

Antikonvulsiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität

Explorative Analyse anhand einer Vollerfassung der Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung

Jürgen Fritze, Frankfurt, 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 einerseits Erkenntnisse 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 der 16 untersuchten Antikonvulsiva zwischen 1 % (Lacosamid) und über 60 % (Clonazepam, Sultiam). Dieser war teilweise unscharfem Kodieren (z. B. Sultiam) zuzuschreiben und galt ansonsten insbesondere psychischen Störungen (Valproinsäure bei Schizophrenien, Clonazepam bei Depression), Tremor (Primidon, Clonazepam), Restless-Legs-Syndrom (Clonazepam), Migräne (Valproinsäure) und einer Vielzahl anderer mit chronischem Schmerz assoziierter Krankheiten. 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 gegolten haben konnte, wurde möglicherweise der familiäre Myoklonus identifiziert, wobei wegen der Grenzen der ICD seltene Epilepsie-

Syndrome unidentifizierbar blieben mussten.

Schlüsselwörter: Antikonvulsiva, Off-Label-Use, Nationaler Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen, NAMSE

Psychopharmakotherapie 2018;25:177–94.

In diesem Journal wurden bereits die Ergebnisse zum Off-Label-Use von Thrombozytenaggregationshemmern [3], Psychostimulanzien [4], Antidepressiva [5] und Antidepressiva [6] präsentiert. Die Hintergründe dieses Projekts wurden im Beitrag zu Thrombozytenaggregationshemmern [3] 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) 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

Die 16 in Deutschland am häufigsten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Antikonvulsiva

wurden untersucht. Die Anwendungsgebiete der verschiedenen Antikonvulsiva unterscheiden sich – bei einigen auch zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln mit demselben Wirkstoff. Angesichts des Umfangs muss zu Details auf die Fachinformationen verwiesen werden. Ethosuximid und Sultiam sind nur für spezifische epileptische Syndrome zugelassen. Unter den übrigen Antikonvulsiva haben einige – abgesehen von den Epilepsien – zusätzliche Anwendungsgebiete wie Alkoholentzug, spezifische Neuralgien, Scherzanfälle bei multipler Sklerose, aber auch Rezidivprophylaxe bei bipolarer Störung (Carbamazepin), generell periphere neuropathische Schmerzen (Gabapentin) oder generell periphere und zentrale neuropathische Schmerzen (Phenytoin, Pregabalin); nur Pregabalin die generalisierte Angststörung, nur Topiramid die Prophylaxe der Migräne, nur Valproinsäure die Manie (ggf. mit Weiterbehandlung). In **Table 1** sind die Operationalisierungen der Anwendungsgebiete durch Codes der ICD-10-GM synoptisch dargestellt. Bei nicht abschließend formulierten Anwendungsgebieten wie „periphere und zentrale neuropathische Schmerzen“ lassen sich die möglichen Codes nicht abschließend antizipieren.

Nur Pregabalin ist auf das Erwachsenenalter beschränkt; Lacosamid bezieht Heranwachsende ein, die übrigen

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

Tab. 1. Synopse der 16 in Deutschland am häufigsten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordneten Antikonvulsiva mit Operationalisierung der als Freitext formulierten Anwendungsgebiete mittels Codes der ICD-10-GM

ICD-Code	Carbamazepin	Clonazepam	Ethosuximid	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Phenobarbital	Phenytoin	Pregabalin	Primidon	Sultiam	Topiramät	Valproinsäure	Zonisamid
E10.4- Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes] Mit neurologischen Komplikationen	+			+							+					
E11.4- Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes] Mit neurologischen Komplikationen	+			+							+					
E14.4- Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus Mit neurologischen Komplikationen	+			+							+					
F10.3 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom	+															
F10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom mit Delir	+															
F30.- Manische Episode																+
F31.- Bipolare affektive Störung	+					+										+
F41.1 Generalisierte Angststörung											+					
G35.- Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]	+															
G40.- Epilepsie	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
G40.08 Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	+							+					+			
G40.3 Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	+		+					+								
G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome (Blitz- Nick-Salaam-Krämpfe, Epilepsie mit: myoklonisch-astatischen Anfällen, myoklonischen Absencen; Frühe myoklonische Enzephalopathie (sympto- matisch): Lennox-Syndrom, West-Syndrom)	+		+					+								
G40.7 Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	+		+					+								
G41.- Status epilepticus		+														
G41.1 Petit-mal-Status, Absencenstatus			+													
G43.- Migräne														+		
G50.0 Trigeminusneuralgie, Syndrom des paroxysmalen Gesichtsschmerz, Tic douloureux	+			+						+	+					
G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv] Neuralgie des N. glossopharyngeus	+			+							+					
G53.0 Neuralgie nach Zoster				+							+					
G62.- Sonstige Polyneuropathien				+							+					
G63.2* Diabetische Polyneuropathie (E10–E14†, vierte Stelle .4)	+			+							+					
M79.29 Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet Nicht näher bezeichnete Lokalisationen				+							+					
R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz				+							+					
R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz				+							+					

Antikonvulsiva auch Kinder und einige auch Kleinkinder.

Methoden

Die Methodik wurde in diesem Journal insbesondere im Beitrag zu Thrombozytenaggregationshemmern [3] detailliert dargestellt und in einem gesonderten Beitrag [6] kritisch kommentiert, worauf verwiesen wird. Zu möglicherweise einen gefundenen Off-Label-Use

motivierenden Indikationen erfolgten explorative Literaturrecherchen, die nur grobe Eindrücke vermitteln sollen und können. Dies auch, um nicht systematischen Recherchen, wie sie im Kontext des Verfahrens nach § 35c SGB V notwendig wären, vorzugreifen.

Ergebnisse

Zwischen den Antikonvulsiva bestanden Unterschiede in der Verteilung von

Geschlecht (Tab. 2) und Alter (Abb. 1), die in Zusammenhang mit den unterschiedlichen zugelassenen und nicht zugelassenen Anwendungsgebieten stehen konnten. Beim Off-Label-Use von Primidon, Phenobarbital, Phenytoin, Clonazepam, Oxcarbazepin und Levetiracetam imponierten Häufungen im höheren Lebensalter.

Das Ausmaß des Off-Label-Use musste zugunsten eines In-Label-Use (Rekonstruktionen) bei Gabapentin und

Tab. 2. Verordnung von Antikonvulsiva: Synopse der Ergebnisse; OLU: Off-Label-Use, min/max gemäß Datenschutzregelung

	Carbamazepin	Clonazepam	Ethosuximid	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin
Total	368 504	54 368	6838	593 412	13 324	159 572	162 168	56 692
Anteil weiblich min	52,8 %	55,8 %	55,2 %	60,2 %	50,0 %	59,6 %	51,0 %	46,0 %
Anteil weiblich max	52,8 %	55,8 %	54,8 %	60,2 %	50,0 %	59,6 %	51,0 %	46,0 %
OLU vor Rekonstruktion	31,4 %	62,2 %	30,1 %	37,8 %	1,2 %	15,1 %	5,5 %	24,7 %
OLU nach Rekonstruktion	31,4 %	62,2 %	17,9 %	30,9 %	1,2 %	15,1 %	5,5 %	24,7 %
Alter < 18 Jahre min	0,7 %	1,1 %	52,3 %	0,1 %	5,4 %	6,0 %	6,1 %	15,5 %
Alter < 18 Jahre max	0,7 %	1,2 %	51,8 %	0,1 %	5,9 %	6,0 %	6,1 %	15,5 %
Zugelassenes Mindestalter [Jahre]	0	0	2	6	16	2	0,1	6
Orphan-Diseases			Epilepsien?					Keine
G25.3 familiärer Myoklonus?	0,22 %	1,93 %		0,14 %	+	0,15 %	2,75 %	

	Phenobarbital	Phenytoin	Pregabalin	Primidon	Sultiam	Topiramat	Valproinsäure	Zonisamid
Total	16 609	38 264	730 293	51 865	13 281	71 606	286 745	7434
Anteil weiblich min	49,5 %	48,1 %	62,0 %	49,7 %	41,7 %	69,7 %	49,7 %	51,8 %
Anteil weiblich max	49,2 %	48,1 %	62,0 %	49,6 %	42,2 %	69,6 %	49,7 %	51,8 %
OLU vor Rekonstruktion	18,4 %	8,8 %	41,1 %	45,0 %	95,1 %	9,2 %	19,6 %	2,0 %
OLU nach Rekonstruktion	18,0 %	8,8 %	34,9 %	45,0 %	70,7 %	9,2 %	19,6 %	2,0 %
Alter < 18 Jahre min	20,5 %	1,0 %	0,1 %	0,6 %	87,6 %	7,6 %	7,6 %	11,8 %
Alter < 18 Jahre max	20,9 %	1,2 %	0,1 %	0,8 %	86,3 %	7,6 %	7,6 %	12,1 %
Zugelassenes Mindestalter [Jahre]	0	0	18	0	2	2	0	6
Orphan-Diseases	Keine	Keine			Keine	Keine		Keine
G25.3 familiärer Myoklonus?			0,11 %	0,72 %			1,05 %	

Pregabalin infolge unzureichender Operationalisierbarkeit der Indikation „chronischer Schmerz“ und bei Sultiam wegen unvollständiger Operationalisierung der Rolando-Epilepsie korrigiert werden (Tab. 2). Für Ethosuximid war ein vollständiger In-Label-Use nicht auszuschließen, weil bei 90 % die Epilepsie unspezifisch mit G40.9 kodiert worden war; andererseits aber wurden bei bis zu 40 % fokale Epilepsien kodiert, die einem Off-Label-Use entsprechen. Gabapentin und Pregabalin wurden bei In-Label-Use zu über 90 % bei anderen zugelassenen Indikationen als den Epilepsien eingesetzt. Die generalisierte Angststörung wurde nur bei 11 % des In-Label-Use von Pregabalin genannt, die Migräne nur bei 24 % des In-Label-Use von Topiramat. **Tabelle 3** präsentiert die Häufigkeiten der den In-Label-Use operationalisierenden Codes im Vergleich zu den jeweiligen Off-Label-Gruppen. Damit wird auch der Off-Label-Use bei Indikationen erkennbar, für die nur ein Teil der Antikonvulsiva zugelassen ist.

