

Antidepressiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität

Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung

Jürgen Fritze, Frankfurt a. M., 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. In den Jahren 2010 und 2011 variierte der Off-Label-Use von den 25 untersuchten Antidepressiva zwischen 0 % (Amitriptylin) und etwa 60 % (Opipramol). Dieser galt letztlich dem gesamten Spektrum psychischer Störungen. Off-Label-Use durch Ignorieren von Altersbeschränkungen konnte aus methodischen Gründen nur für einen Teil der Antidepressiva ermittelt werden, dort betrug er etwa 0,3 %. Jenseits der unmittelbar mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verbundenen bzw. der mutmaßlich den Off-Label-Use motivierenden Morbidität zeigte sich keine Häufung anderer Komorbiditäten. Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use galt, wurden die pseudobulbäre emotionale Labilität bei amyotropher Lateralsklerose (Citalopram, Escitalopram, Sertralin) und die Narkolepsie (Imipramin, Reboxetin) identifiziert. **Schlüsselwörter:** Antidepressiva, Off-Label-Use, Nationaler Aktionsplan für

Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE)

Psychopharmakotherapie
2017;24:211–29.

In diesem Journal wurden bereits die Ergebnisse zum Off-Label-Use von Thrombozytenaggregationshemmern [5], Psychostimulanzien [6] und Antidementiva [7] präsentiert. Die Hintergründe dieses Projekts wurden im Beitrag zu Thrombozytenaggregationshemmern [5] detailliert dargestellt und werden deshalb 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 25 in Deutschland am häufigsten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Antidepressiva analysiert. Die Anwendungsgebiete der verschiedenen Antidepressiva unterscheiden sich – auch zwischen verschiedenen

Fertigarzneimitteln – und sind in **Tabelle 1** synoptisch dargestellt.

Altersgrenzen

Die Antidepressiva unterscheiden sich im Mindestalter, für das sie zugelassen sind (**Tab. 2**). Dabei kann das Mindestalter zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten variieren (was in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden konnte). Für Opipramol variiert das Mindestalter zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln. Altersobergrenzen sind in den Anwendungsgebieten nicht vorgesehen.

Methoden der Datenanalyse

Die Methodik wurde in diesem Journal insbesondere im Beitrag zu Thrombozytenaggregationshemmern [5] detailliert dargestellt, worauf verwiesen wird.

Ergebnisse

Zwischen den Antidepressiva bestanden keine bedeutsamen Unterschiede in der Verteilung von Geschlecht (**Tab. 3**) und Alter (**Abb. 1**). Allenfalls auffallend war, dass die eher aktivierenden Antidepressiva und hier insbesondere Bupropion und Moclobemid unterdurchschnittlich häufig dem weiblichen Geschlecht verordnet wurden. Die Konformität der Verordnung mit dem jeweiligen Mindestalter (**Tab. 2**) konnte nicht bei allen Wirkstoffen ge-

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 und Dr. Thomas Sudhop, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

Tab. 1. Synopse der 25 in Deutschland am häufigsten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Antidepressiva mit Operationalisierung der als Freitext formulierten Anwendungsgebiete mittels Codes der ICD-10-GM

ICD-Code	Amitriptylin	Amitriptylin-oxid	Trimipramin	Doxepin	Imipramin	Clomipramin	Nortriptylin	Maprotilin	Opipramol	Trazodon	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Venlafaxin	Duloxetin	Mianserin	Mirtazapin	Hypericum	Reboxetin	Bupropion	Tranlycypromin	Moclobemid	Agomelatin	
E14.40 Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus, mit neurologischen Komplikationen, nicht als entgleist bezeichnet																										
F06.3 Organische affektive Störungen	+	+	+	+	+	+	+	+									+	+								
F1- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen				+																						
F25.1 Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F31.3 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F31.6 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F32.- Depressive Episode	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F33.- Rezidivierende depressive Störung	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F34.1 Dysthymia	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F38.- Andere affektive Störungen	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F40.- Phobische Störungen				+																						
F40.01 Agoraphobie, mit Panikstörung				+																						
F40.1 Soziale Phobien				+																						
F41.- Andere Angststörungen				+																						
F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]				+																						
F41.1 Generalisierte Angststörung				+																						
F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt	+	+	+	+	+	+	+	+																		
F42.- Zwangsstörung																										
F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung																										
F45.- Somatoforme Störungen																										
F50.2 Bulimia nervosa																										
F50.3 Atypische Bulimia nervosa																										
F50.4 Essattacken bei anderen psychischen Störungen																										
F51.4 Pavor nocturnus																										
F98.0 Nichtorganische Enuresis																										

ICD-Code	Agomelatin	Moclobemid	Tranlycypromin	Bupropion	Reboxetin	Hypericum	Mirtazapin	Mianserin	Duloxetin	Venlafaxin	Sertralin	Paroxetin	Fluoxetin	Escitalopram	Citalopram	Trazodon	Opipramol	Maprotilin	Nortriptylin	Clomipramin	Imipramin	Doxepin	Trimipramin	Amitriptylin-oxid	Amitriptylin	
G47.4 Narkolepsie und Katapexie																										
G63.2* Diabetische Polyneuropathie (E10–E14†, vierte Stelle .4)																										
R32 Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz																										
R45 Symptome, die die Stimmung betreffen																										
R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen – Suizidalität, Suizidgedanken																										
R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz																										
R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz																										
R52.9 Schmerz, nicht näher bezeichnet																										

prüft werden, weil die Standarddatenbankabfrage nicht jede der Altersgrenzen berücksichtigen konnte. **Abbildung 2** gibt einen Überblick. Soweit das Mindestalter auf 18 Jahre festgelegt ist, belief sich der Off-Label-Use durch Unterschreiten dieser Grenze auf etwa 0,3%.

Das Ausmaß des Off-Label-Use musste in einigen Fällen zugunsten eines In-Label-Use (Rekonstruktionen) korrigiert werden: für Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin infolge unzureichender Operationalisierbarkeit der Indikation „chronischer Schmerz“ und bei Doxepin wegen unzureichender Berücksichtigung der die Suchtleiden adressierenden Indikationen (**Tab. 3**). Für Amitriptylin ergab sich die Möglichkeit oder gar Wahrscheinlichkeit, dass die Verordnungen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgten. Unter den einen In-Label-Use operationalisierenden Diagnosen wurde der unspezifische Code F32.9 („Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“) am häufigsten genannt (**Tab. 4**). Als wohl wesentlichste Information ergab sich, dass sich die Spektren der Diagnosen im Code-Bereich der psychischen Krankheiten (Kapitel F der ICD) weitgehend ähnelten, gleichgültig ob die einzelne Diagnose für das einzelne Antidepressivum explizit zugelassen ist oder nicht (**Abb. 3**).

Off-Label-Use

Der Off-Label-Use von Tranlycypromin konnte nicht aufgeklärt werden, weil bei geringer Zahl an Versicherten infolge der Datenschutzregelung keine Daten ausgewiesen wurden. Der Off-Label-Use adressierte ansonsten nahezu alle im Kapitel F der ICD-10-GM verfügbaren Codes (**Abb. 4, Tab. 5**). Darin waren viele Codes enthalten, die bei In-Label-Use als Komorbiditäten (**Tab. 4, Abb. 3**) imponierten.

Hervorgehoben sei der prominente Einsatz aller Antidepressiva in Zusammenhang mit somatoformen Störungen,

Tab. 2. Mindestalter für die Verordnung der Antidepressiva gemäß Fachinformationen

ATC-Code	Antidepressivum	Mindestalter [Jahre]
N06AA02	Imipramin	5
N06AA04	Clomipramin	5
N06AA05	Opipramol	6/17
N06AA06	Trimipramin	18
N06AA09	Amitriptylin	16
N06AA10	Nortriptylin	18
N06AA12	Doxepin	12
N06AA21	Maprotilin	18
N06AA25	Amitriptylinoxid	18
N06AB03	Fluoxetin	8
N06AB04	Citalopram	18
N06AB05	Paroxetin	17
N06AB06	Sertralin	6
N06AB10	Escitalopram	18
N06AF04	Tranlycypromin	16
N06AG02	Moclobemid	18
N06AP01	Johanniskraut	12
N06AX03	Mianserin	18
N06AX05	Trazodon	18
N06AX11	Mirtazapin	18
N06AX12	Bupropion	18
N06AX16	Venlafaxin	18
N06AX18	Reboxetin	18
N06AX21	Duloxetin	18
N06AX22	Agomelatin	18

wobei ein Code aus dem Bereich F45 durchgehend in den Gruppen mit In-Label-Use (also als mutmaßliche Komorbidität oder Diagnosewechsel) deutlich häufiger als in den Gruppen mit Off-Label-Use genannt wurde. Trazodon und Mirtazapin scheinen bei organischen Störungen und Alzheimer-Demenz wohl am ehesten als Hypnotika gehäuft im Wege des Off-Label-Use eingesetzt worden zu sein. Auch Trimipramin und Agomelatin wurden als Hypnotika eingesetzt, aber eher ohne Assoziation mit organischen Störungen. Insbesondere bei Amitriptylinoxid galt der Off-Label-Use chronischen Schmerzsyndromen (z. B. chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren [F45.41], Migräne, Spannungskopfschmerz, schmerzhaften Polyneuropathien). Duloxetin – als einziges Antidepressivum zugelassen „zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuro-

