Voreingenommenheit bei der RD-Diagnose zu berücksichtigen.

#### Stärken und Grenzen

Obwohl diese Studie die erste ist, die die TDT für Menschen mit einem so breiten Spektrum von RD in 41 europäischen Ländern untersucht, hat sie Einschränkungen, die jeder deklarativen retrospektiven Erhebung über RD eigen sind:

- (i) Da es keine epidemiologischen Studien über RD gibt, kann die Rekrutierungsverzerrung nicht genau abgeschätzt werden;
- (ii) diese Studie ermöglicht es nicht, die Entwicklung der TDT im Laufe der Zeit zu beobachten, da diese Maßnahme zu vielen strukturellen Effekten unterliegt und die sich verändernde Situation in Bezug auf genetische Tests nicht vollständig erfasst, die zumindest in einigen europäischen Ländern zunehmend in erster Absicht und zu geringeren Kosten durchgeführt werden.

#### SCHLUSSFOLGERUNG

Die Verzögerungen bei der Diagnosestellung wurden weder durch das Bildungsniveau und die Stadtgröße der Befragten noch durch die Punktprävalenz ihrer RD beeinflusst, was zeigt, dass die ungedeckten Bedürfnisse der PLWRD und ihrer Familien in Europa durch die Berücksichtigung der Spezifität der RD-Determinanten auf nationaler und europäischer Ebene angegangen werden sollten.

Die HSD machte den größten Teil der TDT aus und konnte durch eine stärkere Sensibilisierung der Fachkräfte in der Primärversorgung für alle RD, eine bessere Überweisung an Fachzentren und eine Verringerung der geschlechtsspezifischen Ungleichheiten in der Primärversorgung und der spezialisierten Versorgung verringert werden. Eine stärkere Sensibilisierung der Öffentlichkeit für rheumatoide Arthritis könnte dazu beitragen, das Risiko einer Parkinson-Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen zu senken. Der Zugang zur Diagnose hat den Zugang zur Gesundheitsversorgung verbessert, aber selten den Zugang zu finanzieller und sozialer Unterstützung, was eine bessere gesellschaftliche Akzeptanz von RD und ihren Auswirkungen sowie einen ganzheitlicheren Betreuungsansatz für PLWRD erfordert.

Neue Diagnosetechnologien, die die jüngsten Fortschritte in der Genetik und Omics nutzen, ermöglichen Menschen, die mit einer genetischen RD leben, einen verbesserten und verkürzten Zugang zur Diagnose, auch im Rahmen von Screeningprogrammen für Neugeborene. Dennoch können diese Technologien neue Schwierigkeiten mit sich bringen, wie z. B. den Zugang zu angemessener genetischer Beratung, die Kommunikation innerhalb der Familie oder die

Gewährung eines schnelleren Zugangs zu Testergebnissen in ganz Europa.

#### DATENVERFÜGBARKEIT

Die Erhebungsdaten sind nicht in einem Repository verfügbar, da sie zwar pseudonymisiert sind, aber Informationen enthalten, die die Befragten identifizierbar machen könnten, z. B. durch Ankreuzen des Wohnsitzlandes und der Bezeichnung von sehr seltenen Krankheiten. Die gesammelten Ergebnisse sind auf Anfrage bei dem entsprechenden Autor oder unter [rare.barometer@euordis.org](http://rare.barometer@euordis.org) erhältlich. Mitglieder von EURORDIS-Rare Diseases Europe ([euordis.org/who-we-are/our-members](http://euordis.org/who-we-are/our-members)) und von Rare Diseases International ([rarediseasesinternational.org/members-list](http://rarediseasesinternational.org/members-list)) haben Zugang zu kollektiven Ergebnissen für ihre Gemeinschaft (z. B. alle RD in einem Land; ein RD in Europa oder weltweit; ein RD oder eine Gruppe von RD in einem Land;...) und sollten direkt kontaktiert werden.

#### REFERENZEN

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Guydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020;28:165-73.