Off-Label-Use

Soweit für einzelne Antikonvulsiva (Ethosuximid, Sultiam) das zugelassene Anwendungsgebiet auf spezielle epileptische Syndrome beschränkt ist, offenbarten sich einerseits die methodischen Grenzen der abgrenzenden Operationalisierbarkeit, indem unterschiedliche Anfallstypen denselben Patienten betreffen können, andererseits offenbarte sich aber auch Off-Label-Use bei anderen Anfallstypen. Für Valproinsäure imponierte der Off-Label-Use (jeweils häufiger als in den In-Label-Gruppen angetroffen) insbesondere bei wahnhaften Störungen, Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen und Depressionen (Tab. 4). Oxcarbazepin schien im Off-Label-Use wie Carbamazepin eingesetzt worden zu sein, wie der Vergleich der Diagnoseprofile illustriert (Abb. 2), mit Fokus auf chronischen Schmerzstörungen. Für Clonazepam und Lamotrigin imponierte der Off-Label-Use bei Depressionen (Tab. 4), für Oxcarbazepin die „chronische Schmerzstörung mit so-

matischen und psychischen Faktoren“, für Primidon, Phenobarbital und Clonazepam bei essenziellem Tremor und Parkinson-Krankheit (hier wohl Tremor adressierend), für Clonazepam und Phenobarbital bei Schlafstörungen, für Carbamazepin, Oxcarbazepin und Pregabalin bei mit Rückenschmerz assoziierten Krankheiten. Als seltene Krankheit wurde möglicherweise der familiäre Myoklonus (G25.3) identifiziert (Tab. 4). Der Off-Label-Use von Phenytoin könnte auch dem Einsatz als Antiarrhythmikum gegolten haben (6,6 % in der OLU-Gruppe vs. 4,8 % in der ILU-Gruppe).

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 (Tab. 5). Dabei sind bei den gefun-

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

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

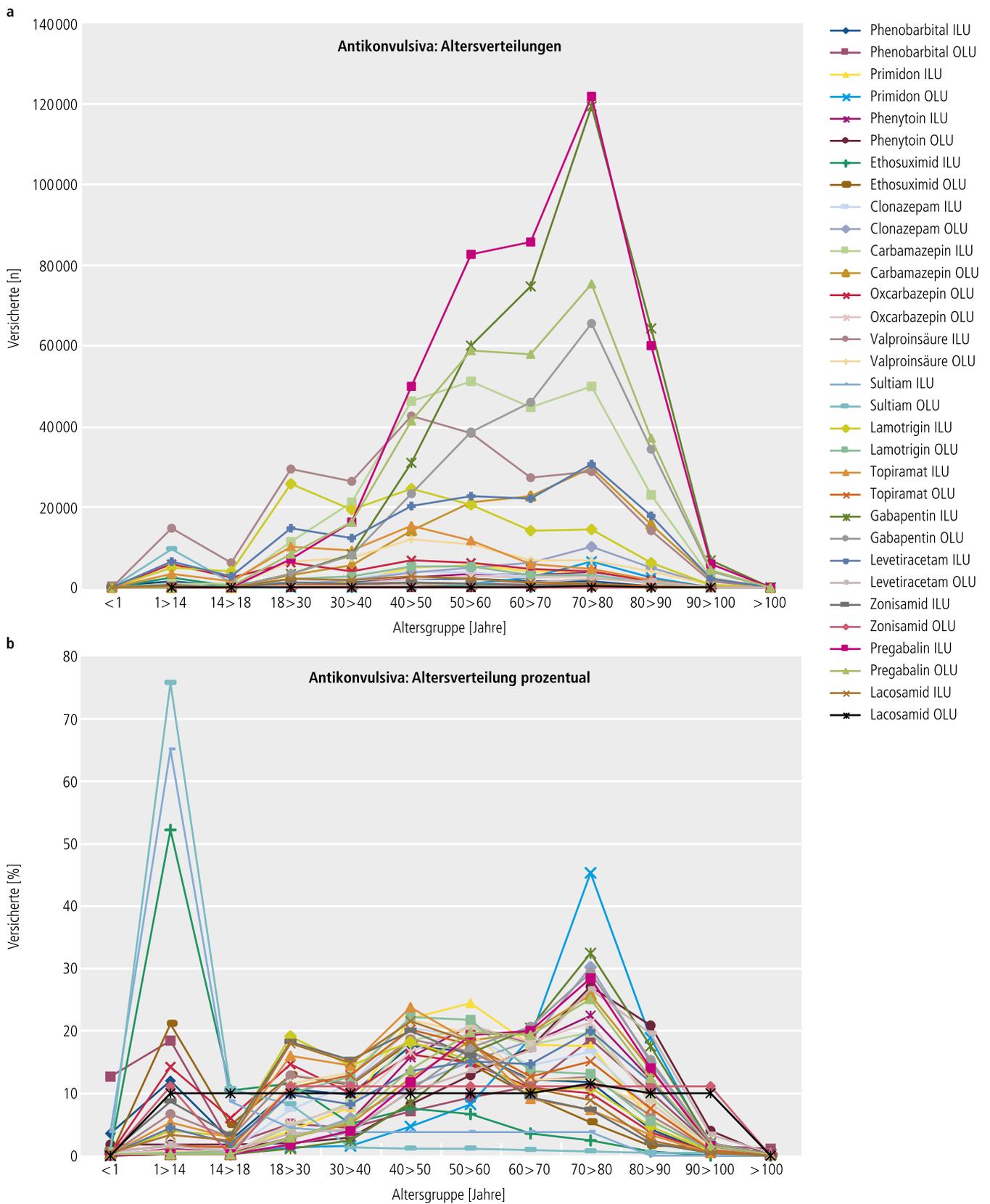


Abb. 1. Verordnung der Antikonvulsiva nach Altersgruppen (oben: Anzahl Versicherte, unten Anteil an der Gesamtzahl der jeweiligen Versicherten)

Tab. 3a. Den In-Label-Use der Antikonvulsiva operationalisierende Diagnosen (jeweils in Fettdruck) im Vergleich zu den Gruppen mit Off-Label-Use (Auszug) – Carbamazepin bis Oxcarbazepin. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen (zulassungskonforme Codes fettgedruckt)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Carbamazepin ILU	Carbamazepin OLU	Clonazepam ILU	Clonazepam OLU	Ethosuximid ILU	Ethosuximid OLU	Gabapentin ILU	Gabapentin OLU	Lacosamid ILU	Lacosamid OLU	Lamotrigin ILU	Lamotrigin OLU	Levetiracetam ILU	Levetiracetam OLU	Oxcarbazepin ILU	Oxcarbazepin OLU
F10.3	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	4 %		2 %	2 %			1 %	0 %	1 %		1 %	1 %	2 %	2 %	3 %	5 %
F10.4	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	1 %		1 %	0 %			0 %	0 %	0 %		0 %		1 %	1 %	1 %	1 %
F30.0	Hypomanie	0 %						0 %				0 %					
F30.1	Manie ohne psychotische Symptome	0 %										0 %					
F30.2	Manie mit psychotischen Symptomen	0 %	0 %					0 %				0 %	0 %				
F30.8	Sonstige manische Episoden	0 %	0 %					0 %	0 %			0 %		0 %			
F30.9	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	0 %	0 %					0 %				0 %	0 %	0 %			
F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	0 %			0 %			0 %	0 %			2 %		0 %			1 %
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	0 %			0 %			0 %	0 %			1 %		0 %			1 %
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	0 %			0 %			0 %	0 %			1 %		0 %			1 %
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1 %		0 %	1 %			0 %	0 %			5 %		0 %		0 %	2 %
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1 %			0 %			0 %	0 %			4 %		0 %			1 %
F31.5	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	0 %			0 %			0 %	0 %			1 %		0 %			0 %
F31.6	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1 %			0 %			0 %	0 %			2 %		0 %		0 %	1 %
F31.7	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	1 %			0 %			0 %	0 %			2 %		0 %			1 %
F31.8	Sonstige bipolare affektive Störungen	0 %			0 %			0 %	0 %			2 %		0 %			1 %
F31.9	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	2 %		1 %	1 %			0 %	0 %			6 %		0 %		0 %	3 %
F41.1	Generalisierte Angststörung	3 %	3 %	5 %	6 %	1 %		3 %	2 %	3 %		4 %	8 %	3 %	2 %	3 %	4 %
G35.0	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	1 %		0 %	1 %			0 %	1 %			0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %
G35.1	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	0 %			0 %			0 %	0 %			0 %	0 %	0 %		0 %	1 %
G35.10	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1 %		1 %	1 %			1 %	1 %	0 %		0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	2 %
G35.11	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1 %		0 %	0 %			0 %	1 %			0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %
G35.2	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	0 %			0 %			0 %	0 %			0 %		0 %			
G35.20	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1 %		0 %	1 %			0 %	1 %			0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %

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

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

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Carbamazepin ILU	Carbamazepin OLU	Clonazepam ILU	Clonazepam OLU	Ethosuximid ILU	Ethosuximid OLU	Gabapentin ILU	Gabapentin OLU	Lacosamid ILU	Lacosamid OLU	Lamotrigin ILU	Lamotrigin OLU	Levetiracetam ILU	Levetiracetam OLU	Oxcarbazepin ILU	Oxcarbazepin OLU
G35.21	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	0%			0%			0%	0%			0%		0%			
G35.3	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	0%			0%			0%	0%			0%		0%			
G35.30	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1%		1%	1%			0%	1%	0%		0%	0%	0%		0%	1%
G35.31	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	0%		0%	1%			0%	1%			0%	0%	0%		0%	1%
G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	3%		1%	2%			2%	3%	1%		1%	2%	1%	2%	1%	5%
G40.0	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	2%		2%		2%		0%		3%		2%		2%		3%	
G40.00	Pseudo-Lennox-Syndrom	0%		1%		2%		0%		1%		1%		1%		1%	
G40.01	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]											0%		0%		0%	
G40.02	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	0%		0%				0%		0%		0%		0%		1%	
G40.08	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	1%		2%		3%	5%	0%		4%		2%		3%		4%	
G40.09	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	1%		2%		2%	4%	0%		4%		3%		3%		4%	
G40.1	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	10%		14%		7%	10%	2%		31%		17%		25%		26%	
G40.2	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	15%		24%		16%	22%	3%		65%		32%		44%		44%	
G40.3	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	12%		22%		82%		2%		32%		28%		25%		23%	
G40.4	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	5%		9%		22%		1%		14%		9%		10%		10%	
G40.5	Spezielle epileptische Syndrome	3%		5%		2%		0%		4%		3%		4%		4%	
G40.6	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	10%		17%		12%	14%	2%		29%		20%		22%		18%	
G40.7	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	1%		2%		29%		0%		4%		3%		2%		2%	
G40.8	Sonstige Epilepsien	10%		16%		12%	13%	2%		19%		14%		17%		16%	
G40.9	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	58%		81%		79%	89%	9%		89%		75%		79%		84%	
G41.0	Grand-mal-Status	1%	0%	2%				0%		5%		1%		2%	2%	2%	
G41.1	Petit-mal-Status	0%				2%		0%		1%		0%		0%		0%	
G41.2	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen	0%	0%	2%		1%		0%		7%		1%		3%	2%	2%	
G41.8	Sonstiger Status epilepticus	0%		1%		1%		0%		3%		1%		2%	2%	1%	
G41.9	Status epilepticus, nicht näher bezeichnet	0%		1%		1%		0%		3%		1%		2%	1%	1%	

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

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Carbamazepin ILU	Carbamazepin OLU	Clonazepam ILU	Clonazepam OLU	Ethosuximid ILU	Ethosuximid OLU	Gabapentin ILU	Gabapentin OLU	Lacosamid ILU	Lacosamid OLU	Lamotrigin ILU	Lamotrigin OLU	Levetiracetam ILU	Levetiracetam OLU	Oxcarbazepin ILU	Oxcarbazepin OLU
G43.0	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	1%	1%	1%	1%	1%		1%	1%	2%	2%	3%	1%	0%	1%	2%	
G43.1	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	1%	1%	1%	1%			1%	1%	1%	2%	3%	1%	0%	1%	1%	
G43.2	Status migraenosus	0%	0%					0%	0%			0%	0%	0%			
G43.3	Komplizierte Migräne	0%	0%		0%			0%	0%			0%	0%	0%		0%	
G43.8	Sonstige Migräne	0%	0%	0%	0%			0%	0%	0%	0%	1%	0%			0%	
G43.9	Migräne, nicht näher bezeichnet	4%	4%	4%	4%	2%	3%	4%	4%	3%	5%	7%	3%	2%	4%	6%	
G50.0	Trigeminusneuralgie	20%		1%	2%			9%		0%	1%	3%	1%	1%	1%	27%	
G52.1	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	0%						0%									
G53.0	Neuralgie nach Zoster	1%	5%	0%	0%			6%				0%	1%	0%		0%	
G60.0	Hereditäre sensomotorische Neuropathie	0%	0%		0%			1%	0%					0%			
G60.2	Neuropathie in Verbindung mit hereditärer Ataxie							0%									
G60.3	Idiopathische progressive Neuropathie	0%	0%					1%	0%					0%			
G60.8	Sonstige hereditäre und idiopathische Neuropathien	0%	0%		0%			1%	0%					0%			
G60.9	Hereditäre und idiopathische Neuropathie, nicht näher bezeichnet	0%	1%		0%			1%	1%					0%		0%	
G61.8	Sonstige Polyneuritiden	0%	0%					1%	0%					0%			
G61.9	Polyneuritis, nicht näher bezeichnet	0%	0%		0%			1%	0%					0%			
G62.0	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie	0%	0%		0%			1%						0%		0%	
G62.1	Alkohol-Polyneuropathie	2%	1%	1%	1%			2%		0%		0%	0%	1%	1%	1%	
G62.2	Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien	0%	0%		0%			1%						0%		0%	
G62.8	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	0%	0%		0%			1%						0%			
G62.80	Critical-illness-Polyneuropathie	0%	0%	0%				0%		1%				1%	1%	0%	
G62.88	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	1%	2%	1%	1%			5%		1%		0%	1%	1%	1%	0%	
G62.9	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	8%	16%	6%	11%			51%		4%		3%	6%	5%	6%	4%	
G63.2	Diabetische Polyneuropathie	9%		3%	5%			17%	14%	2%		2%	2%	4%	5%	2%	
M79.2	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet	0%	1%		0%			1%	1%			0%	0%	0%			
M79.20	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	0%	0%		0%			1%	0%					0%			
M79.29	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2%	6%	1%	2%			9%				1%	1%	1%	0%	1%	
R52.1	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	2%	3%	2%	3%			8%		1%		1%	2%	1%	2%	1%	
R52.2	Sonstiger chronischer Schmerz	8%	12%	8%	12%	1%		32%		4%		4%	9%	6%	7%	4%	
R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet	4%	5%	4%	4%	1%		8%	5%	2%		3%	4%	4%	3%	3%	

ILU: Gruppen mit In-Label-Use; OLU: Gruppen mit Off-Label-Use, jeweils ohne Berücksichtigung von Rekonstruktionen)

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

Tab. 3b. Den In-Label-Use der Antikonvulsiva operationalisierende Diagnosen (jeweils in Fettdruck) im Vergleich zu den Gruppen mit Off-Label-Use (Auszug) – Phenobarbital bis Zonisamid. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen (zulassungskonforme Codes fettgedruckt)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Phenobarbital ILU	Phenobarbital OLU	Phenytoin ILU	Phenytoin OLU	Pregabalin ILU	Pregabalin OLU	Primidon ILU	Primidon OLU	Sultiam ILU	Sultiam OLU	Topiramamat ILU	Topiramamat OLU	Valproat ILU	Valproat OLU	Zonisamid ILU	Zonisamid OLU
F10.3	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom			1 %		1 %	1 %	0 %	0 %			0 %		2 %	2 %		
F10.4	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir			0 %		0 %	0 %		0 %			0 %		0 %	0 %		
F30.0	Hypomanie					0 %	0 %							0 %			
F30.1	Manie ohne psychotische Symptome					0 %	0 %							0 %			
F30.2	Manie mit psychotischen Symptomen					0 %	0 %							1 %			
F30.8	Sonstige manische Episoden					0 %	0 %					0 %		0 %			
F30.9	Manische Episode, nicht näher bezeichnet					0 %	0 %							1 %			
F31.0	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode					0 %	0 %					0 %		2 %			
F31.1	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome					0 %	0 %					0 %		3 %			
F31.2	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen					0 %	0 %					0 %		2 %			
F31.3	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode					0 %	0 %	0 %				0 %	1 %	4 %			
F31.4	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome					0 %	0 %	0 %				0 %	1 %	3 %			
F31.5	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen					0 %	0 %							1 %			
F31.6	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode					0 %	0 %					0 %	1 %	3 %			
F31.7	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert					0 %	0 %					0 %		3 %			
F31.8	Sonstige bipolare affektive Störungen					0 %	0 %					0 %	1 %	2 %			
F31.9	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet					0 %	0 %	0 %	0 %			0 %	2 %	7 %			
F41.1	Generalisierte Angststörung	2 %	2 %	2 %	1 %	11 %		2 %	3 %		1 %	3 %	4 %	3 %	5 %	3 %	
G35.0	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose			0 %		0 %	1 %		0 %			0 %	1 %	0 %	0 %		
G35.1	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf					0 %	0 %					0 %		0 %			
G35.10	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			0 %		1 %	1 %	0 %	0 %			0 %	1 %	0 %	0 %		
G35.11	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			0 %		0 %	1 %		0 %			0 %	1 %	0 %	0 %		
G35.2	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf					0 %	0 %							0 %			
G35.20	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			0 %		0 %	0 %	0 %	0 %			0 %	0 %	0 %	0 %		