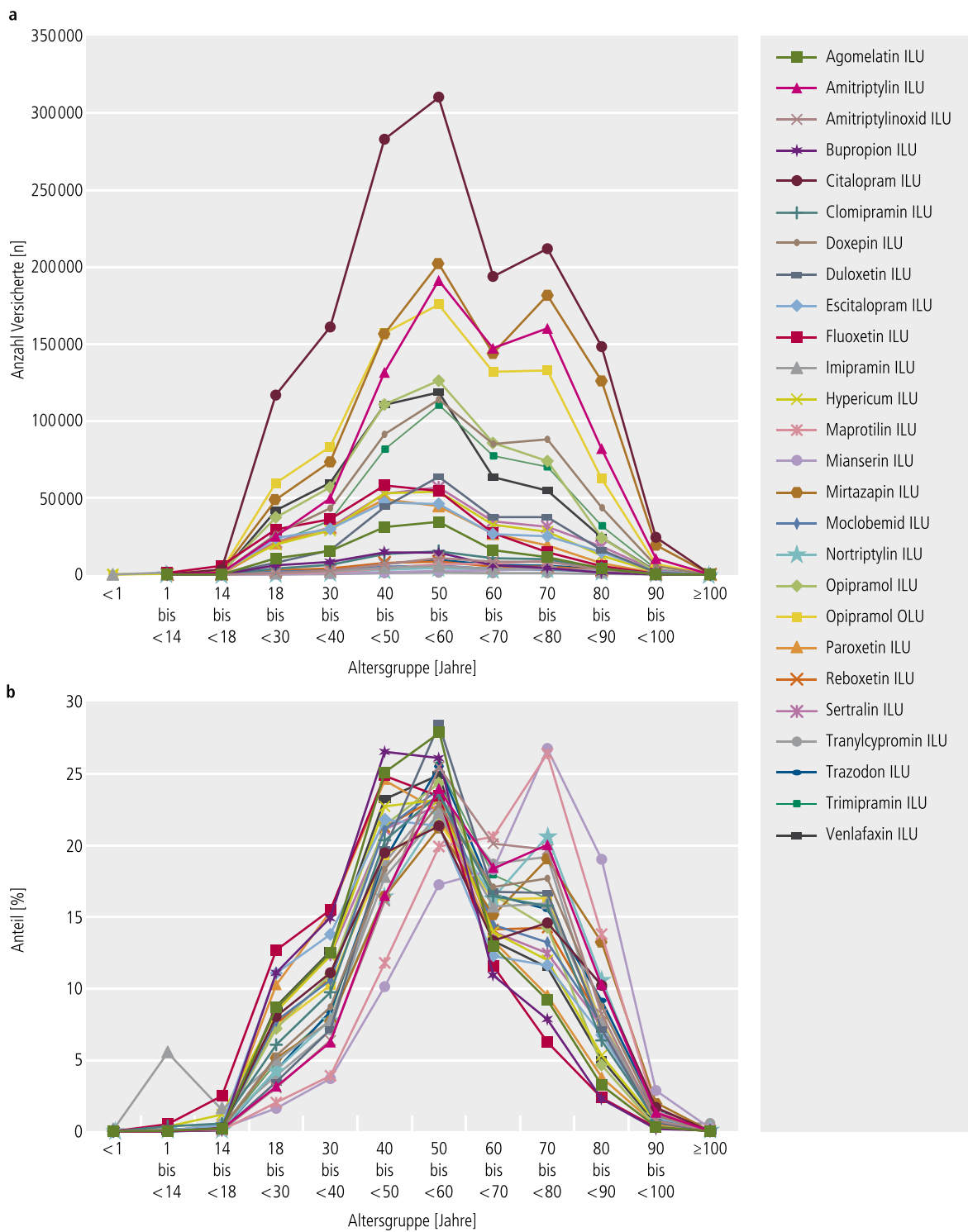


Abb. 1. Verordnung der Antidepressiva nach Altersgruppen; a) Anzahl Versicherte; b) Anteil an der Gesamtzahl der Versicherten, die das jeweilige Antidepressivum verordnet bekamen; ILU: In-Label-Use; OLU: Off-Label-Use

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

pathie“ – wurde recht prominent auch bei anderen Polyneuropathien (Code G62.9) eingesetzt. Bei den Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (Codes aus F90) imponierten Imipramin, Reboxetin und Bupropion. Bei selten genannten Codes fiel für die Ejaculatio praecox eine Assoziation mit Paroxetin auf.

Die selektiv-serotonergen Antidepressiva (Citalopram etc.) fanden sich assoziiert mit dem Einsatz bei frühkindlichem Autismus. Mit einer gewissen Häufung bei den selektiven Antidepressiva war Code F43.2 (Anpassungsstörungen) bei allen Antidepressiva anzutreffen. Der Code

fand sich allerdings durchgehend häufiger in den In-Label-Gruppen als Komorbidität als in den Off-Label-Gruppen. Doxepin ist als einziges Antidepressivum formal zugelassen gegen „leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit“, wes-

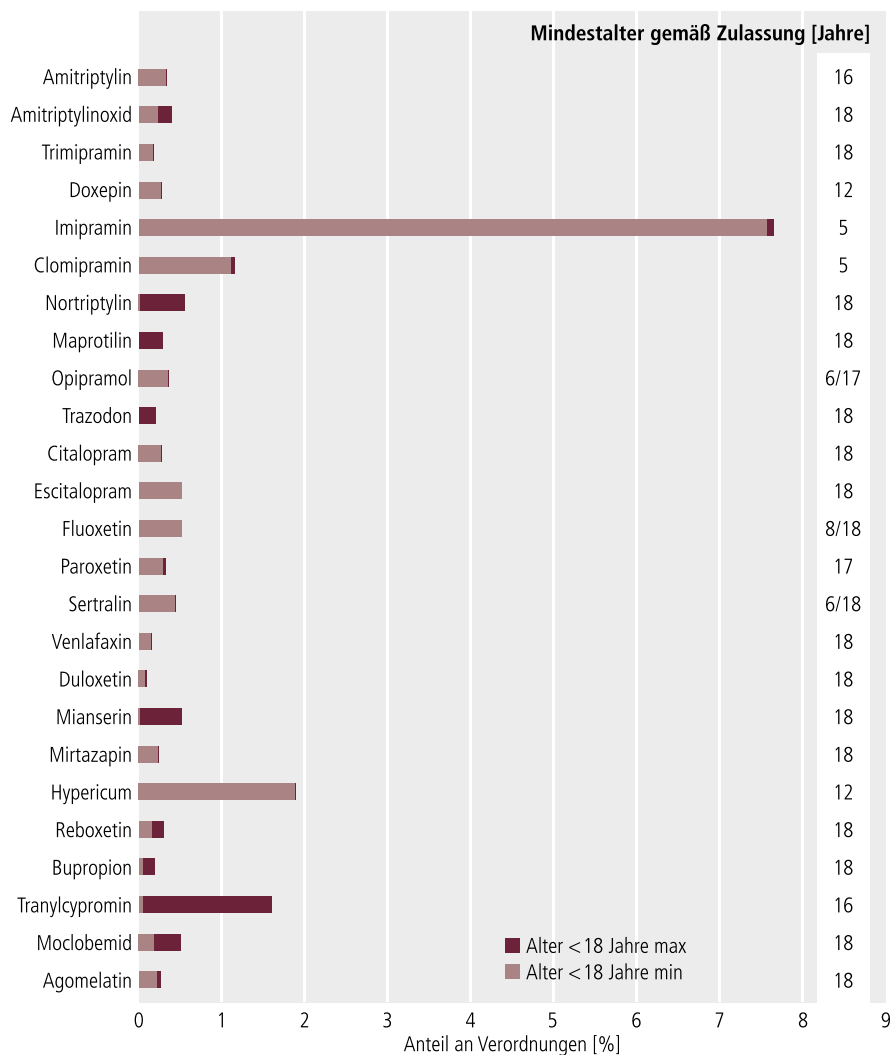


Abb. 2. Anteil der Versicherten im Alter unter 18 Jahre an den Verordnungen des jeweiligen Antidepressivums unter Berücksichtigung der Minima und Maxima gemäß Datenschutzregelung (die Zahlenspalte rechts gibt das jeweilige Mindestalter gemäß Zulassung an, was bei der Interpretation im Sinne des Off-Label-Use zu beachten ist)

halb entsprechende Rekonstruktionen vorgenommen wurden. Andere Antidepressiva nahmen zum Teil prominente Positionen im Code-Bereich „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1-) als möglicherweise beabsichtigter Off-Label-Use ein, Bupropion eine besonders prominente Position.

Im Anteil des Off-Label-Use ragte Opipramol mit etwa 60% bei weitem heraus (Abb. 4). Das Spektrum der Diagnosen, bei denen Opipramol – zugelassen nur für generalisierte Angststörung (F41.1) und somatoforme Störungen (F45-) – verordnet wurde, entsprach im Wesentlichen (Abb. 5) dem von Amitriptylin, das ein viel breiteres Spektrum zugelassener Indikationen hat.

Bezüglich seltener Krankheiten konnte der Einsatz von Imipramin und Reboxetin bei Narkolepsie sowie der Einsatz von Citalopram, Escitalopram und Sertralin bei amyotropher Lateralsklerose (ALS; Motoneuron-Krankheit, G12.2) identifiziert werden.

Übriges Morbiditätsspektrum

Zur Morbidität jenseits der zugelassenen Indikationen einerseits und der mutmaßlich den Off-Label-Use motivierenden Codes andererseits waren über 13 000 Codes zu sichten. Für überzufällig häufige Komorbiditäten (im Sinne der Pharmakovigilanz) wurden keine eindeutigen Signale gefunden. Dies wird exemplarisch für Frakturen als potenzieller Indikator für das Sturzrisiko (Abb. 6) und einige kardiovas-

kuläre Risikofaktoren (Abb. 7) präsentiert. Die Prominenz der Adipositas bei Duloxetin erklärt sich aus der zugelassenen Indikation „zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie“ und damit einer Häufung von Diabetes mellitus Typ 2, für den Adipositas einen Risikofaktor darstellt.

Behandlungsdauer

Dem Arzneiverordnungsreport (AVR) 2011 und 2012 konnten die zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten sogenannten definierten Tagesdosen (DDD; gemäß der amtlichen ATC-Klassifikation) entnommen werden; für das Jahr 2010 fehlten Daten zu Moclobemid, weil dieses damals nicht zu den 3000 am häufigsten verordneten Wirkstoffen, auf die sich der AVR beschränkt, gehörte. Anhand der Zahl der behandelten Versicherten (Tab. 3) konnten damit die mittleren Behandlungsdauern abgeschätzt werden. Gemäß Abbildung 8 variierte die Behandlungsdauer im Wesentlichen zwischen 100 und 400 Tagen im zweijährigen Beobachtungszeitraum mit längeren Behandlungsdauern unter den selektiven Antidepressiva.

Diskussion

In diesem Projekt werden erstmals sogenannte 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 Antidepressiva belegt wie schon bei Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulanzien und Antidementiva [5–7] die Praktikabilität dieses Forschungsansatzes, obwohl diese Routinedaten zu Abrechnungszwecken mit Sekundärnutzung für die Kalkulation des Risikostrukturausgleichs erhoben wurden. Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen selbstverständlich die daraus resultierenden Schwächen der Daten berücksichtigt werden.

Rekonstruktionen waren für Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin not-

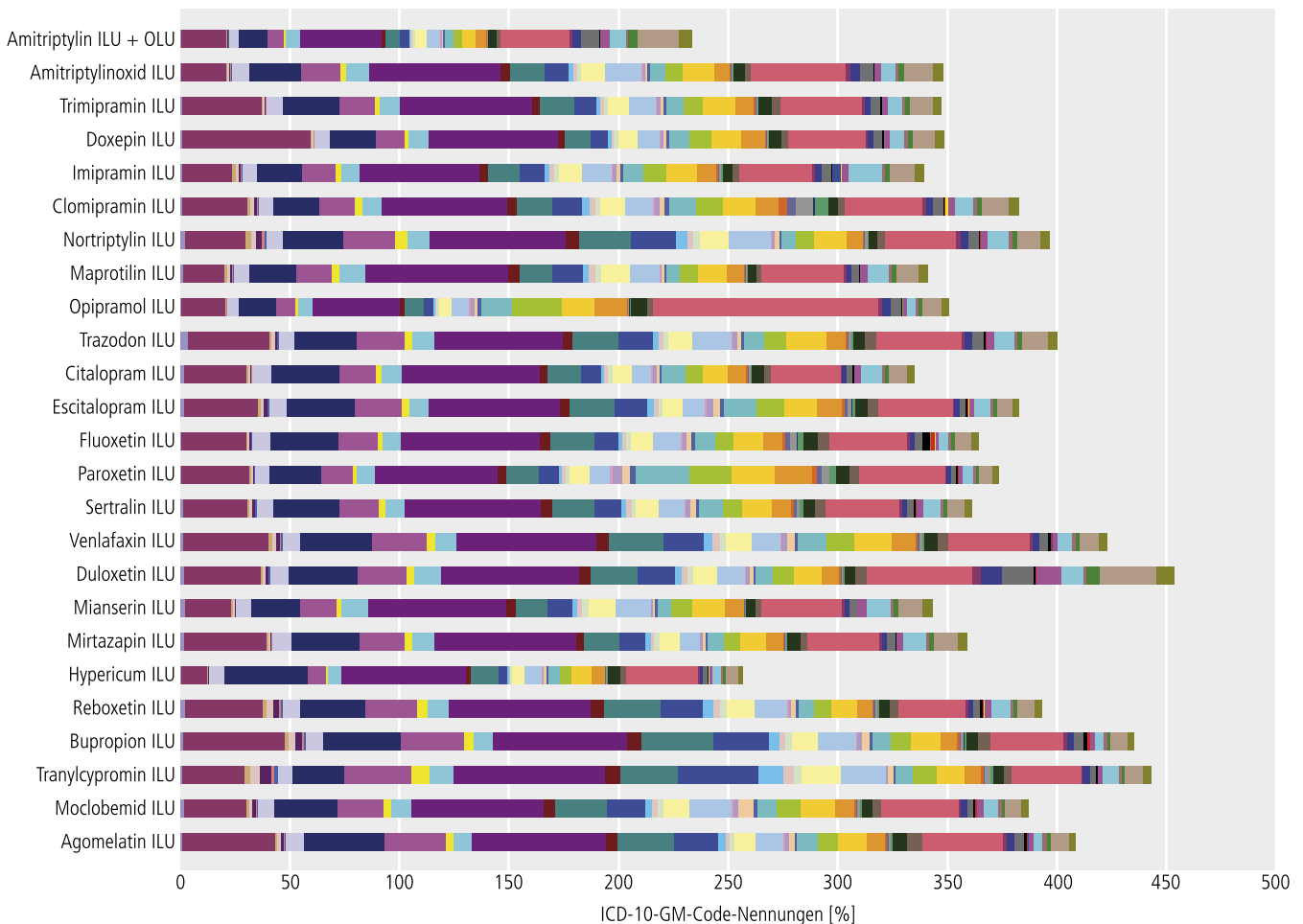
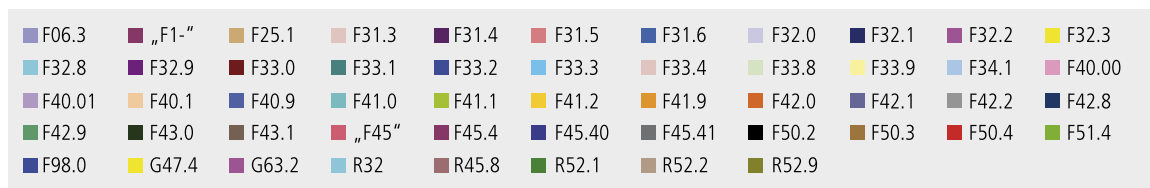