2. Kole A, Hedley V, et al. Empfehlungen aus der Rare 2030 Foresight Study: D i e Zukunft der seltenen Krankheiten beginnt heute. 2021. Verfügbar unter: [https://download2.eurodis.org/rare2030/Rare2030\\_recommendations.pdf](https://download2.eurodis.org/rare2030/Rare2030_recommendations.pdf). Abgerufen am 20. März 2024.
3. Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, Jonker AH, Rath A, Julkowska D.on behalf of the International Rare Disease Research Consortium (IRDiRC) et al. Future of rare disease research 2017-2027: an IRDiRC perspective. *Clin Transl Sci.* 2018;11:21-27.
4. Kole A, Faurisson F, Die Stimme von 12.000 Patienten. Erfahrungen und Erwartungen von Patienten mit seltenen Krankheiten zur Diagnose und Versorgung in Europa. EURORDIS. 2009. Verfügbar unter: <https://www.eurodis.org/publications/the-voice-of-12000-patients/>. Zugriff am 20. März 2024.
5. Benito-Lozano J, López-Villalba B, Arias-Merino G, Posada de la Paz M, Alonso-Ferreira V. Diagnoseverzögerung bei seltenen Krankheiten: Daten aus dem spanischen Patientenregister für seltene Krankheiten . *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:418.
6. Benito-Lozano J, Arias-Merino G, Gómez-Martínez M, Ancochea-Díaz A, Aparicio-García A, Posada de la Paz M, et al. Diagnostic process in rare diseases: determinants associated with diagnostic delay. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:6456.
7. Alliance Maladies Rares. ERRADIAG-L'errance diagnostique dans les maladies rares. 2016. Verfügbar unter: <https://www.alliance-maladies-rares.org/wp-content/uploads/2020/05/Erradiag-l-errance-diagnostic-dans-les-maladies-rares1.pdf>. Zugriff am 20. März 2024.
8. Genetische Allianz UK. Seltene Erfahrung 2020. Die Erfahrungen von Menschen, die von genetischen, seltenen und nicht diagnostizierten Krankheiten betroffen sind. 2020. Verfügbar unter: <https://geneticalliance.org.uk/wp-content/uploads/2024/02/Rare-Experience- 2020-Report-updated-May-2021-.pdf>. Abgerufen am 20. März 2024.
9. Chaffotec AL. Trajectoires de soins et facteurs sociodémographiques: l'exemple des maladies rares en France. *J de Gest et d'économie médicales.* 2014;32:389-409.
10. Kole A, Faurisson F. Rare diseases social epidemiology: analysis of inequalities. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:223-50.
11. Ancochea A, Aparicio A, Ruiz B, Arias P, Albecete L, Tomé M, et al. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio. 2016-2017. Verfügbar unter: [https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/2021-12/final-ensero\\_estudio-sobre-situacion-de-necesidades-sociosanitarias-personas-con-enfermedades-raras-en-espana\\_0.pdf](https://www.enfermedades-raras.org/sites/default/files/2021-12/final-ensero_estudio-sobre-situacion-de-necesidades-sociosanitarias-personas-con-enfermedades-raras-en-espana_0.pdf). Abgerufen am 20. März 2024.
12. Black N, Martineau F, Manacorda T. Diagnostic odyssey for rare diseases: exploration of potential indicators. PIRU-Policy Innovation Research Unit. 2015. Verfügbar unter: <https://piru.ac.uk/assets/files/Rare%20diseases%20Final%20report.pdf>. Accessed 20 März 2024.
13. Courbier S, Dimond R, Bros-Facer V. Share and protect our health data: an evidence-based approach to rare disease patients' perspectives on data sharing and data protection-quantitative survey and recommendations. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:175.
14. EURORDIS-Rare Diseases Europe, Nationale Allianzen für Seltene Krankheiten. 2024. Verfügbar unter: <https://www.eurodis.org/who-we-are/our-members/national-alliances-for-rare-diseases/>. Abgerufen am 20. März 2024.
15. Orphanet. Orphadata - Zugang zu aggregierten Daten von Orphanet. 2024. Verfügbar unter: <https://www.orphadata.com>. Zugriff am 20. März 2024.
16. Courbier S. Pflege und Alltag unter einen Hut bringen. Der Balanceakt der Gemeinschaft der Menschen mit seltenen Krankheiten. Eine Umfrage des Seltenen Barometers. EURORDIS-Rare Diseases Europe. 2017. Verfügbar unter: <https://www.eurodis.org/publications/juggling-care-and-daily-life-the-balancing-act-of-the-rare-disease-community/>. Abgerufen am 20. März 2024.
17. Currie G, Szabo J. "Es wäre viel einfacher, wenn wir einfach still wären und verschwinden würden": Eltern, die bei der Betreuung von Kindern mit seltenen Krankheiten zum Schweigen gebracht werden. *Health Expect.* 2019;22:1251-9.
18. Carmichael N, Tsipis J, Windmueller G, Mandel L, Estrella E. "Wird es wehtun?": Die Auswirkungen der Diagnose-Odyssee auf Kinder und ihre Familien. *J Genet Couns.* 2015;24:325-35.
19. von der Lippe C, Neteland I, Feragen KB. Kinder mit einer seltenen angeborenen genetischen Störung: eine systematische Übersicht über die Erfahrungen der Eltern. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:18.
20. Mavinkurve-Groothuis AMC, Hoogerbrugge PM, Meijer-vandenBergh EMM, Brouwer HGF, Van Enk JG. Patientenverzögerung aufgrund von Verlegenheit und Angst bei zwei Jugendlichen mit einem bösartigen Tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:1083.
21. Gibson F, Pearce S, Eden T, Glaser A, Hooker L, Whelan J, et al. Young people describe their prediagnosis cancer experience. *Psychooncology.* 2013;22:2585-92.
22. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. APSU Rare Diseases Impacts on Families Study group. Australische Kinder, die mit seltenen Krankheiten leben: Erfahrungen mit der Diagnose und wahrgenommene Folgen von Diagnoseverzögerungen. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:68.