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Phenobarbital ILU	Phenobarbital OLU	Phenytoin ILU	Phenytoin OLU	Pregabalin ILU	Pregabalin OLU	Primidon ILU	Primidon OLU	Sultiam ILU	Sultiam OLU	Topiramamat ILU	Topiramamat OLU	Valproat ILU	Valproat OLU	Zonisamid ILU	Zonisamid OLU
G35.21	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression					0 %	0 %							0 %			
G35.3	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf					0 %	0 %							0 %			
G35.30	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			0 %		0 %	0 %	0 %	1 %			0 %	1 %	0 %	0 %		
G35.31	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			0 %		0 %	0 %		1 %			0 %		0 %	0 %		
G35.9	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet			1 %	1 %	2 %	2 %	1 %	1 %			1 %	3 %	1 %	1 %		
G40.0	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	2 %	2 %			0 %		2 %		100 %		1 %		2 %		4 %	
G40.00	Pseudo-Lennox-Syndrom	1 %	1 %			0 %		1 %		13 %	3 %	0 %		1 %		1 %	
G40.01	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]										2 %			0 %			
G40.02	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]			0 %		0 %		0 %			2 %	0 %		0 %			
G40.08	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3 %	1 %			0 %		1 %		38 %	29 %	2 %		2 %		4 %	
G40.09	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	2 %	2 %			0 %		2 %		15 %	7 %	2 %		2 %		4 %	
G40.1	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	13 %	12 %			1 %		10 %		25 %	25 %	10 %		12 %		28 %	
G40.2	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	28 %	20 %			2 %		18 %		22 %	27 %	20 %		22 %		62 %	
G40.3	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	29 %	21 %			1 %		25 %		19 %	20 %	15 %		27 %		35 %	
G40.4	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	13 %	7 %			0 %		8 %			10 %	6 %		9 %		16 %	
G40.5	Spezielle epileptische Syndrome	2 %	2 %			0 %		2 %			2 %	2 %		3 %		4 %	
G40.6	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	17 %	16 %			1 %		15 %		5 %	8 %	10 %		17 %		26 %	
G40.7	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	2 %	1 %			0 %		2 %			3 %	2 %		3 %		4 %	
G40.8	Sonstige Epilepsien	16 %	15 %			1 %		15 %		13 %	14 %	9 %		13 %		19 %	
G40.9	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	88 %	85 %			5 %		88 %		81 %	82 %	43 %		74 %		90 %	
G41.0	Grand-mal-Status	2 %	2 %			0 %		1 %			1 %	1 %		1 %	0 %	4 %	
G41.1	Petit-mal-Status			0 %		0 %						0 %		0 %		0 %	
G41.2	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen	2 %	2 %			0 %		1 %			1 %	1 %		1 %	0 %	4 %	

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Phenobarbital ILU	Phenobarbital OLU	Phenytoin ILU	Phenytoin OLU	Pregabalin ILU	Pregabalin OLU	Primidon ILU	Primidon OLU	Sultiam ILU	Sultiam OLU	Topiramam ILU	Topiramam OLU	Valproat ILU	Valproat OLU	Zonisamid ILU	Zonisamid OLU
G41.8	Sonstiger Status epilepticus	1%		1%		0%		0%				1%	1%	1%	0%	2%	
G41.9	Status epilepticus, nicht näher bezeichnet	2%		1%		0%		1%				1%	1%	1%	0%	3%	
G43.0	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	1%		1%		2%	1%	1%	1%			1%	24%	1%	3%	2%	
G43.1	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	0%		1%		1%	1%	1%	1%			21%		1%	2%	1%	
G43.2	Status migraenosus					0%	0%					2%		0%	0%		
G43.3	Komplizierte Migräne					0%	0%					4%		0%	0%		
G43.8	Sonstige Migräne			0%		1%	0%	0%	0%			6%		0%	1%		
G43.9	Migräne, nicht näher bezeichnet	2%	2%	3%	2%	5%	4%	3%	3%		1%	42%		3%	6%	3%	
G50.0	Trigeminusneuralgie			3%		7%		0%	1%			1%	5%	0%	1%		
G52.1	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]					0%											
G53.0	Neuralgie nach Zoster			0%		5%		0%	0%			0%		0%	0%		
G60.0	Hereditäre sensomotorische Neuropathie					1%	0%		0%			0%		0%			
G60.2	Neuropathie in Verbindung mit hereditärer Ataxie					0%											
G60.3	Idiopathische progressive Neuropathie					1%	0%							0%			
G60.8	Sonstige hereditäre und idiopathische Neuropathien					1%	0%							0%			
G60.9	Hereditäre und idiopathische Neuropathie, nicht näher bezeichnet			0%		1%	0%		0%			0%		0%	0%		
G61.8	Sonstige Polyneuritiden					1%	0%		0%					0%			
G61.9	Polyneuritis, nicht näher bezeichnet					1%	0%		0%					0%			
G62.0	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie			0%		2%		0%	0%			0%		0%			
G62.1	Alkohol-Polyneuropathie			1%		2%		0%	0%			0%		1%	1%		
G62.2	Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien			0%		1%								0%			
G62.8	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien					1%			0%					0%			
G62.80	Critical-illness-Polyneuropathie					1%						0%		0%	0%		
G62.88	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	0%		1%		5%		1%	2%			0%	1%	0%	0%		
G62.9	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3%	4%	6%	6%	42%		5%	11%			3%	7%	4%	3%	3%	
G63.2	Diabetische Polyneuropathie	1%	2%	2%	3%	13%	9%	2%	7%			2%	4%	2%	2%	1%	
M79.2	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet					1%	1%					0%		0%	0%		
M79.20	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen					1%	0%					0%		0%			
M79.29	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	0%		1%		8%		1%	1%			1%	2%	1%	1%		
R52.1	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	1%		1%	1%	10%		1%	2%			2%	3%	1%	1%	1%	
R52.2	Sonstiger chronischer Schmerz	3%	5%	5%	7%	42%		5%	8%			9%	12%	4%	5%	4%	
R52.9	Schmerz, nicht näher bezeichnet	3%	2%	3%	3%	10%	5%	3%	3%			1%	3%	4%	3%	3%	3%

ILU: Gruppen mit In-Label-Use; OLU: Gruppen mit Off-Label-Use, jeweils ohne Berücksichtigung von Rekonstruktionen)

denen Unterschieden (z.B. bezüglich der Häufigkeit der Hypertonie) die Unterschiede der Altersverteilungen und Verzerrungen durch die Datenschutzregelung (alle Codes mit <31 und >0 Nennungen wurden als n=30 ausgewiesen) zu berücksichtigen, letzteres desto relevanter je kleiner die Gesamtgruppe. Indem für jeden Wirkstoff zwei Stichproben vorliegen (Tab. 5), lässt sich die „Reproduzierbarkeit“ etwa beobachteter Häufungen abschätzen. Auch bei Störungen der Blutbildung und Dermatosen ragten Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin nicht heraus. Beim Off-Label-Use von Topirammat soll die Prominenz der Adipositas (mindestens 11,4% in der OLU-Gruppe vs. 8,5% in der ILU-Gruppe, höchstens 35,9% vs. 22,9%) und des Diabetes mellitus Typ 2 (mindestens 16,6% vs. 8,3%, höchstens 41,5% vs. 24,4%) hier nicht in Zusammenhang mit seinen das Gewicht reduzierenden Wirkungen gebracht werden.

