

# Antidementiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität

## Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung

Jürgen Fritze, Frankfurt am Main, Claudia Riedel, Angelika Escherich, Peggy Beinlich, Karl Broich und Thomas Sudhop, Bonn

In einem vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projekt wird der Off-Label-Use häufig verordneter Arzneimittel in einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung (Daten nach §§ 303a ff. SGB V) untersucht, um Erkenntnisse einerseits über seine Häufigkeit und Art zu gewinnen und andererseits Ansätze für gezielte Forschung für seltene Krankheiten gemäß dem Nationalen Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) zu identifizieren. Die Analyse für die Verordnungen verschiedener Antidementiva in den Jahren 2010 und 2011 ergab, dass Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin, Piracetam und Rivastigmin wahrscheinlich zu etwa 28 %, 26 %, 35 %, 50 %, 62 % bzw. 18 % im Wege des Off-Label-Use verordnet worden waren. Dieser galt bei Donepezil, Galantamin und Rivastigmin am ehesten anderen, insbesondere vaskulären Demenzen, bei Piracetam und Nicergolin darüber hinaus Störungen, die traditionell mit „Durchblutungsstörungen“ in Zusammenhang gebracht werden wie Tinnitus und Hörsturz. Jeweils weit über 99 % der Patienten waren im Beobachtungszeitraum ausschließlich ambulant behandelt worden. Der Off-Label-Use aufgrund der Überschreitung von Altersbeschränkungen war gering. Jenseits der unmittelbar mit den zugelassenen Anwendungsgebieten zusammenhängenden bzw. den mutmaßlich

den Off-Label-Use motivierenden Morbidität zeigte sich keine Häufung anderer Komorbiditäten. Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wurden frontotemporale Demenzen, möglicherweise auch mit amyotropher Lateralsklerose assoziiert, und Chorea Huntington identifiziert.

**Schlüsselwörter:** Antidementiva, Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin, Piracetam, Rivastigmin, Off-Label-Use, Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, NAMSE

**Psychopharmakotherapie** 2017;24:107–18.

Die Hintergründe dieses Projekts wurden in diesem Journal im Beitrag zu Thrombozytenaggregationshemmern [4] bzw. Psychostimulanzien [5] detailliert dargestellt und werden deshalb hier nur zusammengefasst: Der von der Bundesregierung akzeptierte „Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen“ des Nationalen Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) empfiehlt unter anderem, eine „Studie zur Erfassung des Umfangs des Off-Label-Use bei Seltenen Krankheiten anhand der Daten nach § 303a ff. SGB V [...]“ durchzuführen. Darüber hinaus zielt das Projekt darauf, dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erstmals Informationen über Art und Häufigkeit von Off-Label-Use zumindest der am häufigsten verordneten Wirkstoffe für das Verfahren gemäß § 35c Absatz 1 Sozialgesetzbuch V (SGB V) zu liefern.

### Untersuchte Arzneimittel

In dieser Untersuchung wurden die Antidementiva (inklusive Nootropika) Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin, Piracetam und Rivastigmin analysiert. Die Anwendungsgebiete der verschiedenen Antidementiva unterscheiden sich – zum Teil auch zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln unterschiedlicher Hersteller – und sind nachfolgend auszugsweise dargestellt.

#### Donepezil:

- Indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

#### Galantamin:

- Indiziert zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer-Typ.

#### Memantin:

- Indiziert zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz.

#### Nicergolin:

- Als unterstützende Maßnahme bei Hirnleistungsstörungen im Alter (hirnorganisches Psychosyndrom) mit den Leitsymptomen: Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit, der Merkfähigkeit, der Gesamtorientierung sowie Schlafstörungen.

Prof. Dr. med. Jürgen Fritze, Aternweg 65, 50259 Pulheim, E-Mail: juergen.fritze@dgn.de  
Dr. med. Claudia Riedel, Angelika Escherich, Peggy Beinlich, Prof. Dr. Karl Broich, Priv.-Doz. Dr. Thomas Sudhop, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

**Piracetam:**

- Zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts bei demenziellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit und Antriebs- und Motivationsmangel, Affektstörungen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit demenziellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, Multiinfarkt-demenz und Mischformen aus beiden. Bevor die Behandlung mit Piracetam begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.
- Zur adjuvanten Behandlung von Myoklonus-Syndromen kortikalen Ursprungs.
- Zur unterstützenden Behandlung von Kindern mit Lese-/Rechtschreibstörungen (Legasthenie), die nicht durch eine intellektuelle Retardierung (Minderbegabung), mangelnde Schulbildung oder unzureichende familiäre/soziale Verhältnisse erklärt werden können.

**Rivastigmin:**

- Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.
- Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom.

**Altersgrenzen**

Für Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin und Rivastigmin war aufgrund der Formulierung in den Fachinformationen ein Mindestalter von 18 Jahren vorauszusetzen („... wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen“ o.Ä.). Piracetam ist bereits für Kinder ab dem 8. Lebensjahr zugelassen („Für Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche gelten zur unterstützenden Behandlung von Lese-/Rechtschreibstörungen folgende Dosierungsrichtlinien ...“).

**Methoden der Datenanalyse**

Die Methodik wurde in diesem Journal bereits detailliert dargestellt [4, 5]: Grundlage bilden die Daten nach §§ 303a ff. SGB V der Jahre 2010 und 2011, also die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen. Die darin enthaltenen Pharmazentralnummern (PZN) der verordneten Arzneimittel wurden in die ATC-Codes der Wirkstoffe übersetzt. Die Pseudonymisierung der Patienten erlaubte den Versichererbezug über längere Zeiträume. Die als Freitext formulierten Anwendungsgebiete gemäß Fachinformation wurden mit Codes der amtlichen ICD-10-GM-Codes operationalisiert. Weitere den In-Label-Use definierende Kriterien (z. B. Anwendungseinschränkungen und Kontraindikationen) konnten nicht gewürdigt werden, weil das spezifisch entwickelte Auswertungsskript auf die Analyse verschiedenster Wirkstoffe anwendbar sein musste, um den vorgegebenen Zeitrahmen zur Fertigstellung des Projekts beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) nicht zu gefährden.

Für alle gesetzlich Versicherten, denen Antidementiva gemäß den ATC-Codes N06BX03, N06DA02, N06DA03, N06DA04, N06DX01 bzw. N06DX13 mindestens einmal verordnet worden waren, wurden sämtliche in diesem Beobachtungszeitraum übermittelte ICD-10-GM-Codes erfasst. Als In-Label-Use wurden diejenigen pseudonymisierten Patienten identifiziert, bei denen mindestens einmal im zweijährigen Beobachtungszeitraum mindestens eine der im Datensatz übermittelten Diagnosen einer der zugelassenen Diagnosen gemäß Operationalisierung entsprach, als Off-Label-Use jene Versicherten, bei denen keine Diagnose den zugelassenen Indikationsdiagnosen entsprach. Um Mängel der Operationalisierung zu kompensieren, wurde gegebenenfalls ein In-Label-Use rekonstruiert. Die Rekonstruktionen konnten nur semiquantitativ erfolgen, weil im Beobachtungszeitraum von acht Quartalen derselbe Sachverhalt von unterschiedlichen Ärz-

ten mit unterschiedlichen und damit über die Zeit wechselnden Codes kodiert worden sein konnte. Die Auswahl, Interpretation und Bewertung mutmaßlich beabsichtigter Off-Label-Indikationen konnte nur durch manuelle Sichtung jeder einzelnen Diagnose gemäß medizinischer Plausibilität erfolgen.

Um Off-Label-Use in Form eines Verstoßes gegen mögliche Altersbeschränkungen näherungsweise erkennen zu können, erfolgten die Zählungen differenziert nach den Altersgruppen „<1 Jahr“, „1 bis <14 Jahre (Kinder)“, „14 bis <18 Jahre (Jugendliche)“ und „Erwachsene nach Dekaden“, sodass die Altersgrenze acht Jahre für Piracetam nicht gewürdigt werden konnte. Der In-Label-Use der Antidementiva wurde mit den in **Tabelle 1** präsentierten Codes operationalisiert.