Abb. 3. In-Label-Use (ILU) der 25 Antidepressiva: operationalisierende ICD-Codes im Vergleich. Berücksichtigt sind alle Codes, die den In-Label-Use mindestens eines der Antidepressiva operationalisieren (bei Amitriptylin [ILU + OLU] mutmaßlich vollständig zulassungskonformer Anwendung). Indem diese Antidepressiva nur für einen Teil der Indikationen zugelassen sind, wird hier auch ein Teil der Komorbiditäten dargestellt. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem.

wendig, da sich die Kodierung von deren zugelassenem Anwendungsgebiet „chronischer Schmerz“ nicht sinnvoll hatte antizipieren lassen und deshalb in der Operationalisierung des In-Label-Use unberücksichtigt geblieben war. Für Doxepin waren Rekonstruktionen notwendig, weil infolge eines technischen Fehlers sein zugelassenes Anwendungsgebiet „leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit“ unvollständig berücksichtigt worden war. Rekonstruktionen erlauben nur semiquantitative Schätzungen, und zwar infolge der im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011

wechselnden Kodierungen auch zum selben Sachverhalt (z. B. spezifische oder unspezifische Kodierung) und weil wegen der anzuwendenden Datenschutzregelung keine exakte Berechnung möglich ist. Insgesamt sind die ermittelten Häufigkeiten also als Näherungswerte zu interpretieren. Der beobachtete Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters unterstreicht das bekannte Problem, dass viele Arzneimittel und hier auch Antidepressiva bei Kindern und Jugendlichen bisher unzureichend untersucht wurden. Allerdings kann solcher Off-Label-Use bei Antidepressiva, denen in adäquaten

Studien kein Nachweis ausreichender Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gelungen ist (wie z. B. für Paroxetin in der Fachinformation ausdrücklich hervorgehoben), irritieren. Das breite Spektrum der bei In-Label-Use beobachteten psychiatrischen „Komorbiditäten“, bei denen es sich zum Teil auch um Diagnosewechsel innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums gehandelt haben kann, und die Dominanz unspezifischer ICD-Codes stellen ein Signal dar, dass psychiatrische Diagnosen unverändert als phänomenologisch-deskriptive, historisch gewachsene Konstrukte

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

Tab. 4. Den In-Label-Use der Antidepressiva operationalisierende Diagnosen (jeweils in Fettdruck). Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Amitriptylin ILU+OLU	Amitriptylin ILU	Trimipramin ILU	Doxepin ILU	Imipramin ILU	Clomipramin ILU	Nortriptylin ILU	Maprotilin ILU	Opipramol ILU	Trazodon ILU	Citalopram ILU	Escitalopram ILU
F063	Organische affektive Störungen	0,5%	0,7%	0,9%	0,9%	1,1%	1,1%	2,5%	1,4%	0,4%	3,5%	1,6%	1,7%
	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	20,6%	20,2%	36,0%	58,7%	22,9%	29,2%	27,1%	19,0%	20,3%	37,1%	28,8%	33,8%
F25.1	Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv	0,3%	0,7%	0,8%	0,6%	1,3%	1,7%	2,5%	1,2%	0,2%	1,1%	0,7%	1,3%
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	0,3%	0,7%	0,7%	0,5%	1,3%	1,5%	2,5%	1,2%	0,2%	1,4%	0,8%	1,5%
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	0,2%	0,7%	0,6%	0,4%	1,1%	1,4%	2,8%	0,9%	0,2%	1,1%	0,6%	1,4%
F31.5	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,4%	0,9%	0,3%	0,0%	0,2%	0,2%	0,4%
F31.6	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	0,1%	0,3%	0,3%	0,2%	0,6%	0,6%	0,9%	0,4%	0,1%	0,6%	0,3%	0,6%
F32.0	Leichte depressive Episode	4,8%	8,2%	7,3%	6,7%	6,7%	6,6%	7,8%	7,2%	5,3%	7,1%	8,6%	8,0%
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	13,2%	23,8%	25,7%	21,3%	20,2%	20,8%	27,3%	21,2%	17,1%	28,5%	31,1%	31,1%
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	7,1%	17,6%	16,2%	13,0%	15,3%	16,3%	23,9%	16,5%	8,7%	22,1%	16,6%	21,3%
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1,1%	2,5%	2,3%	2,1%	2,6%	3,3%	5,3%	3,3%	1,2%	3,1%	2,4%	3,5%
F32.8	Sonstige depressive Episoden	6,4%	10,9%	9,4%	8,9%	8,7%	9,1%	10,2%	12,1%	6,6%	10,1%	9,1%	8,6%
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	37,1%	59,8%	60,0%	59,1%	54,6%	57,1%	62,4%	65,3%	39,8%	58,6%	63,3%	60,1%
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1,9%	4,6%	3,9%	3,1%	4,0%	4,5%	5,7%	4,9%	2,1%	4,6%	3,6%	4,5%
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	6,4%	15,3%	15,7%	11,7%	14,4%	16,0%	23,9%	15,2%	8,6%	20,9%	15,1%	20,3%
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4,3%	11,2%	10,1%	8,1%	11,3%	13,7%	20,3%	13,6%	4,8%	15,7%	9,1%	15,1%
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	0,8%	2,1%	1,7%	1,5%	2,3%	3,3%	5,1%	3,0%	0,7%	2,7%	1,6%	2,8%
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	0,7%	1,9%	1,6%	1,3%	2,1%	2,6%	3,1%	2,7%	0,6%	2,2%	1,6%	2,2%
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1,2%	1,8%	1,9%	1,8%	2,4%	2,4%	3,0%	2,8%	1,1%	2,4%	2,0%	2,0%
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	5,5%	10,5%	9,3%	9,0%	10,4%	11,3%	13,1%	13,0%	5,8%	10,7%	8,8%	9,1%
F34.1	Dysthymia	6,1%	17,0%	12,7%	9,9%	13,3%	12,8%	19,3%	13,7%	8,0%	18,1%	9,1%	10,1%
F40.00	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	0,3%	0,6%	0,5%	0,5%	0,7%	0,8%	0,4%	0,3%	0,7%	0,7%	0,5%	0,8%
F40.01	Agoraphobie: Mit Panikstörung	0,5%	0,9%	1,4%	1,2%	1,7%	2,0%	1,2%	0,8%	1,8%	1,9%	1,7%	3,1%
F40.1	Soziale Phobien	0,5%	1,0%	1,4%	1,2%	1,7%	2,3%	2,1%	1,0%	1,3%	1,8%	1,5%	3,1%

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Amitriptylin ILU+OLU	Amitriptylin ILU	Trimipramin ILU	Doxepin ILU	Imipramin ILU	Clomipramin ILU	Nortriptylin ILU	Maprotilin ILU	Opipramol ILU	Trazodon ILU	Citalopram ILU	Escitalopram ILU
F40.9	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	0,8%	1,3%	1,2%	1,5%	1,4%	2,1%	1,1%	1,3%	1,9%	1,3%	1,1%	1,4%
F41.0	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	3,8%	6,7%	8,0%	9,3%	9,3%	12,2%	6,5%	5,9%	13,7%	8,9%	10,5%	15,2%
F41.1	Generalisierte Angststörung	4,2%	8,2%	8,5%	10,1%	10,1%	12,1%	8,5%	8,3%	22,8%	10,4%	7,8%	12,6%
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	6,3%	14,0%	15,2%	13,3%	14,4%	15,2%	14,5%	13,4%	14,8%	18,3%	11,8%	14,9%
F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	4,8%	7,5%	8,4%	11,0%	8,8%	10,6%	7,4%	7,6%	14,7%	8,9%	8,4%	11,2%
F42.0	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	0,2%	0,4%	0,5%	0,4%	0,6%	3,8%	0,7%	0,5%	0,5%	0,8%	0,6%	1,3%
F42.1	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	0,2%	0,3%	0,5%	0,3%	0,6%	4,1%	0,6%	0,4%	0,4%	0,6%	0,5%	1,3%
F42.2	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	0,2%	0,6%	0,7%	0,5%	0,9%	7,5%	1,0%	0,5%	0,5%	1,0%	0,7%	2,0%
F42.8	Sonstige Zwangsstörungen	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,8%	0,6%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%
F42.9	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	0,2%	0,5%	0,6%	0,5%	0,8%	6,5%	0,6%	0,5%	0,5%	0,8%	0,6%	1,5%
F43.0	Akute Belastungsreaktion	3,7%	4,9%	5,8%	5,8%	4,2%	4,3%	3,9%	4,1%	7,4%	5,3%	5,5%	5,8%
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	1,9%	2,8%	4,1%	3,1%	3,1%	3,0%	3,2%	2,1%	2,8%	5,4%	3,1%	4,7%
„F45“	Somatiforme Störungen	31,5%	43,2%	36,9%	35,5%	33,5%	35,7%	32,8%	37,7%	102,8%	38,5%	31,7%	33,9%
F45.4	Anhaltende Schmerzstörung	1,5%	2,2%	1,2%	1,0%	1,4%	1,5%	2,0%	1,1%	1,6%	1,7%	0,7%	0,8%
F45.40	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	4,0%	4,7%	2,9%	2,3%	2,7%	3,2%	3,5%	2,4%	3,9%	3,5%	1,9%	2,2%
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	8,1%	6,0%	4,2%	3,9%	4,3%	4,6%	4,9%	3,4%	5,2%	5,2%	2,7%	2,6%
F50.2	Bulimia nervosa	0,2%	0,3%	0,6%	0,4%	0,4%	0,5%	0,5%	0,2%	0,3%	0,7%	0,5%	0,9%
F50.3	Atypische Bulimia nervosa	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%
F50.4	Essattacken bei anderen psychischen Störungen	0,1%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%	0,3%	0,3%	0,1%	0,2%	0,5%	0,3%	0,4%
F51.4	Pavor nocturnus	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
F98.0	Nichtorganische Enuresis	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,2%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,4%	1,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%
G63.2	Diabetische Polyneuropathie	4,3%	3,0%	2,7%	2,8%	3,1%	3,1%	3,3%	3,7%	1,7%	3,2%	2,9%	2,2%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	7,5%	6,5%	6,1%	6,5%	15,4%	8,7%	9,5%	9,4%	4,1%	9,4%	9,8%	7,7%
R45.8	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	0,8%	1,3%	1,5%	1,6%	1,3%	1,4%	1,5%	1,4%	1,3%	1,4%	1,3%	1,5%
R52.1	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	4,2%	2,6%	2,1%	2,1%	2,3%	2,5%	2,2%	2,1%	1,8%	2,2%	1,6%	1,5%
R52.2	Sonstiger chronischer Schmerz	19,0%	13,1%	10,5%	10,3%	11,6%	12,0%	10,9%	10,1%	8,6%	11,5%	8,2%	7,0%
R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet	6,1%	4,6%	3,8%	4,2%	4,0%	4,5%	4,2%	4,3%	3,5%	4,3%	3,5%	2,9%