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. Anhand der Zahl der behandelten Versicherten (Tab. 2) konnten damit die mittleren Behandlungsdauern abgeschätzt werden. Gemäß Abbildung 3 variierte die Behandlungsdauer

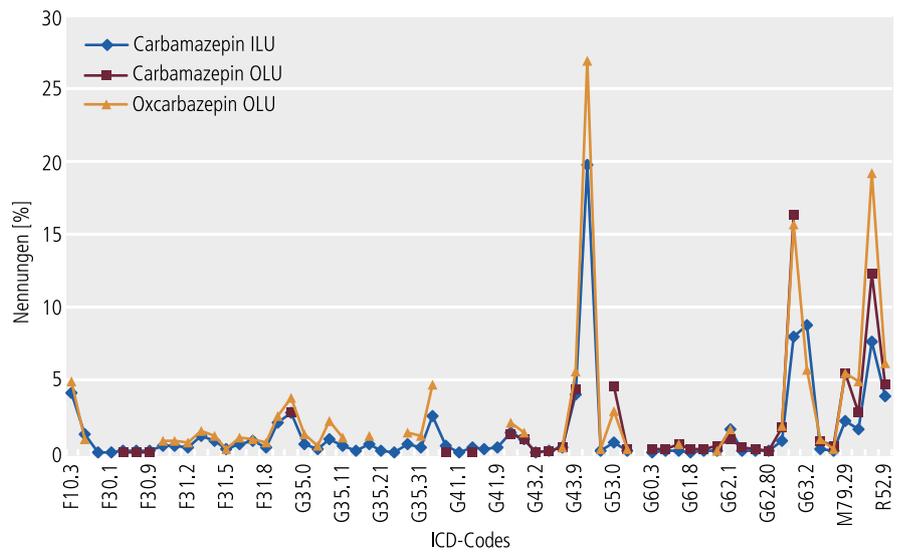


Abb. 2. Diagnoseprofil von Oxcarbazepin (ILU: Gruppen mit In-Label-Use, OLU: Gruppen mit Off-Label-Use) im Vergleich zu Carbamazepin (ohne die Epilepsien, die für beide zu-lassungskonform sind). Maxima bei Trigemineuralgie, Polyneuropathien und chronischem Schmerz. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen

er im Wesentlichen zwischen etwa 100 und 500 Tagen im zweijährigen Beobachtungszeitraum.

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 Antikonvulsiva belegt wie schon bei Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulanzien, Antidementiva und

Antidepressiva [6] 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. Indem eine im zweijährigen Beobachtungszeitraum einmalige Nennung eines der Operationalisierung des In-Label-Use entsprechenden ICD-Codes ausreicht, um einen In-Label-Use anzunehmen, ist die Methodik konservativ zugunsten von In-Label-Use.

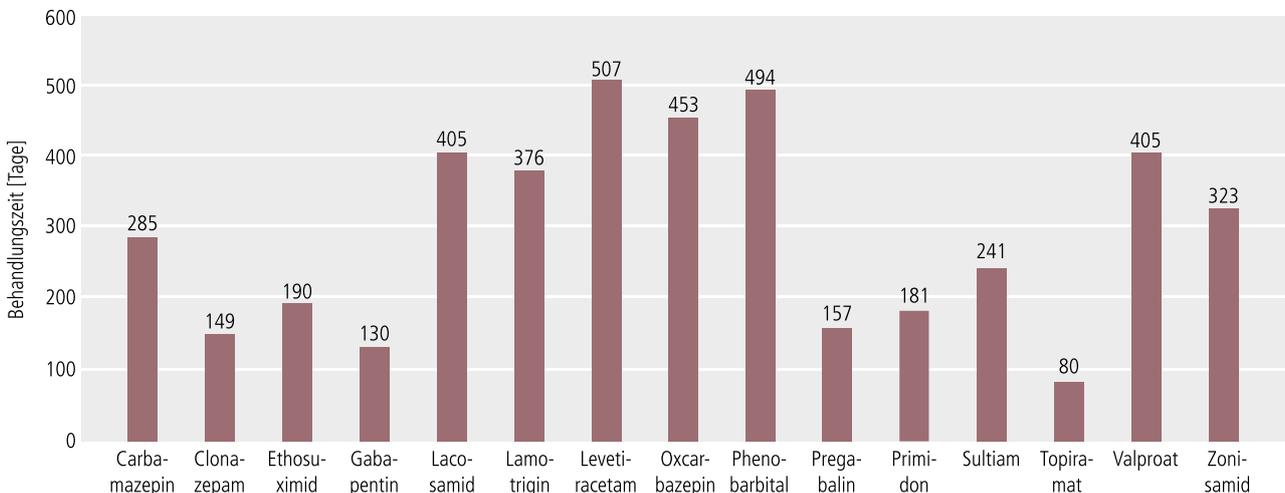


Abb. 3. Mittlere Behandlungsdauern, ermittelt anhand der Zahl der mit dem Antikonvulsivum behandelten Versicherten und der im Arzneiverordnungsreport (AVR) 2011 und 2012 ausgewiesenen verordneten Tagesdosen (DDD)

Tab. 4. Den Off-Label-Use der Antikonvulsiva möglicherweise motivierende ICD-10-GM-Codes (Auszug) mit den Anteilen der Nennungen. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen übersteigt die Zahl der Nennungen die Gruppengrößen

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Carbamazepin OLU	Clonazepam OLU	Ethosuximid OLU	Gabapentin OLU	Lacosamid OLU	Lamotrigin OLU	Levetiracetam OLU	Oxcarbazepin OLU	Phenobarbital OLU	Phenytoin OLU	Pregabalin OLU	Primidon OLU	Sultiam OLU	Topiramamat OLU	Valproat OLU	Zonisamid OLU
F20.0	Paranoide Schizophrenie	2,9%	3,1%	0,5%	0,5%	6,6%	6,6%	1,6%	3,0%	3,0%	1,3%	1,3%	0,9%	3,3%	3,3%	22,4%	
F20.5	Schizophrenes Residuum	1,3%	1,1%	0,2%	0,2%	2,0%	2,0%	0,4%	1,0%	1,0%	0,4%	0,4%	0,4%	0,6%	0,6%	8,2%	
F22.0	Wahnhafte Störung	0,9%	1,4%	0,3%	0,3%	1,9%	1,9%	0,6%	0,9%	0,9%	0,5%	0,5%	0,6%	0,6%	0,6%	4,6%	
F25.0	Schizoaffective Störung, gegenwärtig manisch	0,6%	0,4%	0,0%	0,0%	1,8%	1,8%	1,1%	1,1%	1,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	8,0%	
F25.1	Schizoaffective Störung, gegenwärtig depressiv	1,1%	0,8%	0,1%	0,1%	5,6%	5,6%	1,5%	1,5%	1,5%	0,4%	0,4%	0,1%	1,0%	1,0%	8,7%	
F25.2	Gemischte schizoaffective Störung	1,2%	0,6%	0,1%	0,1%	3,3%	3,3%	1,6%	1,6%	1,6%	0,2%	0,2%	0,2%	0,8%	0,8%	9,3%	
F25.9	Schizoaffective Störung, nicht näher bezeichnet	1,7%	1,0%	0,1%	0,1%	4,4%	4,4%	1,9%	1,9%	1,9%	0,4%	0,4%	0,2%	0,9%	0,9%	10,8%	
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	3,0%	3,1%	0,6%	0,6%	6,6%	6,6%	1,5%	3,2%	3,2%	0,9%	1,2%	1,0%	3,2%	3,2%	15,5%	
F32.1	Mittelgradige depressive Episode	6,8%	11,7%	1,5%	5,6%	19,2%	19,2%	6,3%	10,8%	10,8%	3,7%	8,0%	8,3%	0,5%	11,9%	10,7%	
F32.2	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	4,2%	8,2%	2,9%	2,9%	20,7%	20,7%	3,7%	6,5%	6,5%	1,4%	5,3%	4,4%	9,0%	9,0%	10,9%	
F32.3	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	0,9%	1,8%	0,5%	0,5%	4,7%	4,7%	0,9%	1,4%	1,4%	1,0%	1,0%	0,8%	1,2%	1,2%	3,2%	
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	21,1%	32,0%	6,9%	16,6%	49,4%	49,4%	18,1%	27,9%	13,3%	15,1%	21,0%	21,7%	1,4%	27,4%	28,7%	
F33.1	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	4,2%	7,5%	2,6%	2,6%	25,4%	25,4%	2,7%	7,1%	7,1%	1,5%	4,6%	3,5%	9,1%	9,1%	9,5%	
F33.2	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	3,2%	5,8%	1,7%	1,7%	25,5%	25,5%	2,3%	4,8%	4,8%	1,2%	4,0%	2,5%	7,8%	7,8%	10,3%	
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	0,7%	1,3%	0,3%	0,3%	6,3%	6,3%	0,4%	0,9%	0,9%	0,8%	0,8%	0,6%	1,2%	1,2%	2,8%	
F33.4	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	0,7%	1,0%	0,3%	0,3%	5,0%	5,0%	0,8%	0,8%	0,8%	0,5%	0,5%	0,6%	0,7%	0,7%	1,3%	
F33.9	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3,6%	5,7%	2,5%	2,5%	11,9%	11,9%	2,5%	4,4%	4,4%	2,1%	3,2%	3,6%	4,5%	4,5%	5,4%	
F34.1	Dysthymia	3,3%	6,2%	2,5%	2,5%	12,1%	12,1%	1,9%	5,0%	5,0%	1,4%	3,3%	4,2%	5,5%	5,5%	4,9%	
F41.0	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	2,2%	4,5%	1,4%	1,4%	6,8%	6,8%	1,4%	3,5%	3,5%	1,4%	3,4%	1,8%	3,9%	3,9%	3,7%	
F41.2	Angst und depressive Störung, gemischt	3,6%	7,4%	2,6%	2,6%	10,0%	10,0%	2,5%	5,2%	5,2%	1,5%	4,9%	4,6%	0,2%	5,3%	5,1%	
F41.9	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3,0%	6,1%	2,2%	2,2%	6,5%	6,5%	2,4%	4,2%	4,2%	1,9%	4,0%	3,4%	0,9%	4,1%	4,5%	
F43.2	Anpassungsstörungen	4,9%	7,9%	4,8%	3,9%	9,6%	9,6%	4,7%	8,6%	8,6%	3,4%	5,1%	5,3%	4,0%	8,6%	8,4%	
F45.41	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	4,1%	3,6%	3,5%	3,5%	3,9%	3,9%	1,1%	10,5%	10,5%	4,3%	1,9%	1,9%	6,1%	1,7%		
F45.9	Somatiforme Störung, nicht näher bezeichnet	8,8%	12,2%	3,9%	7,2%	12,0%	12,0%	5,4%	10,4%	6,9%	5,8%	8,6%	9,0%	2,1%	10,4%	8,3%	
F60.30	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	0,8%	0,7%	0,2%	0,2%	2,9%	2,9%	1,2%	1,2%	1,2%	0,4%	0,4%	0,1%	2,0%	3,9%		
F60.31	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1,3%	1,5%	0,3%	0,3%	9,1%	9,1%	0,6%	2,7%	2,7%	1,0%	1,0%	0,1%	6,2%	7,2%		