Aus Gründen des Datenschutzes wurde für alle Einzeldiagnosen (ICD-Codes) mit einer Versichertenzahl zwischen 1 und 30 vom DIMDI eine Anzahl von „30“ ausgewiesen, um sicherzustellen, dass keine Re-Identifikation der Versicherten erfolgen kann. In diesen Fällen wurden zur Kompensation jeweils Spannweiten mit einem hypothetischen Minimum, bei dem  $n=1$  versicherte Person pro Gruppe angenommen wurden, und einem Maximum, bei dem hypothetisch  $n=30$  angenommen wurden, errechnet und in den Auswertungen in Form eines Intervalls mit jeweils unterer und oberer Grenze angegeben.

Zum identifizierten Off-Label-Use bei seltenen Krankheiten erfolgten explorative, unsystematische Literaturrecherchen in Pubmed.

**Ergebnisse**

Jeweils weit mehr als 99% der Versicherten waren im Beobachtungszeitraum ausschließlich ambulant behandelt worden (**Tab. 2**). Zwischen Piracetam einerseits und den anderen Antidementiva andererseits bestanden aufgrund der Zulassung zu erwartende Unterschiede in der Verteilung des Alters (**Abb. 1**). Das weibliche Geschlecht überwog mit bis zu zwei Drit-

Tab. 1. ICD-10-GM-Codes, die zur Operationalisierung eines In-Label-Use der analysierten Antidementiva verwendet wurden

ICD-Code	Donepezil	Galantamin	Memantin	Nicergolin	Piracetam	Rivastigmin
F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)	+	+	+	+	+	+
F01.- Vaskuläre Demenz				+	+	
F02.3 Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (G20†)						+
F03 Nicht näher bezeichnete Demenz				+	+	
F04 Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt				+	+	
F81.0 Lese- und Rechtschreibstörung					+	
G20.- Primäres Parkinson-Syndrom						+
G25.3 Myoklonus					+	
G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)	+	+	+	+	+	+

Tab. 2. Verordnung von Antidementiva: Synopse der Ergebnisse

	Donepezil	Galantamin	Memantin	Nicergolin	Piracetam	Rivastigmin
Total	114 096	64 436	151 954	17 659	131 046	80 959
Ausschließlich ambulant	99,90 %	99,91 %	99,91 %	99,92 %	99,91 %	99,89 %
Anteil weiblich min	64,5 %	65,5 %	64,4 %	61,1 %	57,5 %	59,0 %
Anteil weiblich max	64,4 %	65,3 %	64,4 %	60,9 %	57,4 %	58,9 %
OLU vor Rekonstruktion	27,7 %	25,8 %	34,6 %	68,8 %	65,5 %	18,2 %
OLU nach Rekonstruktion	28 %	26 %	35 %	50 %	62 %	18 %
Alter < 18 Jahre min	0,002 %	0,003 %	0,001 %	0,011 %	0,252 %	0,002 %
Alter < 18 Jahre max	0,053 %	0,093 %	0,039 %	0,337 %	0,318 %	0,074 %
<b>Orphan-Diseases</b>				Keine	Keine	
F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit)	+	+	+			+
G31.0† (frontotemporale Demenzen)						
Chorea Huntington (G10)			+			

OLU: Off-Label-Use, min/max gemäß Datenschutzregelung

teln (Tab. 2). Das Mindestalter (Tab. 2) wurde unter Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin und Rivastigmin in ähnlichem Umfang (insgesamt gemäß Datenschutzregelung bei 10 bis

300 Patienten) unterschritten. Für Piracetam konnte die untere Altersgrenze von acht Jahren nicht geprüft werden, weil die Standarddatenbankabfrage diese Grenze nicht enthält.

Unter den Diagnosen, die den In-Label-Use operationalisieren, wurde der unspezifische Code F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) am häufigsten genannt (Tab. 3). Als seltene Krank-

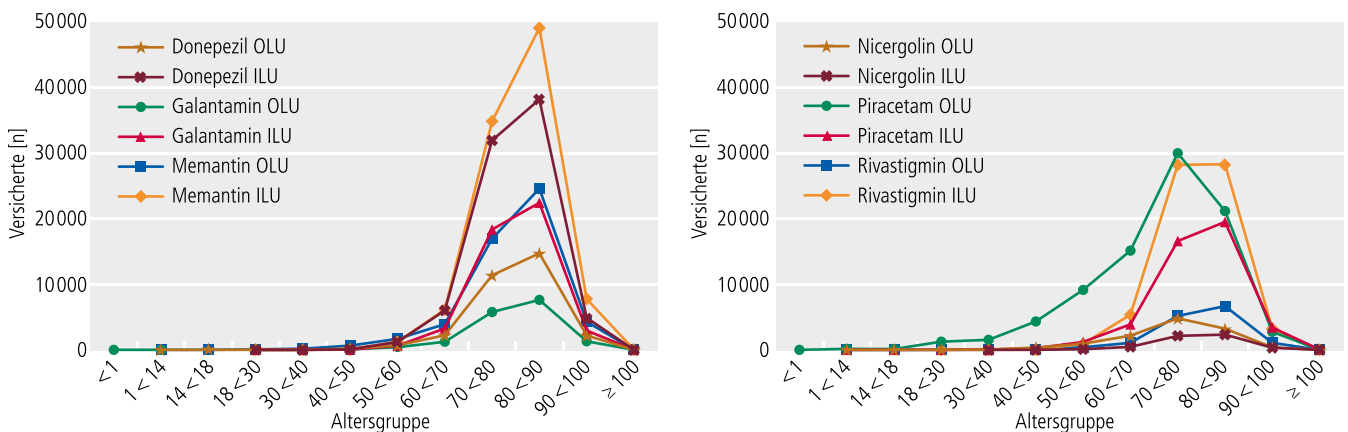


Abb. 1. Verordnung von Donepezil, Galantamin, Memantin, Nicergolin, Piracetam und Rivastigmin nach Altersgruppen. ILU: In-Label-Use; OLU: Off-Label-Use

heiten, denen der Off-Label-Use möglicherweise gegolten haben konnte, wurden für die drei Cholinesterasehemmer und Memantin frontotemporale Demenzen, möglicherweise auch in Verbindung mit amyotropher Lateralsklerose (G12.2) identifiziert, für Memantin auch Chorea Huntington (Tab. 2 und 3). Bei den zugelassenen Anwendungsgebieten von Piracetam spielten Myoklonien und hier auch die bei der Operationalisierung unberücksichtigten Codes G40.3 (generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome) und G40.4 (sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome), denen auch myoklonische Syndrome subsumiert sind, quantitativ keine Rolle (<1 %).

Bei der Aufklärung des apparenten Off-Label-Use (Tab. 3 und Tab. 4) ergab sich, dass für Nicergolin und Piracetam Rekonstruktionen vorzunehmen waren, weil organische affektive Störungen, sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen, organische Persönlichkeitsstörungen und organische Psychosyndrome nach Schädelhirntrauma und – zusätzlich für Nicergolin – die „leichte kognitive Störung“ (mild cognitive impairment, MCI) als vom zugelassenen Anwendungsgebiet „Hirnleistungsstörungen im Alter (hirnorganisches Psychosyndrom)“ umfasst interpretiert werden, also einem In-Label-Use entsprechen konnten. Dadurch reduzierte sich die Rate des Off-Label-Use bei Nicergolin auf näherungsweise 50%, die von Piracetam auf etwa 62%.