Tab. 4 (Fortsetzung). Den In-Label-Use der Antidepressiva operationalisierende Diagnosen (Jeweils in Fettdruck). Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Fluoxetin ILU	Paroxetin ILU	Sertralin ILU	Venlafaxin ILU	Duloxetin ILU	Mianserin ILU	Mirtazapin ILU	Hypericum ILU	Reboxetin ILU	Bupropion ILU	Tranquypromin ILU	Moclobemid ILU	Agomelatine ILU
F06.3	Organische affektive Störungen	0,5%	0,6%	1,4%	1,4%	1,6%	2,1%	1,9%	0,4%	2,1%	1,4%	0,8%	2,0%	1,1%
F1.-“	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	29,5%	31,0%	29,2%	38,9%	35,2%	21,2%	37,4%	12,0%	35,4%	46,3%	28,4%	28,2%	42,2%
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	0,7%	0,7%	1,1%	1,6%	1,1%	0,7%	0,8%	0,2%	2,1%	1,7%	2,8%	1,2%	1,0%
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1,0%	0,8%	1,3%	1,9%	1,2%	0,9%	0,8%	0,3%	2,9%	3,0%	4,1%	1,7%	1,5%
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	0,7%	0,5%	1,0%	1,8%	1,1%	0,4%	0,7%	0,2%	2,7%	3,2%	5,6%	1,6%	1,5%
F31.5	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	0,2%	0,1%	0,3%	0,4%	0,3%	0,2%	0,2%	0,0%	0,8%	0,6%	1,2%	0,4%	0,3%
F31.6	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	0,4%	0,3%	0,5%	0,8%	0,5%	0,3%	0,3%	0,1%	1,1%	1,0%	1,7%	0,5%	0,7%
F32.0	Leichte depressive Episode	8,1%	6,6%	7,9%	8,0%	8,8%	7,2%	8,5%	7,0%	7,6%	7,7%	6,6%	7,3%	8,0%
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	31,4%	23,7%	29,9%	32,6%	31,2%	22,1%	31,2%	38,0%	30,1%	35,7%	23,7%	29,1%	37,0%
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	17,9%	14,1%	18,1%	24,9%	22,4%	16,5%	20,6%	8,3%	23,6%	28,9%	30,5%	21,1%	27,7%
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2,3%	2,2%	2,8%	4,4%	3,7%	2,5%	3,3%	1,0%	4,6%	4,3%	8,3%	3,3%	3,4%
F32.8	Sonstige depressive Episoden	8,2%	7,8%	8,9%	9,4%	12,0%	12,0%	10,2%	6,2%	9,9%	8,5%	11,2%	9,3%	8,5%
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	63,3%	56,1%	62,2%	63,9%	63,2%	62,9%	64,7%	56,7%	64,4%	61,5%	69,1%	60,4%	61,5%
F33.0	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	4,8%	3,9%	4,9%	5,7%	5,0%	4,8%	3,6%	2,2%	6,2%	6,7%	6,8%	5,4%	4,9%
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	20,0%	14,8%	19,7%	24,8%	21,8%	14,6%	15,9%	12,6%	25,5%	32,7%	26,3%	23,5%	25,9%
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	11,2%	9,2%	12,1%	18,8%	16,8%	11,0%	11,9%	4,2%	19,7%	25,3%	36,6%	17,3%	20,3%
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1,7%	1,6%	2,2%	3,9%	3,2%	2,3%	2,4%	0,5%	4,6%	4,6%	11,6%	3,4%	3,1%
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1,9%	1,8%	2,3%	3,3%	2,3%	2,4%	1,7%	0,5%	3,2%	3,1%	4,9%	2,5%	1,9%
F33.8	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1,9%	1,6%	2,2%	2,5%	2,8%	2,7%	2,2%	0,9%	2,9%	2,7%	3,4%	2,6%	2,2%
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	10,0%	8,9%	10,3%	11,9%	11,2%	12,7%	9,4%	5,7%	12,9%	12,0%	17,8%	12,0%	9,6%
F34.1	Dysthymia	13,1%	9,6%	11,8%	12,9%	12,4%	15,8%	8,9%	8,0%	14,8%	17,2%	20,4%	19,0%	12,7%
F40.00	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	0,6%	1,2%	0,7%	0,8%	0,6%	0,3%	0,4%	0,3%	0,6%	0,8%	0,9%	0,9%	0,7%
F40.01	Agoraphobie: Mit Panikstörung	1,6%	4,2%	2,0%	2,7%	1,6%	0,8%	1,1%	0,7%	1,3%	2,1%	1,0%	2,1%	2,0%

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Fluoxetin ILU	Paroxetin ILU	Sertralin ILU	Venlafaxin ILU	Duloxetin ILU	Mianserin ILU	Mirtazapin ILU	Hypericum ILU	Reboxetin ILU	Bupropion ILU	Tranylcypromin ILU	Modobemid ILU	Agomelatine ILU
F40.1	Soziale Phobien	2,7 %	3,9 %	2,4 %	3,1 %	1,5 %	0,9 %	1,2 %	0,9 %	2,2 %	3,6 %	2,6 %	7,0 %	2,4 %
F40.9	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	1,3 %	2,2 %	1,3 %	1,5 %	1,2 %	1,3 %	1,0 %	0,9 %	1,0 %	1,1 %	0,8 %	1,8 %	1,1 %
F41.0	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	9,1 %	24,8 %	11,0 %	13,0 %	7,9 %	6,3 %	7,5 %	5,4 %	7,0 %	8,4 %	8,1 %	9,0 %	9,4 %
F41.1	Generalisierte Angststörung	8,7 %	19,1 %	9,1 %	12,9 %	9,6 %	9,4 %	7,6 %	5,0 %	7,9 %	9,3 %	10,7 %	10,8 %	9,2 %
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	13,3 %	19,6 %	13,5 %	16,7 %	12,6 %	15,2 %	11,4 %	9,2 %	12,0 %	13,5 %	12,6 %	15,6 %	13,4 %
F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	8,7 %	17,3 %	8,8 %	11,2 %	8,2 %	8,3 %	8,0 %	6,0 %	6,8 %	7,5 %	7,6 %	8,8 %	8,3 %
F42.0	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grubelzwang	1,6 %	2,0 %	1,1 %	0,9 %	0,5 %	0,2 %	0,5 %	0,3 %	0,7 %	1,0 %	1,4 %	0,8 %	0,7 %
F42.1	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	1,9 %	2,1 %	1,1 %	0,8 %	0,5 %	0,2 %	0,4 %	0,3 %	0,7 %	0,9 %	0,6 %	0,9 %	0,8 %
F42.2	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	3,2 %	3,4 %	1,7 %	1,2 %	0,6 %	0,2 %	0,5 %	0,4 %	1,0 %	1,4 %	2,3 %	1,2 %	0,9 %
F42.8	Sonstige Zwangsstörungen	0,3 %	0,4 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,0 %	0,8 %	0,1 %	0,1 %	0,9 %	0,1 %
F42.9	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	2,8 %	3,0 %	1,3 %	0,9 %	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,3 %	0,8 %	0,9 %	1,7 %	0,9 %	0,7 %
F43.0	Akute Belastungsreaktion	6,5 %	5,8 %	5,4 %	5,8 %	4,9 %	4,4 %	5,8 %	5,9 %	4,5 %	5,3 %	4,5 %	4,7 %	6,5 %
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	5,3 %	4,8 %	4,6 %	5,2 %	5,2 %	2,7 %	3,4 %	2,5 %	4,5 %	5,9 %	3,8 %	4,2 %	7,2 %
F43.1	„F45“ Somatoforme Störungen	35,5 %	39,1 %	34,1 %	37,0 %	48,2 %	36,7 %	33,1 %	33,1 %	30,4 %	33,3 %	31,7 %	35,2 %	36,9 %
F45.4	Anhaltende Schmerzstörung	1,2 %	0,8 %	1,0 %	1,2 %	3,8 %	1,1 %	0,9 %	0,6 %	1,1 %	1,3 %	0,6 %	1,2 %	1,3 %
F45.40	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	2,5 %	1,9 %	2,4 %	3,1 %	9,9 %	2,3 %	2,3 %	1,6 %	2,6 %	3,4 %	3,2 %	2,7 %	3,5 %
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	3,2 %	2,3 %	3,0 %	4,2 %	14,4 %	3,3 %	3,6 %	2,0 %	2,8 %	4,0 %	2,9 %	2,9 %	4,4 %
F50.2	Bulimia nervosa	3,5 %	0,6 %	0,8 %	0,9 %	0,6 %	0,6 %	0,4 %	0,4 %	1,0 %	1,5 %	0,9 %	0,6 %	1,2 %
F50.3	Atypische Bulimia nervosa	0,8 %	0,1 %	0,2 %	0,3 %	0,2 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,3 %	0,4 %	0,2 %	0,2 %	0,4 %
F50.4	Essattacken bei anderen psychischen Störungen	1,3 %	0,3 %	0,4 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,1 %	0,2 %	0,7 %	1,0 %	0,6 %	0,6 %	0,7 %
F51.4	Pavor nocturnus	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
F98.0	Nichtorganische Enuresis	0,1 %	0,0 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,3 %	0,2 %
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	0,5 %	0,5 %	0,5 %	0,3 %	0,2 %
G63.2	Diabetische Polyneuropathie	1,7 %	1,8 %	2,6 %	2,3 %	11,0 %	4,4 %	3,2 %	1,3 %	2,9 %	1,9 %	2,2 %	2,8 %	2,0 %
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4,4 %	4,8 %	8,1 %	6,5 %	10,0 %	11,2 %	10,2 %	3,8 %	9,0 %	4,2 %	7,4 %	7,0 %	4,3 %
R45.8	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	1,4 %	1,2 %	1,3 %	1,6 %	1,5 %	1,2 %	1,6 %	1,2 %	1,4 %	1,6 %	1,3 %	1,3 %	1,8 %
R52.1	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	1,6 %	1,3 %	1,6 %	1,8 %	5,9 %	2,3 %	2,3 %	1,0 %	1,5 %	1,5 %	1,6 %	1,4 %	1,7 %
R52.2	Sonstiger chronischer Schmerz	7,3 %	6,1 %	8,0 %	8,9 %	26,1 %	10,6 %	10,6 %	5,5 %	8,0 %	7,6 %	7,9 %	7,4 %	8,6 %
R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet	3,3 %	2,8 %	3,3 %	3,6 %	8,2 %	4,6 %	4,2 %	2,2 %	3,2 %	2,8 %	3,7 %	3,2 %	3,1 %

Tab. 5. Den Off-Label-Use der Antidepressiva (außer Amitriptylin) vermutlich motivierende ICD-10-GM-Codes (Auszug) mit den Anteilen der Nennungen. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem.