24. Bauskis A, Strange C, Molster C, Fisher C. The diagnostic odyssey: insights from parents of children living with an undiagnosed condition. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:233.
25. Baumbusch J, Mayer S, Sloan-Yip I. Allein in der Menge? Die Erfahrungen der Eltern von Kindern mit seltenen Krankheiten bei der Navigation durch das Gesundheitssystem. *J Genet Couns.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s10897-018-0294-9>.
26. Llubes-Orrià L, Sanromà-Ortíz M, Torné-Ruiz A, Carillo-Álvarez E, García-Expósito J, Roca J. Emotional experience of the diagnostic process of a rare disease and the perception of support systems: a scoping review. *J Clin Nurs.* 2022;31:20-31.
27. Pierucci P, Lenato GM, Supressa P, Lastella P, Triggiani V, Valerio R, et al. A long diagnostic delay in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia: a questionnaire-based retrospective study. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:33.
28. Westergaard D, Moseley P, Sørup FKH, Baldi P, Brunak S. Populationsweite Analyse der Unterschiede im Krankheitsverlauf bei Männern und Frauen. *Nat Commun.* 2019;10:666.
29. Alcalde-Rubio L, Hernández-Aguado I, Parker LA, Bueno-Vergara E, Chilet-Rosell E. Gender Disparities in Clinical Practice: Are there any solutions? Scoping review of interventions to overcome or reduce gender bias in clinical practice. *Int J Equity Health.* 2020;19:8.
30. Barba-Romero MÁ, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G, Spanische FOS-Studiengruppe. Morbus Fabry in Spanien: Beschreibung spanischer Patienten und Vergleich mit anderen europäischen Ländern anhand von Daten aus dem Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pr.* 2011;65:903-10.
31. Palese F, Sartori A, Logroscino G, Pisa FE. Prädiktoren der Diagnoseverzögerung bei amyotropher Lateralsklerose: eine Kohortenstudie auf der Grundlage administrativer und elektronischer Krankenakten. *Amyotrophic Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019;20:176-85.
32. Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, Wilcke T, Shaker SB. Risikofaktoren für Diagnoseverzögerungen bei idiopathischer Lungenfibrose. *Respir Res.* 2019;20:103.
33. Unim B, Pitini E, Lagerberg T, Adamo G, De Vito C, Marzuillo C, et al. Current genetic service delivery models for the provision of genetic testing in Europe: a systematic review of the literature. *Front Genet.* 2019;10:552.
34. Tumienė B, Juozapavičiūtė A, Andriukaitis V. Rare diseases: still on the fringes of universal health coverage in Europe. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;37:100783.