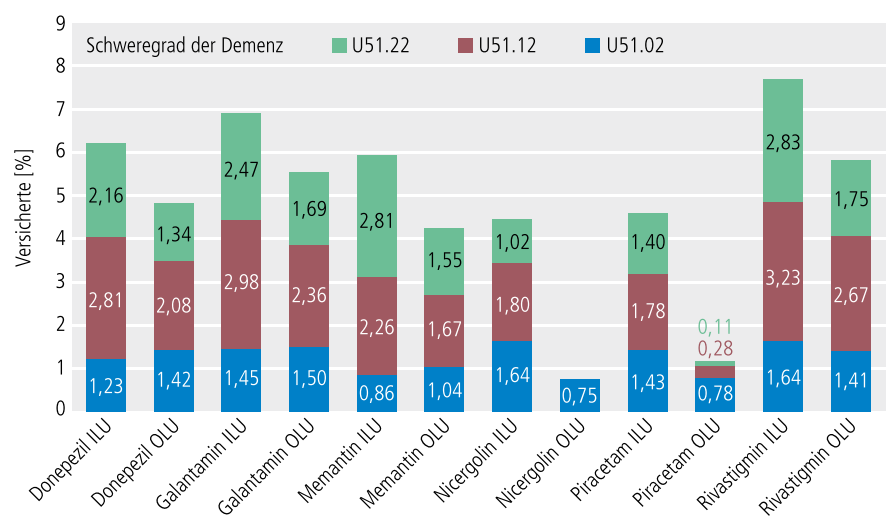
Für die anderen Antidementiva ergab sich kein Rekonstruktionsbedarf. Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Memantin wurden wahrscheinlich mit etwa 28%, 26%, 18% bzw. 35% off Label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum hirnorganischer psychischer Störungen, hier insbesondere vaskulären Demenzen, aber auch der sogenannten leichten kognitiven Störung. Jenseits der leichten kognitiven Störung konnte Off-Label-Use bezüglich des Schweregrads der manifesten Demenz nicht gewürdigt werden, weil die ICD-Codes für Schweregrade (U51.-) nicht in Verbindung mit

den operationalisierenden Codes erfasst werden konnten und im Verhältnis zu letzteren nur bei einem Bruchteil der Patienten genutzt wurden (Abb. 2); Memantin wurde tendenziell und übereinstimmend mit der Zulassung eher bei höheren Schweregraden eingesetzt. Auffällig war die Dominanz der „nicht näher bezeichneten Demenz“ (F03) (in vergleichbarem Maße auch bei In-Label-Use) als Symptom eines allgemeinen Trends zu unspezifischem Kodieren (Tab. 3); formallogisch lässt sich mit diesem unspezifischen Code In-Label-Use nicht rechtfertigen. Es war nicht auszuschließen, dass sich hinter Code F03 In-Label-Use verbarg, gleichzeitig aber konnte F03 („nicht näher bezeichnete Demenz“) bei denjenigen Patienten kodiert worden sein, bei denen ein den In-Label-Use operationalisierender Code genannt worden war, sodass eine Aufklärung unmöglich war. Auffällig war auch, wie häufig in der In-Label-Gruppe Diagnosen kodiert worden waren, die formallogisch mit den zugelassenen Anwendungsgebieten nicht kompatibel waren (Tab. 3), was also nur durch Diagnosewechsel erklärbar war.

Nicergolin und Memantin wurden wahrscheinlich mit etwa 50% bzw. 62% off Label verordnet, primär bei

Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden, wie zum Beispiel Hörsturz und Tinnitus (Tab. 4). Es war nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose – unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde lag. Somit musste offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklärten. Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe vorkommenden oder häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn beispielsweise eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Für überzufällig häufige somatische Komorbiditäten wurden keine eindeutigen Signale (im Sinne der Pharmakovigilanz) gefunden (Tab. 5). Übelkeit und Erbrechen waren konform mit den Erwartungen unter Memantin, Nicergolin und Piracetam etwas seltener. Bei der Interpretation der Unterschiede zwischen den Wirkstoffen (Tab. 5) müssen unter anderem die Altersunterschiede als konfundierende Variable berücksichtig



**Abb. 2. Behandlung mit Antidementiva: Schweregrade; U51.02: Keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 24–30 Punkte, U51.12: Mittlere kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 17–23 Punkte, U51.22: Schwere kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 0–16 Punkte (nur bei einem Bruchteil der Patienten wurde die Möglichkeit, mittels Codes aus dem Bereich U51.- den Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung abzubilden, genutzt)**

Tab. 3. In den In-Label-Use- (ILU) und Off-Label-Use-Gruppen (OLU) genannte, den In-Label-Use operationalisierende Diagnosen (fett) sowie die identifizierten seltenen Krankheitsentitäten (fett-kursiv), bei denen die Antidementiva mutmaßlich zielgerichtet im Wege des Off-Label-Use eingesetzt wurden (infoolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Donepezil ILU	Donepezil OLU	Galantamin ILU	Galantamin OLU	Meclopramid ILU	Meclopramid OLU	Nicergolin ILU	Nicergolin OLU	Piracetam ILU	Piracetam OLU	Rivastigmin ILU	Rivastigmin OLU
F00.0	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	9,04 %	8,89 %	8,02 %	8,02 %	2,89 %	2,89 %	2,40 %	2,40 %	7,27 %	7,27 %		
F00.1	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	58,53 %	58,63 %	54,33 %	54,33 %	16,12 %	16,12 %	14,91 %	14,91 %	47,16 %	47,16 %		
F00.2	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	19,78 %	22,69 %	21,98 %	21,98 %	5,67 %	5,67 %	5,34 %	5,34 %	17,88 %	17,88 %		
F00.9	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	28,69 %	29,10 %	30,13 %	30,13 %	8,67 %	8,67 %	8,02 %	8,02 %	23,90 %	23,90 %		
F01.0	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	1,37 %	1,65 %	1,49 %	1,49 %	1,78 %	1,78 %	2,05 %	2,05 %	1,43 %	1,43 %	1,99 %	1,99 %
F01.1	Multiinfarkt-Demenz	2,99 %	3,37 %	3,81 %	3,81 %	4,47 %	4,47 %	5,27 %	5,27 %	3,27 %	3,27 %	4,47 %	4,47 %
F01.2	Subkortikale vaskuläre Demenz	3,44 %	3,75 %	4,03 %	4,03 %	4,30 %	4,30 %	7,89 %	7,89 %	3,88 %	3,88 %	5,01 %	5,01 %
F01.3	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	7,12 %	8,40 %	10,01 %	10,01 %	8,45 %	8,45 %	11,08 %	11,08 %	7,81 %	7,81 %	10,63 %	10,63 %
F01.8	Sonstige vaskuläre Demenz	6,85 %	7,24 %	7,44 %	7,44 %	7,64 %	7,64 %	8,30 %	8,30 %	6,93 %	6,93 %	7,91 %	7,91 %
F01.9	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	12,66 %	13,62 %	15,58 %	15,58 %	15,18 %	15,18 %	18,30 %	18,30 %	12,43 %	12,43 %	14,73 %	14,73 %
<b>F02.0</b>	<b>Demenz bei Pick-Krankheit</b>	0,55 %	0,51 %	0,57 %	0,57 %	0,42 %	0,42 %	0,28 %	0,28 %	0,63 %	0,63 %	0,80 %	0,80 %
<b>F02.2</b>	<b>Demenz bei Chorea Huntington</b>			0,26 %	0,26 %								
F02.3	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	1,73 %	3,04 %	1,80 %	2,74 %	2,50 %	2,50 %	1,53 %	1,48 %	0,33 %	0,33 %	16,65 %	16,65 %
F02.8	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	1,53 %	1,54 %	1,50 %	1,69 %	1,51 %	1,51 %	1,08 %	1,08 %	0,24 %	0,24 %	3,06 %	2,32 %
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	69,15 %	70,07 %	70,27 %	70,27 %	64,51 %	64,51 %	62,66 %	66,87 %	67,13 %	67,13 %	69,57 %	69,57 %
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	0,29 %	0,34 %	0,25 %	0,27 %	0,31 %	0,31 %	0,77 %	0,77 %	0,26 %	0,26 %		
F06.3	Organische affektive Störungen	5,59 %	2,91 %	6,98 %	3,56 %	3,23 %	3,23 %	3,05 %	3,02 %	1,09 %	1,09 %	7,59 %	4,07 %
F06.7	Leichte kognitive Störung	5,09 %	6,11 %	4,78 %	6,29 %	3,45 %	4,59 %	8,79 %	7,12 %	8,55 %	7,94 %	5,53 %	6,53 %
F06.9	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	8,19 %	8,38 %	8,70 %	9,36 %	9,57 %	9,65 %	14,06 %	7,96 %	12,34 %	7,42 %	9,06 %	8,90 %
F07.0	Organische Persönlichkeitsstörung	10,54 %	6,80 %	11,03 %	7,44 %	7,39 %	7,39 %	7,83 %	4,39 %	7,92 %	3,40 %	11,05 %	7,75 %
F07.2	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	0,35 %	0,44 %	0,36 %	0,24 %	0,41 %	0,56 %	0,25 %	0,25 %	0,58 %	0,60 %	0,40 %	0,50 %
F81.0	Lese- und Rechtschreibstörung							0,07 %	0,07 %				
<b>G10</b>	<b>Chorea Huntington</b>			0,08 %	0,08 %	0,49 %	0,49 %						
<b>G12.2</b>	<b>Motoneuron-Krankheit</b>	0,09 %	0,09 %	0,16 %	0,16 %	0,16 %	0,16 %	0,17 %	0,17 %	0,10 %	0,10 %	0,18 %	0,18 %
G20.0	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung	0,43 %	0,65 %	0,41 %	0,30 %	0,48 %	0,48 %	0,25 %	0,25 %	0,52 %	0,31 %	2,16 %	2,16 %
G20.00	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1,61 %	2,17 %	1,59 %	1,88 %	1,83 %	1,80 %	1,96 %	1,16 %	1,98 %	0,97 %	8,63 %	8,63 %