Tab. 4 (Fortsetzung)

G20.00	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	0,5%	4,7%	0,6%	0,5%	1,3%	0,3%	0,5%	7,1%	0,7%	0,6%
G20.10	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	0,5%	6,2%	0,6%	0,6%	1,4%		0,6%	6,5%	1,2%	0,9%
G20.11	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	0,2%	5,5%	0,3%	0,3%	0,9%		0,3%	3,3%		0,4%
G20.90	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	1,9%	15,0%	2,2%	1,9%	4,8%	1,6%	4,2%	2,5%	1,8%	3,1%
G25.0	Essentieller Tremor	0,7%	7,7%	1,3%	0,8%	0,8%	0,8%	5,9%	62,2%	11,5%	0,8%
G25.3	Myoklonus	0,2%	1,9%	0,1%	+	2,7%			0,1%	0,7%	1,0%
G25.81	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	4,5%	10,2%	5,5%	2,5%	2,1%	4,3%	1,4%	1,0%	4,2%	1,3%
G44.0	Cluster-Kopfschmerz	0,5%	0,2%	0,3%	0,6%		1,0%		0,2%		0,6%
G47.0	Ein- und Durchschlafstörungen	4,0%	9,4%	4,1%	4,6%	4,5%	5,1%	6,8%	3,5%	4,5%	1,6%
G47.9	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	5,3%	11,4%	4,5%	5,4%	4,4%	5,8%	10,4%	5,0%	4,8%	4,6%
G54.6	Phantomschmerz	0,8%	0,1%	0,8%		0,4%			0,8%		
M53.1	Zervikobrachial-Syndrom	6,5%	7,3%	2,0%	6,0%	3,0%	7,6%	3,9%	3,4%	8,1%	3,5%
M54.16	Radikulopathie: Lumbalbereich	10,0%	11,1%	4,3%	8,4%	4,3%	10,9%	4,8%	5,8%	13,3%	6,5%
M54.2	Zervikalneuralgie	10,8%	11,5%	5,0%	11,2%	4,9%	12,1%	5,9%	6,7%	12,1%	6,7%
M54.4	Lumboischialgie	11,7%	13,1%	4,9%	10,0%	5,0%	13,6%	6,0%	7,0%	17,8%	6,5%
M79.70	Fibromyalgie: Mehrere Lokalisationen	1,2%	1,4%	1,5%	1,5%	0,4%	1,8%		2,6%	0,5%	0,6%
R25.1	Tremor, nicht näher bezeichnet	1,0%	7,1%	1,2%	1,0%	1,7%	1,0%	6,0%	0,7%	39,7%	1,6%

OLU: Off-Label-Use; „+“: infolge Datenschutzregelung unquantifizierter Code

Inzwischen könnte kritisiert werden, die Datenbasis – Beobachtungszeitraum sind die Jahre 2010 und 2011 – wäre veraltet. Das Projekt wurde Ende 2014 begonnen mit den damals jüngst der Datenaufbereitungsstelle gemäß § 303d SGB V beim DIMDI zur Verfügung stehenden Daten; zwischen dem Jahr der Nutzung als Abrechnungsdaten und der Möglichkeit der wissenschaftlichen Nutzung bei der Datenaufbereitungsstelle vergehen also etwa drei Jahre. Innerhalb eines Jahres erlauben die Kapazitäten der Datenaufbereitungsstelle Auswertungen von nur etwa 100 Wirkstoffen. Im Laufe des Projekts die Beobachtungszeiträume zu ändern, wäre im Gesamtkontext aller etwa 200 auszuwertenden Wirkstoffe methodisch fragwürdig, denn innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppen – hier die Antikonvulsiva – sollte Vergleichbarkeit gewährleistet sein. Auch hätte ein Umstieg auf jüngere Berichtsjahre zusätzliche Verzögerungen bewirkt. Demgegenüber darf vermutet werden, dass der Off-Label-Use sich über die Jahre nur begrenzt ändert. Denn logische Motive für Änderungen können eigentlich nur neu zugelassene Wirkstoffe mit Anwendungsgebieten, die bisher durch Off-Label-Use „bedient“ wurden, sein oder wissenschaftliche Erkenntnisse, durch die sich der Off-Label-Use verbietet. Darüber hinaus dürfte sich der Off-Label-Use in den ersten Jahren nach Zulassung eher ausweiten als in späteren Jahren. Für derartige Effekte besteht jedenfalls bei den hier berichteten Antikonvulsiva kein Anhalt. Allerdings wäre zweifellos sinnvoll, die hier postulierte Stabilität des Off-Label-Use empirisch durch Vergleich mit jüngeren Daten zu prüfen.

Rekonstruktionen waren nur bei Gabapentin und Pregabalin infolge unzureichender Operationalisierbarkeit der Indikation „chronischer Schmerz“ und bei Sultiam wegen unvollständiger Operationalisierung der Rolando-Epilepsie erfolgt.

Die Häufigkeit des Off-Label-Use reichte von 1% (Lacosamid) bis über 60% (Clonazepam, Sultiam). Grundsätzlich kann als mögliche Ursache