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Amitriptylin ILU+OLU	Amitriptylin linoxid OLU	Trimipra- min OLU	Doxepin OLU	Imipra- min OLU	Ciomi- min OLU	Nortripty- lin OLU	Maproti- lin OLU	Opipra- mol OLU	Trazodon OLU	Citalopram OLU	Escitalo- pram OLU
„F0-“	Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen	14,9%	8,1%	13,1%	13,3%	6,2%	10,0%	22,4%	11,6%	10,2%	84,4%	48,1%	43,9%
„F1-“	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	20,6%	9,6%	20,8%	46,2%	8,9%	12,2%	10,0%	9,0%	17,2%	17,6%	20,4%	22,0%
F20.4	Postschizophrene Depression	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,3%	0,3%	0,3%	0,5%	0,1%	0,4%	0,4%	0,5%
F20.5	Schizophrenes Residuum	0,2%	0,2%	0,7%	0,5%	1,5%	2,5%	3,3%	0,5%	0,2%	2,0%	1,4%	2,3%
F20.6	Schizophrenia simplex	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
F34.1	Dysthymia	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%	6,1%
F40.01	Agoraphobie: Mit Panikstörung	0,5%	0,5%	0,3%	0,3%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%
F40.1	Soziale Phobien	0,5%	0,5%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
F41.0	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	3,8%	2,8%	3,4%	3,4%	7,5%	3,3%	3,3%	2,6%	6,3%	3,6%	0,8%	0,8%
F41.1	Generalisierte Angststörung	4,2%	3,7%	3,5%	3,5%	7,4%	7,5%	3,8%	3,6%	4,8%	4,8%	4,8%	4,8%
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	6,3%	6,3%	6,3%	6,3%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	11,3%	10,1%	10,6%
„F42-“	Zwangsstörung	0,8%	0,8%	0,6%	0,3%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	1,0%	2,2%	2,2%	2,2%
F43.0	Akute Belastungsreaktion	3,7%	2,6%	4,1%	4,0%	2,3%	2,4%	1,3%	2,5%	7,0%	2,7%	3,5%	3,2%
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	1,9%	0,8%	1,1%	0,8%	0,7%	1,2%	1,3%	0,6%	1,7%	1,7%	1,4%	1,8%
F43.2	Anpassungsstörungen	8,3%	7,7%	7,9%	6,5%	7,3%	6,2%	7,9%	5,6%	11,3%	9,0%	9,7%	9,5%
„F45-“	Somatoforme Störungen	31,5%	25,5%	21,1%	19,2%	16,9%	20,8%	12,4%	19,9%	0,0%	13,7%	19,3%	17,4%
F45.40	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	4,0%	2,5%	0,9%	0,8%	0,9%	0,9%	1,4%	0,5%	0,5%	0,5%	0,8%	0,7%
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	8,1%	4,4%	2,2%	2,5%	1,7%	1,7%	5,4%	2,2%	1,9%	1,9%	1,4%	1,2%
F51.0	Nichtorganische Insomnie	1,5%	1,2%	2,8%	1,2%	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%	1,3%	4,9%	0,7%	0,5%
F51.9	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bez.	1,5%	1,0%	2,6%	1,9%	0,5%	0,5%	0,5%	0,5%	1,5%	2,0%	0,7%	0,6%
F52.4	Ejaculatio praecox	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,9%	0,9%	0,9%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
F60.31	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	0,6%	0,2%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,8%	0,9%	0,8%	1,6%
F60.6	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	0,6%	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%
F60.7	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	0,4%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	0,4%	0,3%	0,3%	0,3%
F62.80	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	2,3%	0,7%	0,6%	0,8%	0,4%	0,4%	0,5%	0,5%	0,2%	0,4%	0,4%	0,3%
F84.0	Frühkindlicher Autismus	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,6%	0,6%	0,6%	0,6%	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%
F84.5	Asperger-Syndrom	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	5,7%	0,8%	2,4%	2,4%	0,2%	0,4%	0,4%	0,6%
F90.1	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	2,0%	0,1%	0,1%	0,1%	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Amitriptylin ILU+OLU	Amitriptylinoxid OLU	Trimipramin OLU	Doxepin OLU	Imipramin OLU	Clomipramin OLU	Nortriptylin OLU	Maprotilin OLU	Opipramol OLU	Trazodon OLU	Citalopram OLU	Escitalopram OLU
G12.2	Motoneuron-Krankheit	0,1%	2,8%	0,1%	0,1%	1,7%	1,8%	0,0%	1,8%	1,7%	4,3%	0,2%	1,3%
G25.81	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	1,5%	0,8%	1,8%	1,6%	8,7%	10,5%	3,9%	1,7%	1,3%	23,1%	8,5%	7,2%
„G30“	Alzheimer-Krankheit	15,3%	24,7%	7,7%	7,3%	8,7%	10,5%	10,2%	7,0%	8,1%	5,1%	5,8%	5,5%
„G43“	Migräne	9,5%	23,1%	2,7%	3,1%	5,1%	6,6%	7,8%	5,3%	2,3%	3,0%	2,0%	1,7%
G44.2	Spannungskopfschmerz	6,9%	4,6%	11,4%	7,6%	3,6%	2,5%	4,0%	4,6%	5,8%	9,6%	3,3%	3,0%
G47.0	Ein- und Durchschlafstörungen	0,1%	5,1%	0,1%	0,0%	0,8%	3,7%	4,1%	6,0%	0,0%	0,1%	0,1%	3,7%
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie	9,1%	5,1%	15,5%	11,3%	4,1%	4,0%	5,0%	4,6%	8,8%	9,1%	4,2%	3,7%
G47.9	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	7,0%	6,6%	4,1%	3,6%	3,4%	4,0%	5,0%	4,6%	3,7%	4,0%	3,1%	2,5%
G56.0	Karpaltunnel-Syndrom	8,7%	7,0%	4,6%	4,6%	3,4%	4,6%	8,0%	5,4%	3,0%	6,2%	4,1%	3,8%
G62.9	Polynuropathie, nicht näher bezeichnet	4,3%	3,0%	2,6%	2,8%	2,4%	2,9%	3,5%	3,5%	1,8%	3,2%	3,1%	2,7%
G63.2	Diabetische Polyneuropathie												

Tab. 5 (Fortsetzung). Den Off-Label-Use der Antidepressiva vermutlich motivierende ICD-10-GM-Codes (Auszug) mit den Anteilen der Nennungen. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem.

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Fluoxetin OLU	Paroxetin OLU	Sertralin OLU	Venlafaxin OLU	Duloxetin OLU	Mianserin OLU	Mirtazapin OLU	Hypericum OLU	Reboxetin OLU	Bupropion OLU	Tranylcypromin OLU	Moclobemid OLU	Agomelatin OLU
„F0-“	Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen	11,4%	16,2%	42,8%	26,5%	18,4%	19,0%	42,9%	4,9%	38,3%	12,7%	20,8%	17,1%	
„F1-“	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	17,9%	17,6%	19,2%	23,7%	17,5%	3,5%	24,8%	7,0%	27,7%	38,1%	10,0%	26,6%	
F20.4	Postschizophrene Depression	0,3%	0,3%	0,6%	0,7%	0,2%	0,2%	0,2%	0,1%	0,6%	0,6%	0,2%	0,2%	
F20.5	Schizophrenes Residuum	1,0%	1,3%	2,1%	2,0%	0,7%	0,8%	0,8%	0,2%	4,8%	2,5%	1,2%	1,2%	
F20.6	Schizophrenia simplex	0,7%	0,7%	1,5%	2,5%	0,8%	0,6%	0,6%	3,5%	3,5%	4,4%	1,6%	1,6%	
F25.1	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	9,9%	5,8%	7,6%	8,4%	5,9%	4,9%	4,9%	10,8%	15,1%	15,1%	9,9%	9,9%	
F34.1	Dysthymia	1,3%	1,3%	0,4%	0,4%	0,4%	0,5%	0,5%	0,3%	1,3%	1,3%	1,0%	1,0%	
F40.01	Agoraphobie: Mit Panikstörung	1,9%	1,9%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,3%	1,4%	2,8%	0,9%	0,9%	
F41.0	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	7,8%	7,8%	4,9%	4,9%	3,0%	2,5%	4,6%	3,4%	4,4%	6,3%	7,1%	6,5%	
F41.1	Generalisierte Angststörung	14,0%	17,6%	11,2%	16,2%	6,9%	8,4%	8,4%	2,7%	4,2%	6,7%	8,2%	5,2%	
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	4,1%	3,6%	3,0%	3,8%	2,2%	1,6%	4,2%	5,3%	2,9%	3,2%	1,3%	5,0%	
„F42“	Zwangsstörung	2,5%	2,5%	2,0%	2,0%	1,4%	1,5%	1,5%	1,1%	1,9%	3,1%	3,6%	3,6%	
F43.0	Akute Belastungsreaktion	12,2%	8,4%	10,0%	10,2%	7,6%	6,4%	9,9%	10,3%	9,7%	13,4%	10,2%	15,3%	
F43.1	Posttraumatische Belastungsstörung	24,2%	25,1%	19,5%	22,7%	27,6%	17,0%	20,3%	24,4%	13,7%	15,1%	13,7%	24,2%	
F43.2	Anpassungsstörungen													
„F45-“	Somatoforme Störungen													