Tab. 3. (Fortsetzung)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Donepezil ILU	Donepezil OLU	Galantamin ILU	Galantamin OLU	Mesantilin ILU	Mesantilin OLU	Nicergolin ILU	Nicergolin OLU	Piracetam ILU	Piracetam OLU	Rivastigmin ILU	Rivastigmin OLU
G20.01	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	0,31 %	0,34 %	0,27 %	0,20 %	0,34 %	0,26 %			0,37 %	0,18 %	1,82 %	
G20.1	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung	0,52 %	0,70 %	0,50 %	0,55 %	0,61 %	0,56 %			0,51 %	0,25 %	3,13 %	
G20.10	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	2,10 %	2,87 %	2,00 %	2,65 %	2,46 %	2,37 %	2,11 %	0,91 %	2,13 %	0,98 %	13,50 %	
G20.11	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	0,87 %	1,54 %	0,79 %	1,24 %	1,07 %	1,24 %	0,67 %	0,25 %	0,97 %	0,48 %	9,23 %	
G20.2	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung		0,11 %			0,10 %	0,06 %					0,77 %	
G20.20	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	0,39 %	0,55 %	0,45 %	0,46 %	0,46 %	0,45 %	0,24 %	0,13 %	0,24 %	0,13 %	3,09 %	
G20.21	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	0,26 %	0,61 %	0,29 %	0,20 %	0,33 %	0,43 %	0,23 %	0,09 %	0,23 %	0,09 %	3,73 %	
G20.9	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	0,72 %	1,07 %	0,76 %	0,98 %	0,88 %	0,92 %	0,28 %	0,28 %	0,84 %	0,43 %	4,50 %	
G20.90	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	6,53 %	8,66 %	6,34 %	7,82 %	7,66 %	8,10 %	6,65 %	3,82 %	6,77 %	3,26 %	28,96 %	
G20.91	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation	0,39 %	0,56 %	0,37 %	0,50 %	0,39 %	0,48 %	0,35 %	0,16 %	0,35 %	0,16 %	3,01 %	
G25.3	Myoklonus	0,14 %		0,16 %		0,17 %	0,13 %			0,96 %		0,24 %	
G30.0	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	9,94 %		9,79 %		8,86 %		2,63 %		2,73 %		7,95 %	
G30.1	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	58,70 %		59,31 %		54,74 %		16,37 %		14,77 %		47,37 %	
G30.8	Sonstige Alzheimer-Krankheit	17,12 %		20,07 %		18,73 %		4,56 %		4,49 %		15,25 %	
G30.9	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	41,84 %		41,66 %		43,41 %		12,28 %		11,73 %		33,72 %	
<b>G31.0</b>	<b>Umschriebene Hirnatrophie</b>	1,86 %	1,62 %	1,90 %	1,61 %	1,81 %	1,44 %	1,89 %	0,83 %	1,75 %	0,68 %	2,06 %	2,18 %
G31.1	Senile Degeneration des Gehirns, anderenorts nicht klassifiziert	1,24 %	1,05 %	1,24 %	1,11 %	1,49 %	1,03 %	1,71 %	0,87 %	1,54 %	0,74 %	1,23 %	0,88 %
G31.82	Lewy-Körper-Demenz	0,62 %	0,90 %	0,56 %	0,68 %	0,41 %	0,33 %			0,19 %		2,70 %	1,62 %

sichtigt werden. Bei den psychischen Komorbiditäten (Tab. 6) imponierten unspezifisch kodierte Depressionen mit einer Rate von 22% bis 24% ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Wirkstoffen. Mit welcher Rationalität Codes zu somatoformen Störungen neben den indizierenden Diagnosen kodiert worden waren, erlaubte die Datenbasis nicht zu klären.

Anhand der im Arzneiverordnungsreport 2011 und 2012 für die Jahre 2010 und 2011 bereitgestellten Daten zu den zulasten der GKV verordneten definierten Tagesdosen (DDD) konnten aus den hier erhobenen Daten erstmals die mittleren Behandlungsdauern innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums näherungsweise abgeleitet werden (Abb. 3). Gemäß Definition der WHO (und der amtlichen ATC-Klassifikation) entspricht die DDD der empfohlenen durchschnittlichen Tagesdosis, die mit der tatsächlichen Tagesdosis in der Versorgungspraxis nicht exakt übereinstimmen muss, sodass die genannten Behandlungsdauern nur Näherungswerte darstellen können.

### Diskussion

In diesem Projekt werden Routinedaten der Krankenkassen als Vollerfassung aller gesetzlich Krankenversicherten – anhand der Daten nach §§ 303a ff. SGB V – zur Frage des Off-Label-Use und für Zwecke der Pharmakovigilanz genutzt. Das Beispiel der hier dargestellten Antidementiva belegt erneut die Praktikabilität dieses Forschungsansatzes. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen selbstverständlich die daraus resultierenden Schwächen der Daten berücksichtigt werden.

Rekonstruktionen waren nur für Nicergolin und Piracetam notwendig, weil deren historisch gewachsene, breit formulierte Anwendungsgebiete unvollständig operationalisiert worden waren. Rekonstruktionen erlauben nur semi-quantitative Schätzungen, auch infolge der Datenschutzregelung. Danach belief sich der Off-Label-Use von Nicergolin auf etwa 50%, der von Piracetam auf etwa 62%. Der Off-Label-Use der