## DANKSAGUNGEN

Die Autoren danken allen Menschen, die mit einer seltenen Krankheit leben, für die Teilnahme an der quantitativen Umfrage und dem Online-Diskussionsforum. Die Autoren möchten auch (i) Sandra Courbier (EURORDIS) dafür danken, dass sie diese Umfrage möglich gemacht und die ersten Phasen geleitet hat; (ii) Erwan Berjonneau (EURORDIS), Andrea Osvoll (EURORDIS) und Victoria Chiseliov (EURORDIS) für ihre Teilnahme an der Studie; Rita Francisco (EURORDIS) für ihre Durchsicht des Manuskripts; (iii) den Mitgliedern des Expertenausschusses für das Thema für ihren fruchtbaren Beitrag: Shirlene Badger (Illumina), Simona Bellagambi (UNIAMO), Virginie-Bros Facer (EURORDIS), Valentina Botarelli (EURORDIS), Marie-Hélène Boucand (Ärztin und PLWRD), Hélène Cederroth (Wilhelm-Stiftung), Anne-Sophie Chalandon (Sanofi), Alexandra le Chaffotec (Paris School of Business), Milda Galkute (FEDER), Edith Gross (EURORDIS), Sigrid Hendriks (VSOP), Amy Hunter (Genetic Alliance UK), Anna Kole (EURORDIS), Maryam Matar (Vereinigung der Vereinigten Arabischen Emirate für genetische Krankheiten), Flaminia Macchia (Rare Diseases International), Alexandre Mejat (AFM-Téléthon), Hlawulani Mkhabela (Rare Diseases International), Linn Parrish (Takeda), Lauren Roberts (Genetic Alliance UK), Amy Simpson (Genetic Alliance UK) und Ariane Weinman (EURORDIS); (iv) der Globalen Kommission zur Beendigung der Diagnose-Odyssee von Kindern, die mit einer seltenen Krankheit leben, und Rare Diseases International für ihre Hilfe bei der Kontaktaufnahme mit Patientengemeinschaften außerhalb Europas; (v) alle Patientenorganisationen, die geholfen haben, die Umfrage in ihren Gemeinschaften zu verbreiten, insbesondere FEBER und FEVRARAS (Brasilien), Rare Diseases Croatia, Rare Diseases Czech Republic, Harso-Rare Disease Alliance Finland, Alliance Maladies Rares (Frankreich), ACSE (Deutschland), Rare Diseases Greece, Rare Diseases Hungary-HUFERDIS, Rare Diseases Ireland, Alan-Maladies Rares Luxembourg, Malaysian Rare Disorders Society, Rare Disorders NZ (Neuseeland), FFO (Norwegen), RD-Portugal, Rumänische Nationale Allianz für Seltene Krankheiten, Rare Diseases South Africa NPC, Rare Diseases Sweden, Proraris (Schweiz), Rare Diseases Turkey, NORD (USA), HHT Europe, Sarcoidosis Europe, European Myasthenia Gravis Association, European Federation of Williams Syndrome, CF Europe (zystische Fibrose), Federation of European Scleroderma Associations, NF Patients United (Neurofibromatose) und European Tuberous Sclerosis Complex Association.

FF führte die Datenanalyse durch und war an der Abfassung des Manuskripts beteiligt. CC lieferte Erkenntnisse zur Gestaltung des Fragebogens, half bei der Verbreitung der Umfrage unter HHT-Patienten in Europa, lieferte Beiträge zu den Ergebnissen in Bezug auf HHT-Patienten und überprüfte das Manuskript. RAP, SB, LEP, AH, LJ, CO, ES und DV trugen zur Gestaltung des Fragebogens bei.