Fortsetzung nächste Seite

(Tab. 5 – Fortsetzung)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Fluoxetin OLU	Paroxetin OLU	Sertralin OLU	Venlafaxin OLU	Duloxetin OLU	Mianserin OLU	Mirtazapin OLU	Hypericum OLU	Reboxetin OLU	Bupropion OLU	Tranylcypromin OLU	Moclobemid OLU	Agomelatin OLU
F45.40	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	1,1 %	0,9 %	0,8 %	1,5 %	5,0 %	1,0 %	1,0 %	0,6 %	0,5 %				1,3 %
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1,7 %	1,2 %	1,4 %	3,4 %	11,2 %	1,1 %	2,4 %	1,0 %	0,6 %	1,3 %			2,4 %
F51.0	Nichtorganische Insomnie	0,9 %	0,8 %	0,9 %	0,8 %	0,7 %	1,7 %	1,6 %	0,4 %	0,5 %	1,3 %			4,3 %
F51.9	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	0,7 %	0,6 %	0,6 %	0,8 %	0,6 %	1,6 %	1,6 %	0,8 %					1,9 %
F52.4	Ejaculatio praecox	0,2 %	0,6 %	0,4 %			0,0 %							
F60.31	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2,1 %	1,0 %	1,3 %	1,9 %	0,7 %	0,7 %	0,7 %	0,3 %	2,5 %	4,4 %			2,7 %
F60.6	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	1,0 %	0,8 %	0,6 %	0,8 %	0,3 %	0,4 %	0,4 %	0,3 %	1,2 %	1,5 %			0,8 %
F60.7	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,5 %	0,1 %	0,3 %	0,3 %	0,1 %		1,1 %			0,6 %
F62.80	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	0,5 %	0,3 %	0,4 %	0,9 %	2,7 %	0,6 %	0,6 %	0,2 %					0,5 %
F84.0	Frühkindlicher Autismus	0,4 %	0,2 %	0,3 %	0,1 %		0,1 %	0,1 %	0,1 %					
F84.5	Asperger-Syndrom	0,2 %		0,1 %	0,1 %		0,0 %	0,0 %	0,1 %					
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	2,4 %	0,6 %	0,7 %	1,7 %	0,4 %	0,3 %	0,3 %	0,9 %	7,4 %	12,8 %		1,6 %	1,0 %
F90.1	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	0,8 %		0,1 %	0,2 %		0,1 %	0,1 %	0,2 %	1,0 %	1,7 %			
G12.2	Motoneuron-Krankheit			0,2 %		0,2 %		0,2 %						
G25.81	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	1,5 %	1,3 %	1,7 %	1,6 %	4,6 %	2,2 %	2,3 %	0,8 %	0,8 %	1,8 %			3,0 %
„G30“	Alzheimer-Krankheit	1,3 %	2,3 %	7,5 %	4,1 %	2,3 %	3,2 %	7,6 %	0,6 %	6,0 %	1,3 %		3,4 %	2,7 %
„G43“	Migräne	10,0 %	7,2 %	6,2 %	9,2 %	10,3 %	4,7 %	6,0 %	7,7 %	6,3 %	7,7 %		2,2 %	9,3 %
G44.2	Spannungskopfschmerz	3,1 %	2,4 %	2,1 %	3,1 %	4,7 %	3,4 %	2,3 %	2,1 %	2,3 %	2,7 %			2,8 %
G47.0	Ein- und Durchschlafstörungen	2,7 %	2,8 %	3,1 %	3,0 %	3,8 %	6,5 %	7,7 %	2,9 %	2,9 %	3,0 %			10,1 %
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie	0,3 %			0,4 %			0,0 %		0,5 %				
G47.9	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	3,6 %	3,7 %	4,0 %	4,0 %	4,4 %	8,0 %	9,9 %	4,6 %	3,8 %	2,9 %		4,4 %	11,2 %
G56.0	Karpaltunnelsyndrom	3,8 %	3,4 %	3,5 %	3,5 %	6,8 %	4,0 %	3,5 %	2,7 %	2,7 %	2,5 %		3,1 %	3,5 %
G62.9	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3,1 %	3,0 %	4,2 %	3,9 %	18,2 %	5,9 %	5,0 %	1,9 %	3,4 %	2,1 %		4,1 %	3,5 %
G63.2	Diabetische Polyneuropathie	1,7 %	1,8 %	2,9 %	2,3 %	3,4 %	3,4 %	3,2 %	1,0 %	2,4 %	0,6 %		3,3 %	1,6 %

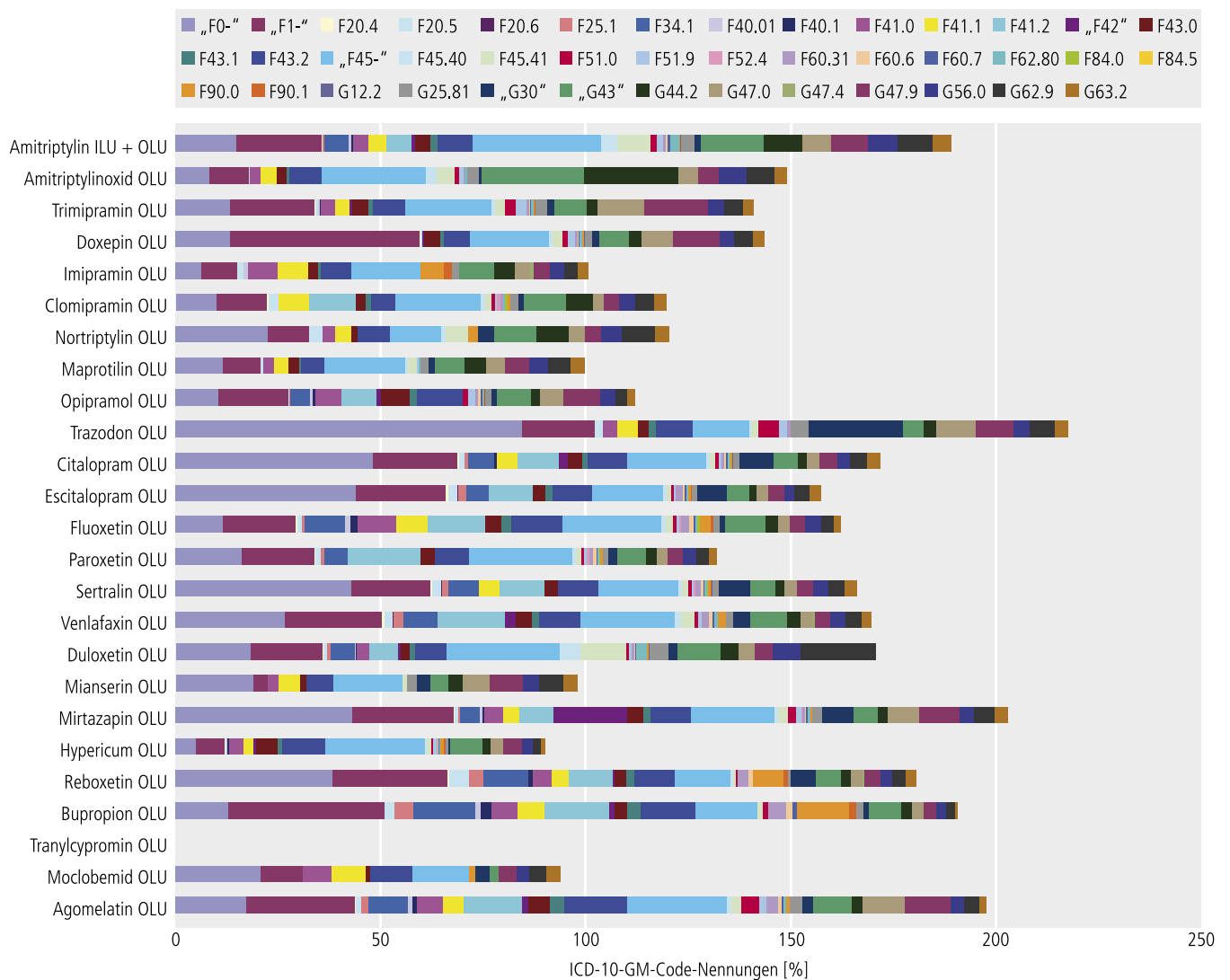


Abb. 4. Synopse der vermutlich den Off-Label-Use der Antidepressiva motivierenden ICD-10-GM-Codes (Auszug) mit den Anteilen der Nennungen. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem.

und Konventionen verstanden werden, für die abgesehen von Verlaufskriterien und Familienbefund externe Validierungskriterien fehlen. Dies unterstreicht der hier beobachtete breite Off-Label-Use der Antidepressiva (von 0% bei Amitriptylin bis 60% bei Opipramol) letztlich über das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten hinweg. In der Praxis wird die antidepressive Psychotherapie weitgehend durch Syndrome, Symptome und erwartete Verträglichkeit indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Damit dürfte zusammenhängen, dass der Off-Label-Use zahlreichen Diagnosen galt, die bei In-Label-Use als

Komorbiditäten (Tab. 4, Abb. 3) imponierten. Grundsätzlich kann dabei allerdings als mögliche Ursache des apparenten Off-Label-Use unvollständiges Kodieren nicht ausgeschlossen werden (Nicht-Kodierung zum Beispiel einer komorbiden Depression, also Kodieren nur der „Hauptdiagnose“, z. B. Demenz oder Schizophrenie). Wenn dem beobachteten apparenten Off-Label-Use aber ein derartiges „Fehlerrauschen“ zugrunde läge, dann wäre angesichts der überwiegend großen Zahlen von behandelten Versicherten zu erwarten, dass sich das Ausmaß des Off-Label-Use (Tab. 3) zwischen den Antidepressiva nicht bedeutsam unterschied. Die Unterschiede erscheinen aber beachtlich.

Dass somatoforme Störungen bei allen untersuchten Antidepressiva in den Gruppen mit In-Label-Use deutlich häufiger als in denen mit Off-Label-Use genannt wurden, kann einen mutmaßlich beabsichtigten, der somatoformen Störung geltenden Off-Label-Use nicht widerlegen. Formallogisch kann sehr wohl eine Krankheit einerseits als Komorbidität und andererseits isoliert auftreten und dann Off-Label-Use motivieren. Und der Eindruck, dass sich – hier somatoforme – Symptome der Komorbidität unter der als In-Label-Use erfolgenden Therapie mit einem Antidepressivum bessern, kann die Erwartung aufdrängen, das Antidepressivum werde auch als Off-Label-Use bei diesen – hier somatoformen – Symptomen hel-

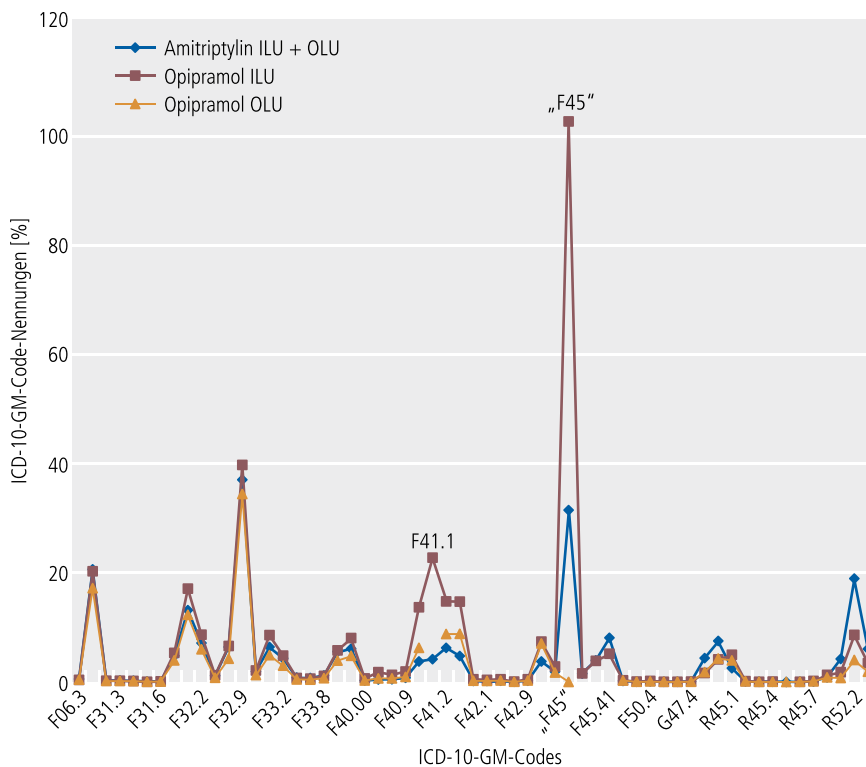


Abb. 5. Verordnungsspektrum von Opipramol (ILU = Gruppen mit In-Label-Use, OLU = Gruppen mit Off-Label-Use) im Vergleich zu Amitriptylin (AMI, mutmaßlich vollständig zulassungskonforme Verordnung) mit den Anteilen der Nennungen (Auszug; F41.1 = generalisierte Angststörung, F45 = somatoforme Störungen). Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen bei weitem.

fen. Zu der sich aufdrängenden Frage, ob eine solche Generalisierung gerechtfertigt ist, sei auf das Cochrane-Review zur Therapie somatoformer Störungen aus dem Jahr 2014 verwiesen [8], das zu dem Ergebnis kam, dass angesichts schwacher Datenbasis Vorsicht angezeigt sei. Die Wirksamkeit trizyklischer Antidepressiva (Amitriptylin etc.) könne nicht beurteilt werden. Für moderne Antidepressiva gebe es Evidenz von sehr geringer Qualität für einen Nutzen. In zwei Studien habe sich Hypericum (n=162) als dem Placebo (n=160) überlegen erwiesen. Die Dignität des Konstrukts „somatoforme Störung“ kann an dieser Stelle nicht diskutiert werden.