Tab. 4. Synopse einiger möglicher den Off-Label-Use von Nicergolin und Piracetam motivierenden ICD-10-GM-Codes und ihren Anteilen in den Gruppen (aus illustrativen Gründen werden auch die anderen Antidementiva gezeigt)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Donepezil IILU	Donepezil OLU	Galantamin IILU	Galantamin OLU	Memantin IILU	Memantin OLU	Nicergolin IILU	Nicergolin OLU	Piracetam IILU	Piracetam OLU	Rivastigmin IILU	Rivastigmin min OLU
G43.0	Migräne ohne Aura (Gewöhnliche Migräne)	0,32%	0,23%	0,23%	0,19%	0,29%	0,28%	0,58%	1,16%	0,50%	1,03%	0,33%	
G43.1	Migräne mit Aura (Klassische Migräne)	0,21%	0,15%	0,24%	0,21%	0,19%	0,19%	0,90%	0,90%	0,42%	1,03%	0,23%	0,30%
G43.9	Migräne, nicht näher bezeichnet	1,44%	1,47%	1,36%	1,53%	1,28%	1,46%	2,34%	4,51%	2,02%	3,97%	1,38%	1,49%
G44.2	Spannungskopfschmerz	1,33%	1,12%	1,25%	1,23%	1,06%	1,00%	3,58%	5,19%	2,37%	3,54%	1,12%	1,12%
H34.8	Sonstiger Netzhautgefäßverschluss	0,78%	0,75%	0,83%	0,68%	0,82%	0,85%	0,67%	1,07%	1,07%	0,92%	0,78%	0,69%
H81.0	Ménière-Krankheit	0,57%	0,46%	0,51%	0,32%	0,47%	0,48%	0,73%	1,32%	0,89%	1,54%	0,54%	0,31%
H81.1	Benigner paroxysmaler Schwindel	1,00%	0,91%	1,07%	1,00%	0,88%	0,94%	1,47%	2,51%	1,53%	2,14%	1,05%	1,05%
H81.2	Neuropathia vestibularis	0,38%	0,35%	0,38%	0,25%	0,29%	0,38%	0,86%	0,86%	0,65%	1,26%	0,38%	0,25%
H81.3	Sonstiger peripherer Schwindel	0,72%	0,61%	0,64%	0,74%	0,63%	0,61%	1,20%	2,54%	1,33%	1,71%	0,66%	0,78%
H81.4	Schwindel zentralen Ursprungs	1,35%	1,22%	1,45%	1,38%	1,50%	1,48%	3,42%	4,09%	3,43%	3,66%	1,39%	1,34%
H81.8	Sonstige Störungen der Vestibularfunktion	0,28%	0,16%	0,28%	0,21%	0,24%	0,26%	0,36%	0,36%	0,44%	0,73%	0,27%	
H81.9	Störung der Vestibularfunktion, nicht näher bezeichnet	1,30%	1,16%	1,24%	1,05%	1,21%	1,19%	2,27%	3,01%	2,40%	2,96%	1,15%	1,06%
H91.2	Idiopathischer Hörsturz	0,70%	0,59%	0,72%	0,84%	0,62%	0,67%	0,67%	2,02%	1,17%	3,42%	0,67%	0,58%
H93.1	Tinnitus aurium	4,08%	3,98%	4,23%	4,04%	3,42%	3,72%	7,58%	12,44%	6,85%	13,56%	3,80%	3,98%
H93.2	Sonstige abnorme Hörempfindungen	0,76%	0,71%	0,82%	0,68%	0,72%	0,71%	0,69%	1,35%	0,94%	1,24%	0,77%	0,76%
R42	Schwindel und Taumel	12,58%	12,27%	12,42%	12,46%	12,25%	12,70%	21,18%	22,95%	19,61%	20,30%	12,76%	12,29%

IILU: In-Label-Use gemäß Operationalisierung; OLU: Off-Label-Use gemäß Operationalisierung

Tab. 5. Häufigkeiten (Auszug) von ICD-Codes zur somatischen Komorbidität (die Anteile der Codes zu Neubildungen wurden aufsummiert, obwohl sie nicht durchgehend disjunkt sind. Unspezifische Codes werden berichtet, wenn sie im entsprechenden Code-Bereich am häufigsten genannt wurden)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Donepezil ILU	Donepezil OLU	Galantamin ILU	Galantamin OLU	Memantin ILU	Memantin OLU	Nicergolin ILU	Nicergolin OLU	Piracetam ILU	Piracetam OLU	Rivastigmin ILU	Rivastigmin OLU
C00 bis C97	„Bösartige Neubildungen“	29,83 %	25,15 %	28,89 %	22,56 %	29,62 %	27,32 %	19,48 %	24,86 %	33,66 %	31,07 %	30,50 %	20,03 %
D46.9	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet	0,25 %	0,11 %	0,22 %	0,22 %	0,21 %	0,21 %	0,27 %	0,27 %	0,17 %	0,17 %	0,28 %	0,28 %
D61.9	Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet	0,15 %	0,21 %	0,16 %	0,17 %	0,18 %	0,18 %	0,17 %	0,17 %	0,14 %	0,14 %	0,13 %	0,13 %
D69.61	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet; Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet	0,74 %	0,81 %	0,74 %	0,73 %	0,81 %	0,84 %	0,70 %	0,86 %	0,66 %	0,66 %	0,88 %	0,74 %
D70.1	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie												
D70.3	Sonstige Agranulozytose	0,09 %		0,08 %		0,11 %		0,09 %	0,11 %	0,11 %	0,11 %	0,17 %	0,17 %
E03.9	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet	9,05 %	8,11 %	8,58 %	8,31 %	8,66 %	7,69 %	9,63 %	8,83 %	8,58 %	8,03 %	9,03 %	8,48 %
E11.90	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ-2-Diabetes): Ohne Komplikationen; Nicht als entgleist bezeichnet	26,51 %	27,01 %	27,46 %	28,61 %	28,64 %	29,01 %	28,89 %	24,44 %	30,85 %	24,51 %	27,42 %	28,17 %
E66.99	Adipositas, nicht näher bezeichnet; Body-Mass-Index (BMI) nicht näher bezeichnet	4,98 %	5,50 %	5,05 %	5,83 %	4,92 %	5,70 %	6,56 %	8,38 %	6,51 %	7,94 %	5,22 %	5,38 %
E78.0	Reine Hypercholesterinämie	26,23 %	24,16 %	25,41 %	23,07 %	23,95 %	22,84 %	27,96 %	27,36 %	25,74 %	24,94 %	25,41 %	24,24 %
E78.1	Reine Hypertriglyzeridämie	1,17 %	1,01 %	1,09 %	0,96 %	1,15 %	1,27 %	1,93 %	1,73 %	1,44 %	1,53 %	1,15 %	1,28 %
E78.2	Gemischte Hyperlipidämie	8,90 %	8,44 %	9,33 %	8,73 %	8,79 %	8,67 %	11,14 %	9,78 %	11,37 %	10,09 %	9,33 %	8,88 %
E78.5	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	20,62 %	19,62 %	20,68 %	19,77 %	19,89 %	19,48 %	23,84 %	23,01 %	23,35 %	22,02 %	19,92 %	19,54 %
E79.0	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder topischer Gicht	13,50 %	14,14 %	13,59 %	13,80 %	14,17 %	14,75 %	20,80 %	21,17 %	16,61 %	14,23 %	13,94 %	14,89 %
H35.9	Affektion der Netzhaut, nicht näher bezeichnet	1,35 %	1,08 %	1,35 %	1,19 %	1,15 %	1,17 %	1,78 %	2,06 %	1,68 %	1,85 %	1,38 %	1,16 %
H36.0	Retinopathia diabetica	2,59 %	2,44 %	2,66 %	2,62 %	2,69 %	2,88 %	3,62 %	3,32 %	3,61 %	3,10 %	2,63 %	2,69 %
H40.1	Primäres Weitwinkelglaukom	5,45 %	5,05 %	5,63 %	5,16 %	5,26 %	5,13 %	7,59 %	7,17 %	6,86 %	6,35 %	5,46 %	4,88 %
H40.2	Primäres Engwinkelglaukom	0,65 %	0,48 %	0,63 %	0,56 %	0,63 %	0,57 %	0,55 %	0,69 %	0,79 %	0,72 %	0,70 %	0,51 %
H40.9	Glaukom, nicht näher bezeichnet	5,97 %	5,54 %	6,31 %	5,72 %	6,05 %	5,91 %	7,52 %	6,97 %	7,32 %	6,45 %	6,17 %	5,59 %
I10.00	Benigne essenzielle Hypertonie; Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	39,43 %	36,89 %	40,53 %	37,05 %	39,59 %	35,80 %	42,04 %	33,39 %	42,15 %	32,10 %	42,24 %	38,60 %
I10.90	Essenzielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet; Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	65,14 %	64,42 %	66,38 %	65,88 %	65,75 %	64,99 %	69,57 %	66,25 %	68,80 %	61,71 %	64,97 %	64,99 %
I25.9	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	23,44 %	23,32 %	25,11 %	25,41 %	25,59 %	24,83 %	29,43 %	23,82 %	30,51 %	23,67 %	24,28 %	23,41 %
I35.0	Aortenklappenstenose	2,44 %	2,40 %	2,52 %	2,37 %	2,43 %	2,27 %	2,87 %	1,72 %	2,61 %	1,85 %	2,34 %	2,41 %
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	16,16 %	17,31 %	17,17 %	17,98 %	19,19 %	18,52 %	17,73 %	11,66 %	18,39 %	11,17 %	17,11 %	17,30 %