Fragebogen, half bei der Verbreitung der Umfrage in ihrer Gemeinde und überprüfte das Manuskript. LF leistete einen intellektuellen Beitrag zur Gestaltung des Manuskripts und überrührte es. YLC und MW nahmen an Schlichtungen über das Rare Barometer-Programm teil, lieferten Erkenntnisse zur Gestaltung des Fragebogens und zur Interpretation der Ergebnisse und überprüften das Manuskript. JD beteiligte sich an der Konzeption der Studie und der Datenerhebung, leitete und beteiligte sich an der Datenanalyse und schrieb das Manuskript.

## FUNDING

Europäische Kommission: Betriebskostenzuschüsse 2022 und 2023 aus dem Gesundheitsprogramm der Europäischen Union (EU4Health, 2021-2027). Vereinigungen: AFM-Téléthon. Seltene Barometer-Unternehmenspartner 2022 und 2023: Alexion-AstraZeneca Rare Disease, Alnylam Switzerland GmbH, Amicus Therapeutics UK Ltd, BioMarin Pharmaceutical Inc, Boehringer Ingelheim International GmbH, Bristol Myers Squibb (BMS), Chiesi, CSL Behring, CSL Vifor, EveryLife Foundation for Rare Diseases, Horizon Therapeutics, Illumina Cambridge Ltd, JANSSEN - a J&J company, Kyowa Kirin International Plc, NOVARTIS FARMA S.p.A., PFIZER, PTC Therapeutics, Recordati Rare Diseases, Roche, SANOFI, Swedish Orphan Biovitrum BVBA, Takeda Pharmaceutical International AG, Vertex Pharmaceutical (Europe) Limited.

## KONKURRIERENDE INTERESSEN

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

## ETHISCHE GENEHMIGUNG

Die Rare Barometer-Datenbank steht im Einklang mit der Allgemeinen Datenschutzverordnung. Die Teilnehmer am Rare Barometer-Panel haben ihre E-Mail-Adresse angegeben, ihre ausdrückliche Zustimmung zur regelmäßigen Teilnahme an Online-Umfragen gegeben und die Möglichkeit, jederzeit aus dem Panel auszutreten. Alle Teilnehmer an der Umfrage wurden darüber informiert, dass die Daten aus der Umfrage in einer kollektiven Analyse berücksichtigt werden und dass sie die Beantwortung des Fragebogens jederzeit abbrechen können. Die gespeicherten elektronischen Umfragedatensätze sind pseudonymisiert, und die Antworten werden nur als aggregierte Daten analysiert, d. h. als eine Konsolidierung von Daten, die sich auf mehrere Befragte beziehen und nicht zu einem bestimmten Teilnehmer zurückverfolgt werden können.

bestimmte Person. Die Daten werden auf gesicherten Servern in Frankreich gespeichert und sind passwortgeschützt. Die Umfrage wurde mit der Erhebungsoftware Le Sphinx (lesphinx-developpement.fr: Sphinxonline Version 4 und Sphinx IQ3 Version 8) gehostet und ausgewertet. Erweiterte statistische Analysen wurden mit Stata (stata.com: Version 18) durchgeführt.

## ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN

Ergänzende Informationen Die Online-Version enthält zusätzliches Material, das unter <https://doi.org/10.1038/s41431-024-01604-z> verfügbar ist.

Korrespondenz und Materialanfragen sollten an Jessie Dubief gerichtet werden.

Informationen zum Nachdruck und zur Genehmigung sind unter <http://www.nature.com/abrufbar>.

Hinweis des Herausgebers Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf Rechtsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionelle Zugehörigkeiten.



Open Access Dieser Artikel steht unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License, die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium oder Format erlaubt, solange Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative Commons-Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material Dritter in diesem Artikel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten, es sei denn, es wird in einer Kreditlinie zu dem Material anders angegeben. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und die von Ihnen beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt ist oder über die erlaubte Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Erlaubnis direkt beim Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz können Sie unter <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> einsehen.

© Der/die Autor(en) 2024