Dass Trazodon und Mirtazapin bei organischen Störungen und hier auch der Alzheimer-Demenz als Hypnotika im Wege des Off-Label-Use eingesetzt werden, ist wohl allgemein bekannt und stimmt mit der Pharmakodynamik überein. Durch diesen Einsatz sollen die Risiken zugelassener Hypnotika vermieden werden. Auch Trimipramin

und Agomelatin (dies wohl wegen der melatoninergen Wirkkomponente) wurden als Hypnotika eingesetzt. Ein Cochrane-Review zur Pharmakotherapie von Schlafstörungen bei Demenz [10] kam zu dem Ergebnis, dass es für Trazodon Evidenz geringer Qualität für einen Nutzen bei Demenzkranken gebe, während sich für Melatonin kein Nutzen nachweisen ließ. Zu anderen Antidepressiva scheint es keine spezifischen randomisierten Studien zu geben, sofern man nicht die Befunde zum Schlaf aus der Depression geltenden Studien generalisieren will.

Insbesondere bei Amitriptylinoxid galt der Off-Label-Use chronischen Schmerzsyndromen. Amitriptylinoxid ist Prodrug von Amitriptylin mit mutmaßlich besserer Verträglichkeit als Amitriptylin, für das ein Nutzen als gut belegt gilt [4, 14] Folglich liegt sein Off-Label-Use auf der Hand. Für Amitriptylinoxid selbst scheint es aber nur eine einzige positive Studie gegen Placebo bei chronischem Spannungskopfschmerz zu geben [12].

Ob Duloxetin – als einziges Antidepressivum zugelassen „zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie“ – auch bei anderen Polyneuropathien und damit als Off-Label-Use eingesetzt wurde oder die prominente Position bei Code G62.9 dem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben ist, kann nicht entschieden werden. Bei den Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS) imponierten Imipramin, Reboxetin und Bupropion, wobei Codes aus F90 selten genannt wurden. Bei selten genannten Codes ist besonders schwer zu entscheiden, ob es sich um eine den Off-Label-Use motivierende Diagnose oder um eine Komorbidität handelt. Für alle drei Wirkstoffe gibt es grundsätzlich positive Evidenz bei ADHS aus allerdings kleinen Studien [2, 9, 13].

Bei Ejaculatio praecox fiel eine Assoziation mit Paroxetin auf. Paroxetin verlängert unter den serotonergen Antidepressiva die Ejakulationslatenz am stärksten [16]. Auch hier kann aber nicht entschieden werden, ob der Off-Label-Use tatsächlich der Ejaculatio praecox galt oder einer anderen Indikation.

Die Verordnung von selektiv-serotonergen Antidepressiva (SSRI) bei frühkindlichem Autismus entspricht zumindest früheren Leitlinienempfehlungen [11]. Ein Cochrane-Review [17] kam allerdings zu dem Ergebnis, dass es keinen Wirksamkeitsbeleg für SSRI in dieser Indikation gebe.

Für Anpassungsstörungen (F43.2) ist kein Arzneimittel explizit zugelassen. Mit einer gewissen Häufung bei den selektiven Antidepressiva war Code F43.2 bei allen Antidepressiva anzutreffen. Die Tatsache, dass Code F43.2 durchgehend häufiger in den In-Label-Gruppen als Komorbidität als in den Off-Label-Gruppen genannt wurde, kann formallogisch einen beabsichtigten Off-Label-Use nicht ausschließen. Ein systematischer Review [3] kam zu dem Ergebnis, dass belastbare Evidenz fehle und der Einsatz von Antidepressiva vermieden werden solle.

Nur Doxepin ist formal zugelassen gegen „leichte Entzugssyndrome bei Al-

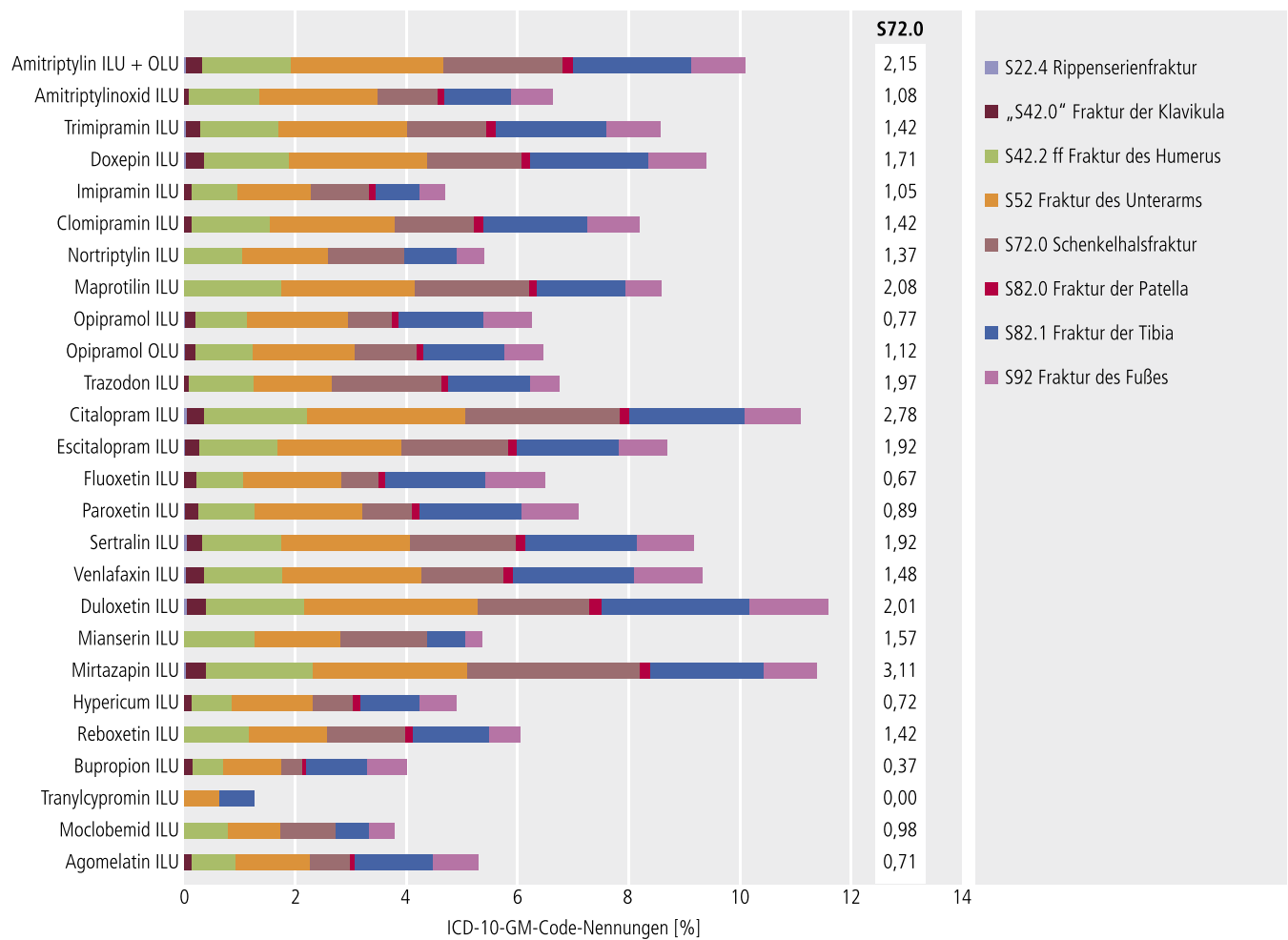


Abb. 6. Allgemeine Morbidität (Auszug) unter Antidepressiva: beispielhafte Häufigkeiten von Frakturen als potenzieller Indikator für das Sturzrisiko (ILU = In-Label-Use gemäß Operationalisierung; OLU = Off-Label-Use gemäß Operationalisierung). Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen werden die Häufigkeiten grundsätzlich überschätzt.

kohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit“. Inwieweit die zum Teil prominenten Positionen anderer Antidepressiva im Code-Bereich „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1-) als beabsichtiger Off-Label-Use oder als Komorbiditäten zu interpretieren wären, muss unentschieden bleiben. Die hier besonders prominente Position von *Bupropion* lässt den Verdacht aufkommen, dass es sich um einen Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels (also nicht des Wirkstoffs) handelte: Bupropion ist unter dem hier berücksichtigten ATC-Code N06AX12 als Antidepressivum verfügbar; unter dem ATC-Code N07BA02 ist mit anderen Warenzeichen als Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit zugelassen. Bupropion kann nicht zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung als Mittel zur Be-

handlung der Nikotinabhängigkeit verordnet werden; der hier beobachtete Einsatz könnte also einem Off-Label-Use im Sinne einer Umgehungsstrategie entsprechen. Bezüglich *seltener Krankheiten* konnte der Einsatz von Imipramin und Reboxetin bei *Narkolepsie* sowie der Einsatz von Citalopram, Escitalopram und Sertralin bei *amyotropher Lateralsklerose* (ALS; Motoneuron-Krankheit, G12.2) identifiziert werden. Es kann nur postuliert werden, dass der Einsatz bei ALS der pseudobulbären emotionalen Labilität galt, die sich in der ICD-10-GM nicht spezifisch kodieren lässt, sondern nur durch Code G12.2 in Kombination mit einem – nicht eindeutig definierbaren – weiteren Code (gemäß alphabetischem Verzeichnis der ICD-10-GM z. B. F38.0), wobei die Standarddatenbankabfrage aber die Identifikation

von Kombinationen nicht erlaubte und beispielsweise der Code F38.0 vielfältigsten Störungen gelten kann („Anderere einzelne affektive Störungen“). Der Einsatz von Imipramin wie auch Reboxetin bei Narkolepsie wird in der Literatur empfohlen [15]. Der Cochrane-Review zu Antidepressiva bei Narkolepsie [15] fand allerdings keine belastbaren Studien. Gegen die pseudobulbäre Affektstörung bei ALS werden Antidepressiva und hier insbesondere SSRI empfohlen [1], auch wenn angemessene Studien angesichts der Seltenheit der Krankheit anscheinend nicht haben durchgeführt werden können. Es sei klargestellt, dass die hier zitierte Literatur nicht das Ergebnis einer systematischen Literaturrecherche darstellt, sondern explorativ angelegt nur grobe Eindrücke vermitteln soll und kann. Insbesondere kann sie nicht systema-