Tab. 5. (Fortsetzung)

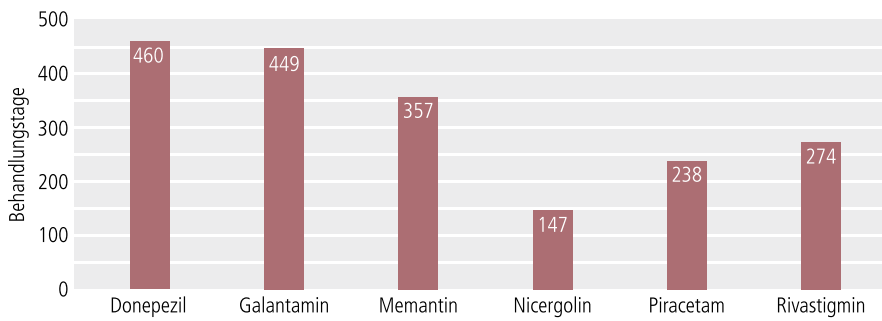
ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Done-pezil ILU	Done-pezil OLU	Galant-amin ILU	Galant-amin OLU	Meman-tin ILU	Meman-tin OLU	Nicergo- lin ILU	Nicergo- lin OLU	Pira-cetam ILU	Pira-cetam OLU	Riva-stigmin ILU	Riva-stigmin OLU
J44.99	Chronische obstruktive Lungenerkrankung, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet	6,64%	6,67%	6,78%	7,60%	6,92%	7,12%	8,88%	8,30%	8,75%	7,71%	6,45%	7,35%
K21.0	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	10,13%	9,72%	10,18%	10,81%	10,59%	10,18%	13,61%	14,77%	13,11%	12,95%	11,15%	9,36%
K59.0	Obstipation	10,41%	9,73%	11,37%	10,47%	14,31%	11,83%	11,43%	6,86%	10,93%	6,28%	15,49%	10,80%
K71.9	Toxische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	0,27%	0,30%	0,27%	0,19%	0,24%	0,31%	4,60%	4,86%	4,12%	4,29%	0,26%	0,22%
K76.9	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	3,44%	3,41%	3,38%	3,54%	3,42%	3,49%	4,60%	4,86%	4,12%	4,29%	3,64%	3,54%
L89.14	Dekubitus 2. Grades: Kreuzbein	1,23%	1,08%	1,24%	1,35%	1,56%	1,23%	0,65%		1,00%	0,27%	1,65%	1,03%
L89.24	Dekubitus 3. Grades: Kreuzbein	0,32%	0,16%	0,36%	0,23%	0,48%	0,34%			0,31%	0,10%	0,46%	0,22%
L89.99	Dekubitus, Grad nicht näher bezeichnet: Sonstige und nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1,77%	1,68%	2,15%	1,90%	2,75%	2,18%	0,76%	0,27%	1,31%	0,43%	2,46%	1,38%
M15.9	Polyarthrose, nicht näher bezeichnet	6,46%	6,39%	6,58%	6,42%	6,20%	6,19%	8,25%	7,47%	7,30%	6,35%	5,89%	6,47%
M16.9	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet	11,68%	11,34%	12,26%	12,01%	11,48%	11,09%	15,15%	13,96%	13,77%	11,99%	11,32%	10,83%
M17.9	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	17,36%	17,24%	17,58%	17,38%	16,80%	17,04%	21,51%	22,02%	20,75%	19,29%	16,54%	15,87%
M81.99	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	13,90%	13,65%	14,48%	13,83%	14,08%	13,65%	16,17%	14,63%	14,93%	11,83%	13,71%	13,29%
N18.3	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3	8,47%	8,13%	8,60%	8,06%	9,36%	8,24%	8,41%	4,89%	8,76%	4,60%	9,00%	8,76%
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz	6,90%	6,86%	6,93%	6,93%	7,47%	7,30%	7,34%	5,32%	7,08%	4,60%	7,31%	6,88%
N40	Prostatahyperplasie	15,29%	15,10%	15,17%	14,85%	14,99%	15,16%	19,19%	16,50%	19,88%	16,39%	19,24%	14,19%
R00.1	Bradykardie, nicht näher bezeichnet	2,62%	2,23%	2,49%	2,20%	2,24%	2,02%	2,18%	1,91%	2,33%	1,60%	2,49%	2,18%
R11	Übelkeit und Erbrechen	6,04%	5,46%	6,85%	6,05%	5,76%	5,19%	5,34%	4,06%	5,33%	4,03%	7,52%	6,28%
R15	Stuhlinkontinenz	16,03%	12,76%	16,74%	13,28%	20,49%	14,46%	11,26%	2,68%	12,73%	3,12%	19,58%	13,83%
R26.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	11,27%	10,33%	11,00%	10,45%	12,12%	10,32%	11,14%	5,87%	11,19%	5,62%	14,57%	11,47%
S72.00	Schenkelhalsfraktur: Teil nicht näher bezeichnet	2,23%	1,91%	2,57%	2,34%	2,85%	2,14%	1,34%	0,45%	1,60%	0,65%	2,58%	2,35%
S72.9	Fraktur des Femurs, Teil nicht näher bezeichnet	1,22%	1,08%	1,42%	1,24%	1,40%	1,25%	0,78%	0,32%	0,85%	0,40%	1,38%	1,36%
Z92.1	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzen in der Eigenanamnese	10,84%	12,05%	10,66%	11,81%	11,35%	12,50%	11,85%	9,90%	12,92%	10,31%	11,77%	12,92%
Z95.0	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators	5,19%	5,21%	5,13%	5,34%	5,37%	5,50%	5,16%	3,50%	5,75%	3,72%	5,47%	5,72%
Z96.1	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantats	13,08%	12,35%	13,43%	12,33%	12,12%	12,09%	16,86%	16,24%	16,01%	13,88%	12,83%	11,27%
Z96.6	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten	9,05%	8,37%	9,24%	9,11%	8,67%	8,55%	10,41%	9,02%	9,48%	7,67%	9,37%	8,51%

ILU: In-Label-Use gemäß Operationalisierung; OLU: Off-Label-Use gemäß Operationalisierung