Tab. 5a. Allgemeine Morbidität (Auszug) unter Antikonvulsiva – Carbamazepin bis Oxcarbazepin. Infolge im Beobachtungszeitraum wechselnder Kodierungen werden die Häufigkeiten grundsätzlich überschätzt (die im Interesse der Komprimierung gebildeten Summen haben nur illustrativen Charakter, denn bis auf Code N18 sind die summierten Codes nicht durchgehend disjunkt, weshalb das Aufsummieren nur bedingt zulässig ist)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Carbamazepin OLU	Carbamazepin ILU	Clonazepam OLU	Clonazepam ILU	Ethosuximid OLU	Ethosuximid ILU	Gabapentin OLU	Gabapentin ILU	Lacosamid OLU	Lacosamid ILU	Lamotrigin OLU	Lamotrigin ILU	Levetiracetam OLU	Levetiracetam ILU	Oxcarbazepin OLU	Oxcarbazepin ILU
max Kap C	Malignome	3%	3%	2%	3%	0%	0%	3%	4%	0%	5%	2%	2%	5%	6%	3%	3%
Summe Kap C	Malignome	28%	30%	16%	24%	0%	0%	34%	48%	0%	16%	11%	18%	42%	49%	17%	16%
	Arzneimittelinduzierte Folsäure-Mangelanämie						0%										
D64.9	Anämie, nicht näher bezeichnet	6%	5%	6%	5%	3%	4%	7%	7%	5%	5%	4%	5%	7%	7%	4%	4%
D69.61	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet; Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	2%	2%	0%	1%	2%	2%	1%	1%
D70.18	Sonstige Verlaufsformen der arzneimittelinduzierten Agranulozytose und Neutropenie	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
D70.3	Sonstige Agranulozytose	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
D70.7	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%	1%	0%	1%	0%
E03.9	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet	8%	8%	9%	9%	5%	11%	8%	9%	9%	9%	11%	10%	10%	10%	7%	9%
E05.9	Hyperthyreose, nicht näher bezeichnet	3%	4%	4%	4%	1%	5%	4%	5%	2%	2%	3%	3%	4%	4%	2%	4%
max E11–E14	Diabetes mellitus	19%	20%	14%	20%	2%	5%	34%	31%	9%	0%	14%	18%	24%	10%	19%	19%
Summe E11–E14	Diabetes mellitus	74%	56%	41%	61%	4%	5%	145%	120%	21%	0%	31%	37%	58%	66%	31%	56%
max E66	Adipositas	8%	8%	7%	8%	7%	6%	12%	10%	7%	0%	7%	10%	7%	6%	7%	9%
Summe E66	Adipositas	23%	23%	19%	21%	12%	6%	37%	29%	17%	0%	19%	26%	19%	16%	18%	26%
F10.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol; Abhängigkeitssyndrom	10%	6%	8%	5%	4%	4%	2%	4%	4%	4%	5%	6%	7%	7%	7%	11%
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	19%	21%	24%	32%	5%	7%	25%	17%	16%	16%	22%	49%	18%	18%	14%	28%
H26.9	Katarakt, nicht näher bezeichnet	8%	8%	7%	10%	1%	2%	13%	10%	4%	4%	5%	5%	7%	7%	5%	8%
I10.90	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet; Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	46%	51%	36%	51%	10%	18%	63%	63%	44%	28%	35%	30%	45%	53%	30%	46%
I25.9	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	13%	15%	10%	17%	1%	2%	22%	18%	5%	5%	8%	8%	13%	17%	7%	12%
I48.19	Vorhofflimmern; Nicht näher bezeichnet	4%	5%	4%	5%	8%	8%	6%	3%	3%	3%	3%	3%	8%	10%	3%	4%
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	8%	8%	7%	9%	2%	13%	10%	3%	3%	3%	4%	4%	9%	12%	4%	6%
I63.9	Hirinfarkt, nicht näher bezeichnet	5%	3%	5%	3%	5%	5%	3%	5%	5%	5%	4%	2%	10%	9%	5%	3%
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	10%	7%	9%	6%	8%	8%	6%	8%	8%	8%	7%	4%	17%	19%	9%	5%
K71.9	Toxische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	1%	0%	1%	0%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	0%	0%	1%	1%	1%	1%
K76.0	Fettleber [fettige Degeneration], anderenorts nicht klassifiziert	7%	7%	5%	7%	1%	10%	7%	3%	3%	3%	4%	6%	5%	5%	4%	7%
K76.9	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	7%	5%	7%	4%	2%	4%	6%	4%	5%	5%	4%	4%	5%	4%	5%	5%
K86.1	Sonstige chronische Pankreatitis	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	1%

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

Tab. 5a (Fortsetzung)

L30.9	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	9%	7%	10%	7%	7%	7%	8%	6%	8%	8%	7%	9%	6%	9%	7%
L51.1	Bullöses Erythema exsudativum multiforme							0%								
L51.2	Toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom]															
L51.9	Erythema exsudativum multiforme, nicht näher bezeichnet	0%														
L53.9	Erythematöse Krankheit, nicht näher bezeichnet	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Summe N18	Chronische Nierenkrankheit Stadium 1–5	9%	9%	8%	11%	18%	15%	5%	0%	6%	5%	13%	19%	5%	7%	7%
R11	Übelkeit und Erbrechen	6%	5%	8%	5%	13%	7%	4%	9%	7%	5%	9%	9%	6%	9%	6%
R40.0	Somnolenz	2%	1%	3%	1%	1%	1%	5%	2%	1%	5%	6%	6%	2%	1%	1%
R42	Schwindel und Taumel	10%	9%	8%	10%	4%	4%	12%	8%	9%	8%	10%	9%	8%	10%	10%
R51	Kopfschmerz	8%	7%	7%	5%	8%	6%	7%	5%	8%	9%	7%	8%	7%	9%	9%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	4%	3%	5%	4%	3%	2%	5%	3%	5%	5%	4%	6%	6%	5%	4%
S72.00	Schenkelhalsfraktur: Teil nicht näher bezeichnet	1%	1%	1%	1%			1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	1%	0%
S72.10	Femurfraktur: Trochantär, nicht näher bezeichnet	1%	0%	1%	1%			1%	0%	1%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
Z95.0	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiofibrillators	3%	3%	2%	3%			4%	3%	2%	2%	1%	4%	5%	2%	3%
Z96.6	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten	5%	6%	5%	7%			11%	8%	3%	3%	4%	5%	5%	3%	6%

Tab. 5b. Allgemeine Morbidität (Auszug) unter Antikonvulsiva – Phenobarbital bis Zonisamid

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Phenobarbital OLU	Phenobarbital ILU	Phenytoin OLU	Phenytoin ILU	Pregabalin OLU	Pregabalin ILU	Primidon OLU	Primidon ILU	Sultiam OLU	Sultiam ILU	Topiramamat OLU	Topiramamat ILU	Valproat OLU	Valproat ILU	Zonisamid OLU	Zonisamid ILU
max Kap C	Malignome	2%	2%	3%	3%	3%	4%	2%	2%	0%	0%	1%	1%	2%	2%	0%	4%
Summe Kap C	Malignome	6%	3%	10%	26%	41%	56%	15%	15%	0%	0%	12%	12%	19%	6%	8%	8%
D52.1	Arzneimittelinduzierte Folsäure-Mangelanämie					0%										0%	
D64.9	Anämie, nicht näher bezeichnet	5%	5%	5%	6%	7%	4%	6%	6%	2%	2%	4%	3%	5%	4%	5%	5%
D69.61	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet: Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	0%	1%	1%	1%	1%	2%	2%
D70.18	Sonstige Verlaufsformen der arzneimittelinduzierten Agranulozytose und Neutropenie					0%	0%									0%	
D70.3	Sonstige Agranulozytose				0%	0%	0%	0%	0%			0%	0%	0%	0%	0%	0%
D70.7	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	1%	0%	1%	1%
E03.9	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet	7%	6%	7%	6%	12%	9%	7%	9%	4%	10%	10%	10%	9%	10%	10%	10%
E05.9	Hyperthyreose, nicht näher bezeichnet	2%	3%	4%	3%	5%	4%	4%	5%	0%	3%	3%	3%	3%	3%	2%	2%
max E11–E14	Diabetes mellitus	6%	13%	15%	22%	29%	24%	12%	28%	0%	8%	17%	13%	15%	7%	7%	7%
Summe E11–E14	Diabetes mellitus	13%	22%	42%	42%	119%	85%	34%	89%	0%	24%	41%	41%	42%	15%	15%	15%
max E66	Adipositas	5%	4%	7%	7%	12%	9%	7%	9%	4%	9%	11%	8%	9%	8%	9%	7%

Tab. 5b (Fortsetzung)

ICD-Code	ICD-Titel 2010/2011	Phenobarbital OLU	Phenobarbital ILU	Phenytoin OLU	Phenytoin ILU	Pregabalin OLU	Pregabalin ILU	Primidon OLU	Primidon ILU	Sultiam OLU	Sultiam ILU	Topiramate OLU	Topiramate ILU	Valproat OLU	Valproat ILU	Zonisamid OLU	Zonisamid ILU
Summe E66	Adipositas	12%	2%	6%	18%	8%	39%	19%	19%	7%	7%	36%	23%	22%	22%	25%	17%
F10.2	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1%	2%	1%	5%	4%	4%	3%	2%	3%	3%	4%	2%	6%	6%	10%	3%
F32.9	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	13%	10%	13%	15%	15%	32%	21%	14%	22%	1%	20%	27%	19%	19%	29%	15%
H26.9	Katarakt, nicht näher bezeichnet	6%	5%	6%	9%	8%	11%	8%	8%	13%	0%	4%	4%	5%	5%	4%	4%
I10.90	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	32%	22%	32%	42%	52%	58%	50%	36%	62%	2%	26%	39%	33%	33%	33%	28%
I25.9	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	11%	6%	11%	13%	19%	20%	15%	10%	23%	6%	10%	5%	8%	8%	7%	5%
I48.19	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	2%	2%	2%	5%	6%	7%	5%	4%	9%	2%	4%	2%	4%	4%	3%	2%
I50.9	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	6%	4%	6%	9%	13%	12%	8%	7%	12%	4%	5%	3%	5%	6%	6%	3%
I63.9	Hirinfarkt, nicht näher bezeichnet	2%	2%	5%	5%	5%	4%	3%	3%	4%	0%	3%	3%	5%	3%	3%	4%
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	3%	4%	3%	10%	16%	7%	5%	5%	6%	4%	5%	5%	8%	5%	5%	6%
K71.9	Toxische Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	0%	0%	1%	1%	1%	1%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
K76.0	Fettleber [fettige Degeneration], anderenorts nicht klassifiziert	4%	3%	4%	6%	6%	9%	6%	5%	8%	3%	4%	4%	5%	5%	5%	3%
K76.9	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	3%	7%	3%	11%	6%	6%	4%	8%	5%	1%	3%	3%	4%	5%	4%	5%
K86.1	Sonstige chronische Pankreatitis	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
L30.9	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	6%	10%	6%	10%	8%	8%	5%	11%	7%	5%	5%	7%	8%	8%	7%	8%
L51.1	Bullöses Erythema exsudativum multiforme	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
L51.2	Toxische epidermale Nekrolyse [Lyell-Syndrom]	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
L51.9	Erythema exsudativum multiforme, nicht näher bezeichnet	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
L53.9	Erythematöse Krankheit, nicht näher bezeichnet	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Summe N18	Chronische Nierenkrankheit Stadium 1–5	4%	2%	4%	7%	7%	18%	13%	5%	13%	2%	4%	4%	6%	7%	6%	3%
R11	Übelkeit und Erbrechen	9%	9%	9%	6%	5%	8%	5%	6%	4%	9%	5%	7%	5%	7%	5%	9%
R40.0	Somnolenz	2%	2%	3%	3%	3%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	1%	3%	2%	3%
R42	Schwindel und Taumel	5%	6%	5%	9%	8%	12%	7%	8%	12%	2%	8%	9%	7%	6%	6%	7%
R51	Kopfschmerz	3%	4%	3%	5%	5%	8%	5%	5%	4%	5%	8%	15%	16%	7%	6%	8%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	3%	4%	3%	5%	4%	6%	3%	4%	4%	2%	5%	3%	5%	4%	4%	5%
S72.00	Schenkelhalsfraktur: Teil nicht näher bezeichnet	1%	1%	2%	2%	1%	1%	1%	2%	1%	0%	0%	0%	1%	1%	1%	0%
S72.10	Femurfraktur: Trochantär, nicht näher bezeichnet	1%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	1%	1%	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
Z95.0	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators	1%	1%	1%	2%	4%	4%	3%	2%	5%	1%	2%	1%	2%	2%	1%	1%
Z96.6	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten	3%	3%	4%	5%	4%	11%	8%	5%	9%	2%	4%	2%	4%	3%	3%	2%