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

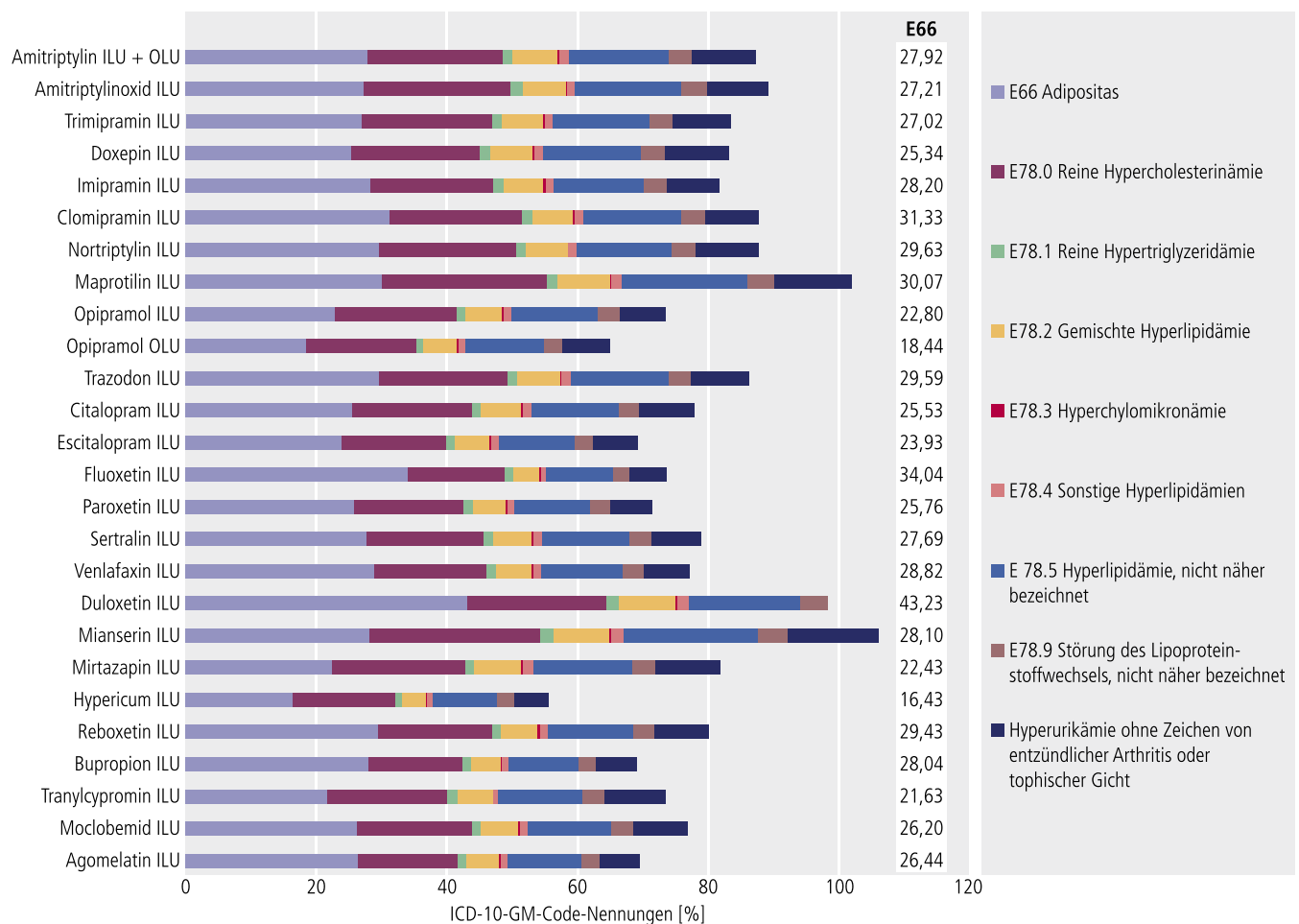


Abb. 7. Allgemeine Morbidität (Auszug) unter Antidepressiva: beispielhafte Häufigkeiten einiger kardiovaskulärer Risikofaktoren (ILU = In-Label-Use gemäß Operationalisierung; OLU = Off-Label-Use gemäß Operationalisierung). Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen werden die Häufigkeiten grundsätzlich überschätzt.

tische Recherchen, wie sie im Kontext des Verfahrens nach § 35c SGB V notwendig wären, ersetzen.

Die in den Abrechnungsdaten kodierten Komorbiditäten können nicht kausal dem Wirkstoff zugeschrieben werden. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten im Beobachtungszeitraum mit weiteren Wirkstoffen behandelt wurden, die nicht erfasst wurden. Die Erfassung wäre mittels spezifischer Datenbankabfragen sehr wohl möglich, aber selbst dann bliebe es bei Assoziationen ohne zwingenden Kausalzusammenhang. Grundsätzlich wäre aber möglich, anhand zeitlicher Kontingenzen die Wahrscheinlichkeit von Zusammenhängen näher zu prüfen. Indem die Daten originär Abrechnungszwecken gelten, muss mit unvollständiger Kodierung gerechnet werden. Insofern kann aus den Analysen nur geschlossen werden, dass diese Datenbasis kein Si-

gnal für besonders gehäufte Komorbiditäten lieferte, sei es als Risikofaktoren für die behandelten Störungen, sei es als Komplikation ihrer Behandlung. Die hier erstmals berichteten mittleren Behandlungsdauern zum Beispiel im Sinne der Angemessenheit kommentieren zu wollen, wäre spekulativ, da wesentliche Informationen bei den zugrunde liegenden Datenbankabfragen nicht erfasst wurden. Zum Beispiel müssten die Behandlungsdauern in Abhängigkeit davon betrachtet werden, ob eine erste oder rezidivierende Depression Behandlungsanlass war. Auch dies wäre aber grundsätzlich anhand der Daten nach §§ 303a ff. SGB V möglich.

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 Initi-

ierung 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 Datenbankabfrageskripte und deren Anwendung.

Interessenkonflikterklärung

J.F. hat Honorare für Beratertätigkeit von Amgen, Janssen, Lilly, Lundbeck, 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.

Antidepressants: Spectra of prescribing and morbidity

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. 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, the off-label-use of the 25 antide-

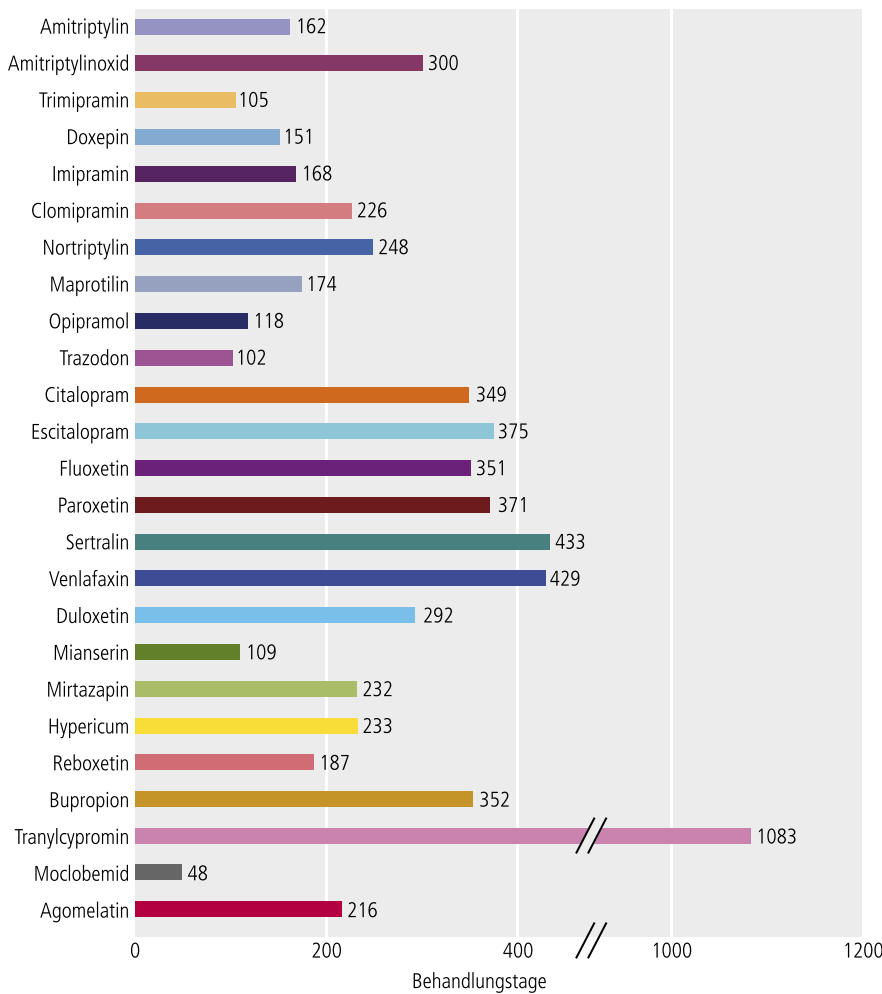


Abb. 8. Mittlere Behandlungsdauern, ermittelt anhand der Zahl der mit dem Antidepressivum behandelten Versicherten und der im Arzneiverordnungsreport (AVR) 2011 und 2012 ausgewiesenen verordneten Tagesdosen (DDD). (Im Jahr 2010 gehörte Moclobemid nicht zu den 3000 am häufigsten verordneten Wirkstoffen, weshalb der AVR keine DDD auswies. Die Dauer der Behandlung mit Tranylcypromin ist innerhalb von zwei Jahren offensichtlich unerreichbar; dies kann sich nur daraus erklären, dass die amtliche DDD [10 mg] nicht der Verordnungspraxis entspricht.)

pressants investigated varied between 0% (amitriptyline) up to 60% (opipramol). The off-label use essentially addressed the whole spectrum of psychiatric disorders. Off-label use by ignoring limits of age due to methodological reasons could be assessed only in a subset of antidepressants where it amounted to some 0.3%. No comorbidities potentially signaling specific risks of antidepressants, e.g. fractures as an indicator for falls, were detected. Pseudobulbar emotional instability in amyotrophic lateral sclerosis (citalopram, escitalopram, sertraline) and narcolepsy (imipramine, reboxetine) were detected as rare diseases putatively addressed by the off-label-use.

Key words: antidepressants, off-label-use, National Action League for People with Rare Diseases, NAMSE

Literatur

1. Ahmed A, Simmons Z. Pseudobulbar affect: prevalence and management. *Ther Clin Risk Manag* 2013;9:483–9.
2. Budur K, Mathews M, Adetunji B, Mathews M, et al. Non-stimulant treatment for attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry (Edgmont)* 2005;2:44–8.
3. Carta MG, Balestrieri M, Murru A, Hardoy MC. Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009;5:15.
4. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 2012;52:6–17.
5. Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Thrombozytenaggregationshemmer: Spektrum der Verordnung und Morbidität.

6. Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:8–20.
7. Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Antidepressiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:56–62.
8. Kleinstäuber M, Withhöft M, Steffanowski A, van Marwijk H, et al. Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD010628.
9. Maneeton N, Maneeton B, Intaprasert S, Woottituk P. A systematic review of randomized controlled trials of bupropion versus methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:1439–49.
10. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD009178.
11. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. Guidance for the clinician in rendering pediatric care. *Pediatrics* 2007;120:1162–82.
12. Pfaffenrath VI, Diener HC, Isler H, Meyer C, et al. Efficacy and tolerability of amitriptylin-oxide in the treatment of chronic tension-type headache: a multi-centre controlled study. *Cephalalgia* 1994;14:149–55.
13. Riahi F, Tehrani-Doost M, Shahrivar Z, Alaghband-Rad J. Efficacy of reboxetine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:570–6.
14. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, et al. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 2008;68:2611–32.
15. Vignatelli L, D’Alessandro R, Candelise L. Antidepressant drugs for narcolepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003724.
16. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274–81.
17. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004677.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de