Tab. 6. Häufigkeiten (Auszug) von ICD-Codes zur psychischen Komorbidität

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Donepezil ILU	Donepezil OLU	Galantamin ILU	Galantamin OLU	Memantin ILU	Memantin OLU	Nicergolin ILU	Nicergolin OLU	Piracetam ILU	Piracetam OLU	Rivastigmin ILU	Rivastigmin OLU
F32.0	Leichte depressive Episode	3,51 %	2,85 %	3,65 %	2,80 %	3,06 %	2,61 %	3,92 %	3,04 %	3,54 %	3,07 %	3,78 %	3,06 %
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	9,25 %	7,19 %	9,32 %	7,59 %	8,12 %	6,37 %	7,76 %	6,82 %	8,25 %	7,10 %	10,15 %	7,73 %
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	4,94 %	4,58 %	5,14 %	5,55 %	4,49 %	3,91 %	4,49 %	4,05 %	4,17 %	3,80 %	5,75 %	5,34 %
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1,16 %	1,02 %	1,20 %	1,19 %	1,10 %	0,85 %	0,80 %	0,59 %	0,84 %	0,66 %	1,36 %	1,29 %
F32.8	Sonstige depressive Episoden	4,48 %	4,35 %	4,46 %	4,37 %	4,16 %	3,97 %	5,87 %	4,76 %	4,88 %	3,91 %	4,57 %	4,05 %
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	23,29 %	22,80 %	23,66 %	23,48 %	21,98 %	21,87 %	24,69 %	23,04 %	23,83 %	21,57 %	24,72 %	23,26 %
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1,11 %	0,94 %	1,16 %	0,85 %	0,94 %	0,82 %	1,11 %	1,55 %	1,07 %	1,07 %	1,20 %	0,90 %
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	3,24 %	2,68 %	3,43 %	2,75 %	3,01 %	2,59 %	3,56 %	3,08 %	2,96 %	3,18 %	3,69 %	2,97 %
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	2,23 %	2,41 %	2,37 %	3,24 %	2,08 %	2,09 %	2,73 %	2,85 %	1,99 %	2,03 %	2,74 %	2,98 %
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	0,64 %	0,69 %	0,74 %	0,98 %	0,59 %	0,57 %	0,25 %	0,25 %	0,48 %	0,44 %	0,90 %	0,69 %
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	0,54 %	0,41 %	0,59 %	0,39 %	0,43 %	0,42 %	0,48 %	0,48 %	0,42 %	0,45 %	0,54 %	0,43 %
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	0,91 %	0,78 %	0,89 %	0,70 %	0,83 %	0,73 %	1,13 %	0,84 %	1,03 %	0,71 %	1,07 %	0,90 %
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3,37 %	3,32 %	3,40 %	3,24 %	3,25 %	3,15 %	3,85 %	3,78 %	3,84 %	3,43 %	3,71 %	3,24 %
F34.1	Dysthymia	2,55 %	2,51 %	2,34 %	2,29 %	2,46 %	2,66 %	4,98 %	5,89 %	3,44 %	4,21 %	2,91 %	2,62 %
F41.0	Panikstörung (episodisch paroxysmale Angst)	1,06 %	0,88 %	1,14 %	1,01 %	0,92 %	0,81 %	0,82 %	1,73 %	1,15 %	1,51 %	1,21 %	1,07 %
F41.1	Generalisierte Angststörung	1,97 %	1,75 %	2,05 %	2,12 %	2,01 %	1,70 %	2,58 %	2,47 %	2,40 %	2,38 %	2,35 %	2,02 %
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	2,93 %	2,57 %	3,01 %	2,75 %	2,62 %	2,35 %	4,03 %	4,97 %	3,23 %	3,89 %	3,16 %	2,75 %
F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2,35 %	2,20 %	2,62 %	2,11 %	2,24 %	2,05 %	2,74 %	3,09 %	2,77 %	2,76 %	2,56 %	2,23 %
F43.2	Anpassungsstörungen	2,81 %	2,56 %	3,15 %	3,59 %	2,41 %	2,33 %	3,69 %	4,15 %	3,16 %	4,42 %	3,04 %	2,65 %
F45.0	Somatisierungsstörung	1,71 %	1,58 %	1,61 %	1,96 %	1,33 %	1,42 %	3,47 %	4,51 %	2,62 %	3,88 %	1,51 %	1,43 %
F45.9	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5,92 %	5,72 %	5,85 %	5,92 %	5,23 %	5,61 %	9,45 %	11,16 %	8,33 %	10,16 %	5,74 %	5,56 %

ILU: In-Label-Use gemäß Operationalisierung; OLU: Off-Label-Use gemäß Operationalisierung



**Abb. 3. Behandlungstage mit Antidementiva im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 auf Basis der in diesen Jahren gemäß Arzneiverordnungsreport 2011 und 2012 verordneten definierten Tagesdosen (DDD) und der in diesem Projekt ermittelten Anzahl jeweils behandelter Versicherter der gesetzlichen Krankenversicherung**

Antidementiva galt insbesondere vaskulären Demenzen, bei Nicergolin und Piracetam auch Krankheiten, die traditionell mit „Durchblutungsstörungen“ in Zusammenhang gebracht werden [8, 13]. Für die vaskulären Demenzen existieren keine zugelassenen Arzneimittel. Donepezil, Galantamin, Memantin und Rivastigmin wurden bei vaskulärer Demenz mit uneindeutigen Ergebnissen untersucht [10]. Demenzen vom Alzheimer-Typ und vaskuläre Demenzen sind nicht immer eindeutig zu differenzieren, insbesondere wenn sich die Differenzialdiagnostik auf klinische Kriterien beschränken muss. Vaskuläre Risikofaktoren sind als Risikofaktoren auch für Alzheimer-Demenzen etabliert. Bei 30 bis 60% der klinisch als Alzheimer-Demenz imponierenden Patienten finden sich vaskuläre Läsionen. Umgekehrt findet sich bei 40 bis 80% der klinisch als vaskuläre Demenz imponierenden Patienten histologisch Alzheimer-Pathologie [2]. Die verfügbaren (hier untersuchten) Antidementiva mit Zulassung bei Alzheimer-Demenzen entfalten nur symptomatische Wirkungen, beeinflussen also nicht die Krankheitsprogression. Diese Argumente mögen ihren Off-Label-Use bei vaskulären Demenzen nahelegen. Das kann aber an den besonderen Implikationen des Off-Label-Use nichts ändern.

Bei der Erwerbstätigenbefragung der DAK-Gesundheit 2014 haben bedeutende Anteile der Befragten angegeben, unter anderem Antidementiva im Sinne eines Neuroenhancement (also ohne medizinische Indikation) off Label eingesetzt zu haben [3]. Zwar spiegelt sich

das nicht erkennbar in den Verordnungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2011 wider; indem sich der Off-Label-Use aber unter anderem wegen der Datenschutzvorgaben nur näherungsweise quantifizieren ließ, schließen die Ergebnisse nicht aus, dass Off-Label-Use zwecks Neuroenhancement auch in gewissem Umfang zu Lasten der GKV stattgefunden haben könnte.

Die Zahl der Demenzkranken in Deutschland wird auf etwa 1,5 Millionen geschätzt [1]. Es wäre unzulässig, die Zahl der mit den einzelnen Antidementiva behandelten Versicherten zu addieren, um eine Behandlungsprävalenz zu ermitteln, denn einzelne Versicherte konnten in den Jahren 2010 und 2011 mit mehreren der Wirkstoffe behandelt worden sein. Ignoriert man dies und den Anteil des Einsatzes im Wege des Off-Label-Use bei den anderen Diagnosen, dann wären höchstens etwa 560 000 Versicherte behandelt worden. Damit würde die Behandlungsprävalenz mit diesen Antidementiva höchstens ein Drittel der Betroffenen erreichen.

Die Literaturdaten zur Assoziation von Demenz und Depression variieren in einem Maße (etwa 10% bis 70%), das keine Schlussfolgerungen erlaubt [9]; die hier gefundene Komorbidität bei etwa einem Viertel der Patienten fügt sich aber unschwer ein.

Dass sich bei diesen Antidementiva keine differenziell häufigen somatischen Komorbiditäten fanden, darf als Signal auf Fehlen unerwarteter Risi-

ken im Sinne der Pharmakovigilanz gewertet werden; die Datenbasis erlaubt aber nicht, differenzielle Risiken auszuschließen. Übelkeit und Erbrechen waren konform mit den Erwartungen unter Memantin, Nicergolin und Piracetam – etwas – seltener.

Die hier erstmalig präsentierbaren durchschnittlichen Behandlungsdauern (**Abb. 3**) zum Beispiel im Sinne der Versorgungsqualität zu bewerten, kann nicht Gegenstand dieses Berichts sein.

Die Datenlage zu den gefundenen seltenen Krankheiten frontotemporale Demenzen bzw. Chorea Huntington ist enttäuschend. Die zwei bisherigen randomisierten Studien mit Memantin ergaben keinen Nutzen [11], die drei Cholinesterasehemmer wurden bisher nicht in randomisierten Studien untersucht [6]. Bei Chorea Huntington fehlen für Memantin randomisierte Studien und für Donepezil zeigten zwei randomisierte Studie keinen Nutzen und für Rivastigmin und Galantamin nur Pilotstudien marginale Wirkungen [7, 12].

#### Danksagung

Dem Bundesministerium für Gesundheit wird nachdrücklich für die finanzielle Unterstützung des Projekts gedankt. Herrn Prof. Dr. W. Schwerdtfeger, früherer Präsident des BfArM, wird herzlich für die Unterstützung bei der Initiierung dieses Projekts gedankt. Herrn Dr. Jochen Dreß und Herrn Dr. Michael Schopen, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), gilt besonderer Dank für die Kooperation bei der Entwicklung der Datenbank-abfrageskripte und deren Anwendung.