ILU: Gruppen mit In-Label-Use; OLU: Gruppen mit Off-Label-Use, jeweils ohne Berücksichtigung von Rekonstruktionen

des apparenten Off-Label-Use unvollständiges Kodieren nicht ausgeschlossen werden (zum Beispiel erkennbar an der Dominanz unspezifischer Codes). Wenn dem beobachteten apparenten Off-Label-Use aber nur „Fehlerrauschen“ zugrunde läge, dann wäre angesichts der überwiegend großen Zahlen von behandelten Versicherten zu erwarten, dass sich das Ausmaß des Off-Label-Use (**Tab. 2**) zwischen den Antikonvulsiva nicht bedeutsam unterschied. Die Unterschiede erscheinen aber beachtlich.

Für Ethosuximid und Sultiam ist das zugelassene Anwendungsgebiet auf spezielle epileptische Syndrome beschränkt. Beide wurden als Off-Label-Use bei anderen Anfallstypen eingesetzt. Für Levetiracetam ließ sich der – mit etwa 5% geringe – Off-Label-Use nicht quantifizierend aufklären. Infrage kommen insbesondere neurodegenerative Erkrankungen, Migräne und Schmerzsyndrome [2]. Dass das Diagnoseprofil im Off-Label-Use von Oxcarbazepin weitgehend demjenigen von Carbamazepin entsprach, erscheint angesichts der chemischen und pharmakodynamischen Ähnlichkeit nachvollziehbar.

Für Valproinsäure imponierte der Off-Label-Use – vermutlich als adjuvante Therapie – insbesondere bei wahnhaften Störungen, Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen und Depressionen. Für die Indikation „Schizophrenie und Schizophrenie-ähnliche Krankheiten“ ist derzeit auf Basis von 26 Studien (n=2184) ein Cochrane-Review in Arbeit. Bezüglich der Depression ist – obwohl in der Off-Label-Gruppe von Valproinsäure häufiger genannt (28,7% vs. 18,9%) – nicht auszuschließen, dass es sich um zufällige Koinzidenz handelte. Immerhin wird Valproinsäure zur Augmentation bei refraktärer Depression diskutiert [7].

Für Clonazepam und Lamotrigin imponierte der Off-Label-Use bei Depressionen. Für beide wird die Augmentation bei refraktärer Depression – kritisch – diskutiert [8, 10].

Beim Off-Label-Use von Primidon, Phenobarbital und Clonazepam wa-

ren essenzieller Tremor und Parkinson-Krankheit (hier wohl Tremor adressierend) prominent vertreten. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft nennt für den essenziellen Tremor Primidon (neben Propranolol) als 1. Wahl, Gabapentin und Topiramat als 2. Wahl und Clonazepam als 3. Wahl, nicht aber für Parkinson-Tremor.

Bei der gehäuften Nennung von Clonazepam und Phenobarbital bei Schlafstörungen ist – trotz der Häufung – nicht auszuschließen, dass es sich um zufällige Koinzidenz handelte.

Der Off-Label-Use von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Gabapentin und Pregabalin war Krankheiten, die mit Rückenschmerzen einhergehen, assoziiert. Ob dieser Schmerz die Kriterien eines „peripheren (oder zentralen) neuropathischen Schmerzes“ erfüllte, kann nicht geklärt werden. Eine jüngste Metaanalyse [9] weckt Zweifel an einem relevanten Nutzen von Gabapentin und Pregabalin.

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use gegolten haben konnte, wurde nur der familiäre Myoklonus (G25.3) identifiziert, wobei wegen der Grenzen der ICD seltene Epilepsie-Syndrome unidentifizierbar bleiben mussten. Der familiäre Myoklonus ist eine nicht nur seltene, sondern sehr seltene Krankheit. Damit können die gefundenen Häufigkeiten der Nennungen des Codes G25.3 kontrastieren. Myoklonien können Symptom zahlreicher neurologischer Krankheiten sein. Das alphabetische Verzeichnis ordnet dem Code G25.3 mindestens 12 Entitäten zu. Insofern muss offen bleiben, welcher dieser – zum Teil häufigen – Entitäten der Off-Label-Use galt, inwieweit aber dem familiären Myoklonus.

Von den etwa 8000 seltenen Krankheiten können weniger als 300 in der ICD spezifisch kodiert werden. Die übrigen sind entweder als Inklusiva unspezifischen Codes subsumiert oder über das alphabetische Verzeichnis solchen unspezifischen Codes zugeordnet. Das gilt auch für seltene Epilepsie-Syndrome. Um dem näherungsweise abzuhefen, ergänzt das DIMDI im Rahmen eines vom BMG geförderten Projekts des

Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) die seltenen Krankheiten, denen im Orphanet eine Kennnummer (Orpha-Code) zugeordnet ist, in einer öffentlich zugänglichen Testdatei „Alpha-ID-SE“ [1]. Deren Anwendung ist bisher – im Gegensatz zur ICD-10-GM – freiwillig.

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. Das 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 Signal für besonders gehäufte Komorbiditäten lieferte, sei es als Risikofaktoren für die behandelten Störungen, sei es als Komplikation ihrer Behandlung. Auch bei Störungen der Blutbildung und Dermatosen ragten Carbamazepin, Oxcarbazepin und Lamotrigin nicht heraus. Beim Off-Label-Use von Topiramat fiel eine Prominenz der Adipositas und des Diabetes mellitus Typ 2 auf, über deren Zusammenhang mit den das Gewicht reduzierenden Wirkungen von Topiramat nicht spekuliert werden soll, auch wenn dies in der Literatur diskutiert wird. 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. Die Behandlungsdauern müssten in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation betrachtet werden. 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. Schwertfeger, 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.

Anticonvulsants: 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, i. e. some 89% 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 the off-label use of the 16 anticonvulsants investi-

gated varied between 1% (lacosamide) up to more than 60% (clonazepam, sultiam). Apparent off-label use could in part have been due to un-specific coding (sultiam). On the other hand, the off-label use especially addressed psychiatric disorders (valproate in schizophrenia, clonazepam in depression), tremor (primidone, clonazepam), restless-legs syndrome (clonazepam), migraine (valproate) and a variety of diseases associated with chronic pain. No comorbidities potentially signaling specific risks were detected. Familial myoclonus possibly was the only rare disease detected putatively being addressed by the off-label use.

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

Literatur

- DIMDI 2017. Alpha-ID-SE – Anwendungsbereich „Seltene Erkrankungen“. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/alpha-id/seltene-erkrankungen.htm> (Zugriff am 20.08.2017).
- Farooq MU, Bhatt A, Majid A, Gupta R, et al. Levetiracetam for managing neurologic and psychiatric disorders. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:541–61.
- 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.
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Antidementiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:107–18.
- Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, et al. Spektren der Verordnung und Morbidität von Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulanzien, Antidementiva. Korrektur und methodenkritischer Exkurs zur Aussagefähigkeit von Routinedaten. *Psychopharmakotherapie* 2017;24:166–8.
- Ghabrash MF, Comai S, Tabaka J, Saint-Laurent M, et al. Valproate augmentation in a subgroup of patients with treatment-resistant unipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2016;17:165–70.
- Morishita S. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:191–8.
- Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369.
- Tundo A, de Filippis R, Proietti L. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: Evidences and personal experience. *World J Psychiatry* 2015;5:330–41.