#### Interessenkonflikterklärung

J.F. hat in den letzten fünf Jahren Honorare für Beratertätigkeit von Amgen, Janssen, Lilly, Lundbeck, Nestlé, Novartis, Pfizer, Roche, St. Jude Medical, 3M, Sanvartis, Teva und dem Verband der privaten Krankenversicherung e. V. erhalten. Die anderen Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

#### Antidementia drugs: Spectra of prescribing and morbidities

In an ongoing project supported by the Federal Ministry of Health (BMG) off-label-use of pharmaceuticals with high prescription rates is investigated in a database comprising all citizens covered by public sick funds, i. e. almost 90% of the German population. The focus is on prevalences and indications as well as on the identification of off-label-use specifically addressing rare diseases in the context of the Action Plan of the National Action League for People with Rare

Diseases (NAMSE). In the years 2010 through 2011 among antedementia drugs donepezil, galantamine, memantine, nicergoline, piracetam and rivastigmine had been used off-label in 28%, 26%, 35%, 50%, 62%, and 18%, respectively, donepezil, galantamine, memantine, and rivastigmine essentially addressing vascular dementias and nicergoline and piracetam additionally addressing disorders supposedly resulting from „deficient circulation“ like tinnitus and sudden loss of hearing. Far more than 99% had exclusively been treated as outpatients. Off-label-use due to violation of age limits was rare. Beyond the diagnoses putatively underlying in- and off-label-use, respectively, there were no comorbidities specifically attributable to the antedementia drugs. Rare diseases detected as putative reasons for off-label-use included frontotemporal dementias, possibly also associated with amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's chorea.

**Key words:** antedementia drugs, donepezil, galantamine, memantine, nicergoline, piracetam, rivastigmine, off-label-use, National Action League for People with Rare Diseases, NAMSE

## Literatur

- Alzheimer Europe, Luxembourg. EuroCoDe. Prevalence of dementia in Europe. www.alzheimer-europe.org/EN/Research/European-Collaboration-on-dementia/Prevalence-of-dementia/Prevalence-of-dementia-in-Europe (Zugriff am 28.04.2016).
- Bowirrat A, Bisharat B, Nseir W, Omary M, Yassin M. Candidate biomarkers and CSF profiles for Alzheimer's disease and CADASIL. *Int J Brain Cognitive Sci* 2015;4: 15–27.
- DAK-Gesundheitsreport 2015. <https://www.dak.de/dak/download/gesundheitsreport-2015-update-doping-am-arbeitsplatz-1587940.pdf> (Zugriff am 05.05.2017).
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Thrombozytenaggregationshemmer: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:8–20.
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:56–62.
- Kerchner GA, Tartaglia MC, Boxer AL. Abhorring the vacuum: use of Alzheimer's disease medications in frontotemporal dementia. *Expert Rev Neurother* 2011;11:709–17.
- Li Y1, Hai S, Zhou Y, Dong BR. Cholinesterase inhibitors for rarer dementias associated with neurological conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3(3):CD009444.
- Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010;70:287–312.
- Muliyala KP, Varghese M. The complex relationship between depression and dementia. *Ann Indian Acad Neurol* 2010;13(Suppl 2):S69–S73.
- Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379–97.
- Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, et al.; French research network on Frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011;23:749–59.
- Videnovic A. Treatment of Huntington disease. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15: 424–38.
- Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, Logina I, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig* 2008;28:533–52.

## Psychopharmakotherapie

Arzneimitteltherapie psychischer und neurologischer Erkrankungen

### Herausgeber

Prof. Dr. Gerd Laux (federführend), Institut für Psychologische Medizin (IPM), Nussbaumstr. 9, 83564 Soyen

Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller, Psychiatrische Klinik und Poliklinik der Universität, Nussbaumstraße 7, 80336 München

Prof. Dr. Walter E. Müller, Pharmakologisches Institut, Biozentrum Niederursel, Universität Frankfurt, Max-von-Laue-Straße 9, 60438 Frankfurt/M.

Prof. Dr. Heinz Reichmann, Neurologische Universitätsklinik, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Prof. Dr. Jürgen Fritze, Astenweg 65, 50259 Pulheim

### Redaktion

Dr. Heike Oberpichler-Schwenk (Leitung), Dipl.-Biol. Dr. Maja M. Christ, Dr. Stefan Fischer, Dr. Bettina Krieg, Solvejg Langer und Dr. Tanja Saußele Assistenz: Gabriele Frey

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-234, Fax: -283

E-Mail: ppt@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Verlag

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-0, Fax: -290

www.wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Geschäftsführung

Dr. Christian Rotta, André Caro

### Anzeigen

**Leitung Media:** Kornelia Wind (verantwortlich), Birkenwaldstraße 44, 70191 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-245, Fax: -252

**Mediaberatung und -disposition:** Karin Hoffmann, Stuttgart, Tel. (07 11) 25 82-242, Fax: -263, E-Mail: khoffmann@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

**Mediaberatung:** Dr. Axel Sobek,

Reiderstraße 34, 42566 Solingen

Tel. (02 12) 64 56 39 46, Fax: (02 12) 64 59 23 83,

E-Mail: asobek@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

Anzeigentarif: Zurzeit gültig Nr. 24 vom 1.10.2016

### Abonnenten-Service

Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Postfach 10 10 61, 70009 Stuttgart

Tel.: (07 11) 25 82-353/352/357, Fax: -390

E-Mail: service@wissenschaftliche-verlagsgesellschaft.de

### Bezugsbedingungen

Die „Psychopharmakotherapie“ erscheint sechsmal jährlich. Preis im Abonnement jährlich € 138,- zzgl. Versandkosten (Inland € 25,80; Ausland € 44,-), Einzelheft € 26,- (versandkostenfrei), Preise jeweils inkl. MwSt.; Preisänderungen vorbehalten. Bestellungen nehmen jede Buchhandlung sowie der Verlag entgegen. Das Abonnement hat eine Laufzeit von 12 aufeinander folgenden Monaten, falls nicht befristet bestellt, und verlängert sich um jeweils weitere 12 Monate, wenn es nicht bis spätestens 6 Wochen vor Ende der Laufzeit beim Verlag gekündigt wird. – Die Post sendet Zeitschriften auch bei Vorliegen eines Nachsendeantrags nicht nach! Senden Sie deshalb bei Umzug bitte eine Nachricht an den Verlag mit alter und neuer Anschrift.

### Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des Manuskripts gehen für die Zeit bis zum Ablauf des Urheberrechts das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektronischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonderdrucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Eingeschlossen sind insbesondere auch das Recht zur Herstellung elektronischer Versionen sowie das Recht zu deren Vervielfältigung und Verbreitung online und offline ohne zusätzliche Vergütung. Jede Verwertung außerhalb der durch das Urheberrecht festgelegten Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. Mit Namen gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Der Verlag

haftet nicht für unverlangt eingereichte Manuskripte. Die der Redaktion angebotenen Originalbeiträge dürfen nicht gleichzeitig in anderen Publikationen veröffentlicht werden.

### Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

### Hinweis

Wie jede Wissenschaft sind Medizin und Pharmazie ständigen Entwicklungen unterworfen. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Herausgeber, Autoren und Redaktion sehr sorgfältig darauf geachtet haben, dass diese Angaben dem aktuellen Wissensstand entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann von Redaktion und Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Fachinformation der verwendeten Präparate oder gegebenenfalls durch Konsultation von Spezialisten festzustellen, ob die Empfehlung für Dosierungen und die Angaben zu Indikationen und Kontraindikationen gegenüber den Angaben in der Zeitschrift abweichen. Benutzer sollten ihnen auffallende Abweichungen der Redaktion mitteilen.



© 2017 Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Birkenwaldstr. 44, 70191 Stuttgart Printed in Germany

IA-MED geprüft Facharzt-Studie 2016

ISSN 0944-6877

### Druck und buchbinderische Verarbeitung

W. Kohlhammer Druckerei GmbH + Co. KG, Augsburg Str. 722, 70329 Stuttgart